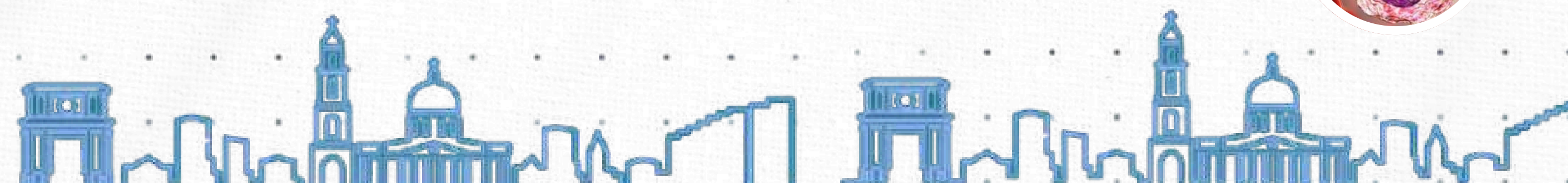
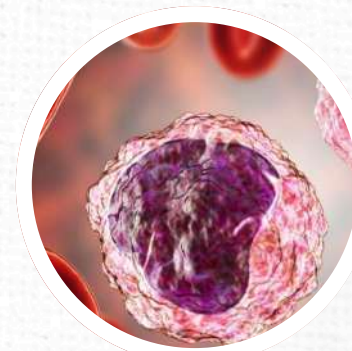
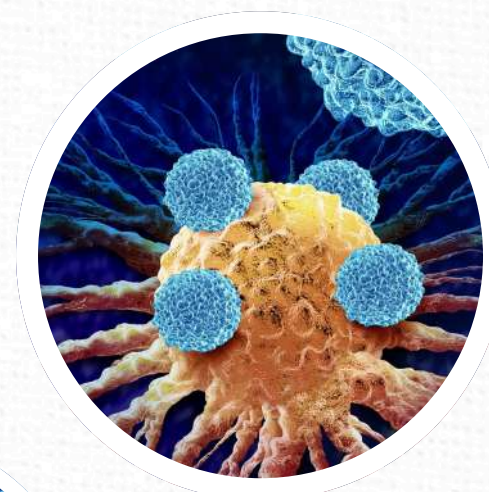




CULEGERE DE LUCRĂRI A CONFERINȚEI NAȚIONALE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

Imunologia pediatrică – de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat



19 septembrie 2025,
Academia de Științe a Moldovei
Chișinău, Republica Moldova

**Conferință națională cu participare
internățională**

***Imunologia pediatrică – de la
fiziologie și suspiciune de boală la
diagnostic și management diferențiat***

**Dedicată aniversării de 80 ani ai
USMF „Nicolae Testemițanu”**

19 septembrie 2025

Chișinău, 2025

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN
REPUBLICA MOLDOVA

"Imunologia pediatică – de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat", conferință națională cu participare internațională (2025 ; Chișinău). Conferință națională cu participare internațională "Imunologia pediatică – de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat" : Dedicată aniversării de 80 de ani ai USMF "Nicolae Testemițanu", 19 septembrie 2025, Chișinău / comitetul științific: Svetlana Șciuca (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Print-Caro). – 188 p. : fig., tab.

Antetit.: Academia de Științe a Moldovei [et al.]. – Texte : lb. rom., engl. – Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – [100] ex.

ISBN 978-5-85748-223-0.

ISBN 978-5-85748-224-7 (PDF).

616-053.2-097(082)=135.1=111 I-48

Tipar Executat la tipografia PRINT-CARO

	Cuprins	Pag.
1.	Programul Conferinței	5
2.	Fiziologia sistemului imun la copii. Factorii de risc epigenetici în ontogeneza sistemului imun – <i>Ion Mereuța, Svetlana Sciuca, Leonid Chișlaru, Eva Gudumac</i>	11
3.	Copilul frecvent bolnav și sistemul imun – interacțiuni, caracteristici clinice, principii de recuperare – <i>Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru</i>	19
4.	Pneumonia comunitară la copilul mic: mecanisme fiziopatogenetice și direcții actuale de cercetare – <i>Alina Murgu, Paula Popovici</i>	28
5.	Evidențe și perspective în managementul infecțiilor respiratorii – <i>Oana Cîțu</i>	37
6.	Vitamin D deficiency in children as a marker of decreased immunity in children – <i>Galina Scerbacova</i>	40
7.	Sindromul inflamator multisistemic în infecția COVID-19 – <i>Corina Conica, Svetlana Șciuca</i>	46
8.	Uveita autoimună post-COVID la copil – <i>Victoria Anghel</i>	54
9.	Rolul statutului imun în prognosticul vital al anomaliilor congenitale la copii – <i>Eva Gudumac, Pisarenco Aliona, Bernic Jana</i>	55
10.	Hiperimunoglobulinemia E – semnificație diagnostică în practica medicală – <i>Svetlana Cemîrtan</i>	56
11.	Alergiile la microscopul imunologiei: oportunități de screening – <i>Cristina Toma</i>	57
12.	Semnificația clinică a investigațiilor imunologice în bolile infecțioase ale copilului – <i>Ludmila Bîrca, Gheorghe Placintă</i>	58
13.	Programul național de imunizări – realizări, perspective – <i>Veaceslav Gușu, Laura</i>	60
14.	Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – realități și perspective – <i>Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschii, Laszlo Marodi</i>	61
15.	Cele 10 semne de alarmă pentru IDP: utilitate practică în medicina de familie și pediatrie. – <i>Dorina Efros, Tomacinschii Cristina, Rodica Selevestru, Neamțu Liuba, Svetlana Șciuca</i>	63
16.	Infecțiile bronhopulmonare în imunodeficiențele primare la copii – <i>Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschii, Mihaela Bătăneant</i>	71
17.	Imunodeficiențele primare și enteropatiile la copii – <i>Laura Trandafir</i>	85

18.	De la imunodeficiențele primare la patologia cardiovasculară: punți între imunologie și cardiologie pediatrică – <i>Ina Palii, Victoria Sacara, Lucia Pîrțu, Veronica Eșanu, Iulia Rodoman, Olga Ciuhrii</i>	110
19.	Septicemia – expresia clinică a proceselor infecțioase în erorile înnăscute ale imunității - <i>Rodica Selevestru, Aliona Cotoman, Cristina Tomacinschii, Alexis Cochino, Svetlana Șciuca</i>	111
20.	Limfopenia – un indicator al statutului imunocompromis la copii cu afecțiuni septice – <i>Catrinescu Aliona, Ludmila Chiriac, Jana Bernic, Ala Donos, Dumitru Frunze</i>	119
21.	Infecțiile fungice la copilul imunocompromis – <i>Nelea Buga, Cristina Tomacinschi, Ianos Adam, Svetlana Șciuca</i>	120
22.	Rolul imunohistochimiei în determinarea imunodeficienței locale în afecțiunile ORL – <i>Lucian Danilov, Mihail Maniuc, Polina Ababii, Maria Bugar</i>	127
23.	Imunodeficiențele primare la adulți – <i>Victoria Brocovschii</i>	129
24.	Algoritmul de diagnostic în IDP: de la hemogramă la secvențiere genetică – <i>Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca, Mihaela Bataneanț</i>	130
25.	Imunomodulatorile în infecțiile majore la copii – <i>Ina Revenco, Eva Gudumac Jana Bernic, Mihail Kostinov</i>	139
26.	Imunodeficiențele în patologia rinosinuzală a copilului – <i>Mihail Maniuc, Alexandru Didencu, Lucian Danilov, Polina Ababii, Daniel Furculița, Maria Bugar</i>	147
27.	Mielomul multiplu – fenomene imunologice în etiopatogenie – <i>Buruiană Gheorghe, Chișlaru Leonid</i>	148
28.	Limfomul în context de imunodeficiență pediatrică: ghidaj diagnostic și conduită terapeutică – <i>Alina Dănilă, Jana Bernic, Igor Ambros, Valeria Dănilă</i>	163
29.	Sistemul fagocitar la copii – <i>Hîncu Cristina, Efros Dorina, Tomacinschii Cristina, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca</i>	176
30.	New biomarkers in the diagnosis and prognosis of neonatal infections in respiratory distress syndrome – <i>Victoria Grosu</i>	188

Conferință națională cu participare internațională
„Imunologia pediatică – de la fiziologie și suspiciune de boală la
diagnostic și management diferențiat”

Dedicată aniversării de 80 ani ai USMF „Nicolae Testemițanu”

19 septembrie 2025, 13:00-18:00

Sala Azurie, Academia de Științe a Moldovei

Program

13.00-13.10 Deschiderea conferinței

Mesaje de salut

- **Ion Tighineanu** – Președintele Academiei de Științe a Moldovei, academician
- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatică „Natalia Gheorghiu”, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Olga Cernetchii** – Prim-prorector, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Departament Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- **Jana Chihai** – Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, conf.univ., dr.hab.șt.med., șef Catedră Sănătate mintală, Psihologie medicală și Psihoterapie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Laura Trandafir** – dr., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Griгоре T. Popa”, șef Clinică Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România
- **Laszlo Marodi** – Director JProject, prof. Semmelweis University, Budapest, Ungaria, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller University, New York, USA

I sesiune 13:10-15:30

Imunitatea copilului și maladii pediatrice – diagnostic, tratamente, recuperare, prevenție

Moderatori:

- **Eva Gudumac** – academician, prof. Univ., dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
 - **Svetlana Șciuca** – membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ.,dr.hab.șt.med., Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
 - **Alina Murgu**- șef lucrari, Dr., Spital Clinic de Urgentă pentru Copii „Sf. Maria”, UMF „Grigore T.Popa, Iași, România
 - **Ninel Revenco**- prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
-
1. **Fiziologia sistemului imun la copii. Factorii de risc epigenetici în ontogeneza sistemului imun** – *Ion Mereuța*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, profesor universitar, dr.hab.șt.med., Director, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie (15 min)
 2. **Copilul frecvent bolnav și sistemul imun – interacțiuni, caracteristici clinice, principii de recuperare** – *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”(15 min)
 3. **Importanța susținerii sistemului imunitar la copii în managementul infecțiilor virale sezoniere** – *Alina Murgu*, șef lucrari, Dr., șef Clinică Pediatrie 1, Spitalul Clinic de Urgentă pentru Copii „Sf. Maria”, UMF „Grigore T.Popa”, Iași, România (15 min)
 4. **Evidențe și perspective în managementul infecțiilor respiratorii** – *Oana Cîțu*, Medic primar Alergologie și Imunologie Clinică, Iași, România (10 min)
 5. **Vitamin D deficiency in children as a marker of decreased immunity in children** – *Galina Scerbacova*, Specialist Pediatric, MedCare Hospitals and Medical Centers, Dubai, United Arab Emirates (10 min)
 6. **Sindromul inflamator multisistemic în infecția COVID-19** – *Corina Conica* – doctorand, *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al ASM, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
 7. **Uveita autoimună post-COVID la copil** – *Victoria Anghel*, Centrul Integral de Sănătate Sante Monteregie, Centre Champlain, Quebec, Canada (10 min)
 8. **Febra mediteraneană la copii** – *Ninel Revenco*, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Silvia Foca*, dr.șt.med., pediatru reumatolog, Institutul Mamei și Copilului (10 min)
 9. **Rolul statutului imun în prognosticul vital al anomaliilor congenitale la copii** – *Eva Gudumac*, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med., *Pisarenco Aliona*, dr.șt.med., asist.univ., *Bernic Jana*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)

10. **Hiperimunoglobulinemia E – semnificație diagnostică în practica medicală** – *Svetlana Cemîrtan*, medic alergolog-imunolog, AMT Botanica (10 min)
11. **Alergiile la microscopul imunologiei: oportunități de screening–** *Cristina Toma*, dr.șt.med.,conf.univ.,Disciplina pneumologie și alergologie, USMF„Nicolae Testemițanu” (10 min)
12. **Semnificația clinică a investigațiilor imunologice în bolile infecțioase ale copilului** – *Ludmila Bîrca*, conf. univ., dr.șt.med., Director, Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii (10 min)
13. **Programul național de imunizări – realizări, perspective** – *Veaceslav Guțu*, Director adjunct ANSP, master în managementul sănătății publice, *Laura Țurcan*, dr.șt.med., medic epidemiolog, Agenția Națională de Sănătate Publică (10 min)

II sesiune 15:30-18:30

Diversitate clinică și abordări multidisciplinare în imunodeficiențe primare **Moderatori:**

- *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ., dr.hab.șt.med.
 - *Laura Trandafir* – dr., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Griгоре T. Popa”, șef Clinică Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași, România
 - *Jana Bernic* profesor universitar, dr.hab.șt.med. Sef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
 - *Ina Palii*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
1. **Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – realități și perspective** – *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
 2. **Cele 10 semne de alarmă pentru IDP: utilitate practică în medicina de familie și pediatrie.** – *Rodica Selevestru*, conf., dr.șt.med., *Dorina Efros*, medic rezident pediatru, *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
 3. **Infecțiile bronhopulmonare în imunodeficiențele primare la copii** - *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, *Cristina Tomacinschi*, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (15 min)

4. **Imunodeficiențele primare și enteropatiile la copii** – *Laura Trandafir*, dr., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Griгоре T. Popa”, Iași, România (15 min)
5. **De la imunodeficiențele primare la patologia cardiovasculară: punți între imunologie și cardiologie pediatrică** – *Ina Palii*, prof.univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Victoria Sacara*, conf.cerc., dr.hab.șt.biol., *Lucia Pîrțu*, conf.univ., dr.șt.med., *Veronica Eșanu*, dr.șt.med., *Iulia Rodoman*, *Olga Ciuhrii*, Clinica Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului (10 min)
6. **Septicemia – expresia clinică a proceselor infecțioase în erorile înăscute ale imunității** – *Rodica Selevestru*, conf., dr.șt.med., *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
7. **Limfopenia – un indicator al statutului imunocompromis la copii cu afecțiuni septice** – *Catrinescu Aliona*, doctorand, *Ludmila Chiriac*, șef Secție reanimare chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, *Jana Bernic*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie pediatrică, *Ala Donos*, dr.hab.șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Dumitru Frunze*, șef Reanimare și terapie intensivă Institutul Mamei și Copilului (10 min)
8. **Imunomodulatele în infecțiile majore la copii** – *Ina Revenco*, dr.șt.med., Secția chirurgie a nou-născuților, Institutul Mamei și Copilului, *Eva Gudumac* academician, prof.univ., dr.hab.șt.med., *Jana Bernic*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie pediatrică, *Mihail Kostinov*, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale, șef Laborator de vaccinoprofilaxie și imunoterapie, Institutul de Vaccinuri și Seruri „I.M.Mecinicov”, Moscova, Rusia (10 min)
9. **Infecțiile fungice la copilul imunocompromis** – *Nelea Buga* doctorand, *Cristina Tomacinschi*, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
10. **Rolul imunohistochimiei în determinarea imunodeficienței locale în afecțiunile ORL** – *Lucian Danilov*, conf.univ., dr.hab.șt.med., *Mihail Maniuc*, prof.univ., dr.hab.șt.med., *Polina Ababii*, conf.univ., dr.șt.med., *Maria Bugan*, doctorand, Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
11. **Imunodeficiențele primare la adulți** – *Victoria Brocovschii*, conf., dr.șt.med., Disciplina Pneumologie și Alergologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
12. **Algoritmul de diagnostic în IDP: de la hemogramă la secvențiere genetică** – *Cristina Tomacinschi*, doctorand, *Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” (10 min)
13. **Tratamente de substituție cu imunoglobuline** – *Alexandr Litvinov*, manager în remedii din imunologie și terapie intensivă, Octapharma, Viena, Austria (10 min)

Comitetul de organizare

Președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

Co-președinți

- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anestezilogie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Laura Mihaela Trandafir**, profesor universitar, dr.hab.med., Șef Secție gastroenterologie Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf.Maria”, Iași, România

Secretari

- **Leonid Chișlaru**, dr.șt.med., conf. cercet., Secretar științific, Secția Științe ale Vieții, AȘM
- **Rodica Selevestru** – conf.univ., dr.șt.med., Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu

Membrii

- **Ina Palii**, prof.univ., dr.hab.șt.med., vice-director, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercetător științ., Științe ale vieții, AȘM
- **Ianoș Adam**, asistent univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Oana Cîțu**, Medic primar, Alergologie și Imunologie Clinică, Iași, România
- **Victoria Anghel**, Centrul Integral de Sănătate Sante Monterege, Centre Champlain, Quebec, Canada

Comitetul științific

Președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al AȘM

Co-președinți

- **Jana Bernic**, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Șef Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Alina Murgu**, șef lucrari, Dr., șef Clinică Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, UMF „Grigore T.Popa”, Iași, România

Secretari

- **Cristina Tomacinschii** – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului
- **Corina Conica** – doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului

Membrii

- **Ninel Revenco**, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Mihail Maniuc**, prof.univ., dr.hab.șt.med., Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Mihail Kostinov**, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale, șef Laborator de vaccinoprofilaxie și imunoterapie, Institutul de Vaccinuri și Seruri „I.M.Mecinicov”, Moscova, Rusia
- **Galina Scerbacova**, Specialist Pediatric, MedCare Hospitals and Medical Centers, Dubai, United Arab Emirates

FIZIOLOGIA SISTEMULUI IMUN LA COPII.

FACTORII DE RISC EPIGENETICI

ÎN ONTOGENEZA SISTEMULUI IMUN

Ion Mereuța^{1,2,3}, Svetlana Șciuca^{2,3}, Leonid Chișlaru³, Eva Gudumac^{2,3}

¹Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³Academia de Științe a Moldovei

Sistemul imun prezintă un complex de celule, țesuturi și organe, în special, sistemul limfatic, care colaborează pentru a proteja organismul împotriva infecțiilor, bolilor și substanțelor străine, cum ar fi bacteriile, virusurile, ciupercile și paraziții. Imunitatea este formată dintr-o structură complexă, interactivă a componentelor structurale ale sistemului limfatic, elementelor celulare și umorale, care asigură organismul copilului cu o protecție de factori din anturajul macroorganismului.

Componentele sistemului imun. Celulele sistemului imun includ limfocitele T și limfocitele B, macrofagele, neutrofilele și celulele dendritice. Fiecare tip de celulă are un rol specific în răspunsul imun. Organele limfoide, precum splina, ganglionii limfatici și măduva osoasă sunt esențiale pentru producerea și activarea celulelor imune. Anticorpi sunt proteine produse de limfocitele B, care interacționează cu antigenele patogenilor, facilitând la neutralizarea sau distrugerea acestora [1,5,6,14].

Tipuri de imunitate: imunitate înăscută, imunitate adaptivă.

Imunitatea înăscută prezintă prima linie de apărare a organismului și include bariere fizice (pielea, mucoasele) și celule imune care au proprietăți de a reacționa rapid la infecții. Componentele imunității înăscute sunt prezente în momentul contactului organismului cu antigenele exogene și este format dintr-un set de mecanisme de rezistență la boli, care nu prezintă specificitate pentru un anumit microorganism. Componentele moleculare ale imunității înăscute recunosc moleculele specifice pentru agenții patogeni, care se întâlnesc frecvent. Celulele fagocitare (macrofagele și neutrofilele), barierele (pielea, mucoasele), compușii antimicrobieni sintetizați de gazdă joacă un rol important în imunitatea înăscută.

Imunitatea adaptativă se dezvoltă în timp pe parcursul vieții copilului și adultului și implică un răspuns specific la un concret patogen prin sinteza anticorpilor specifici. Imunitatea adaptivă prezintă un grad ridicat de specificitate, are proprietăți de memorie și reacțiilor imune specifice. Răspunsul imun adaptiv împotriva unui antigen se realizează în 5-7 zile după expunerea inițială la antigen. Contactul repetat cu același antigen, în timp, are ca rezultat un răspuns al memoriei, care este mult mai rapid decât primul, este mai

exprimat și mai eficient în neutralizarea și eliminarea agentului patogen. Elementele principale ale imunității adaptive sunt limfocitele, anticorpii specifici și alte molecule. Limfocitele T și limfocitele B asigură un rol crucial în imunitatea adaptivă, oferind protecție specifică antiinfecțioasă pe termen lung organismului [3,9,11,13].

Răspunsul imun. Atunci când un patogen invadează organismul, sistemul imun detectează antigenii acestuia și activează celulele imune pentru a lupta împotriva infecției. Acest proces poate include inflamația, care ajută la atragerea celulelor imune la locul infecției.

Dezvoltarea sistemului imunitar. Imunitatea la copii este un subiect fascinant și complex.

La nou-născut sistemul imunitar are o structură formată, dar este imatur funcțional. În primele luni de viață, imunitatea este susținută de anticorpii materni transportați prin bariera placentară și postnatal prin laptele matern. Acest lucru oferă o protecție temporară împotriva infecțiilor.

Cercetările arată, că sistemul imunitar al copiilor realizează o maturare semnificativă în primii ani de viață. Studiile publicate au evidențiat cum expunerea timpurie la microbi și infecții poate influența dezvoltarea imunității adaptative.

Sistemul celular al imunității. Limfocitele T au o mare precizie în recunoașterea structurilor antigenice și în felul care îl atacă, ceea ce induce o afectare mai mică a țesuturilor adiacente cu leziuni tisulare minime. Caracteristic este o viteză de reacție lentă la primul contact, fiind nevoie de timp și contacte multiple repetate pentru a deveni mai eficiente în distrugerea țintelor [5-7].

Limfocitele B sunt celule producătoare de imunoglobuline serice A, M, G, a anticorpilor, dar sunt implicate și în prezentarea de antigene. Acestea recunosc cu o precizie înaltă antigenele, au o specificitate mare, ceea ce înseamnă că nu deteriorează țesuturile, dar au o viteză mică de reacție la primul contact și au nevoie de timp pentru sinteza anticorpilor specifici, dar în timp, prin contacte repetate, devin din ce în ce mai eficiente în producția de anticorpi [1-4,7,16].

Limfocitele T citotoxice NK (*natural killer*) denumite și limfocite T CD8+ au o mare putere de recunoaștere a antigenelor, pe care-i identifică cu precizie. Aceste limfocite sunt capabile să recunoască celulele infectate cu microbi, virusuri, paraziți, dar și celulele maligne care au pierdut anumiți markeri de suprafață sau care au început să exprime markeri noi. Limfocitele T CD8+ scanează suprafața celulelor pentru a vedea dacă sunt infectate cu virusuri sau sunt celule canceroase. Apoi, celulele T killer sunt capabile să ucidă aceste celule făcând gauri în membrana celulară și injectând enzime în celule. Celulele NK au o viteză mare de reactivitate odată ce ținta a fost marcată, precizie mare, specificitate, efect sigur, nu produc leziuni ale celulelor

normale. Ele ajută la conectarea sistemului imun adaptiv cu sistemul imun înnăscut. Aceste celule produc citokine și regează răspunsurile imune împotriva autoantigenelor. De asemenea, celule T killer au un rol în a controla răspunsurile imune și previn apariția bolilor autoimune [5-7,11].

Limfocitele T helper (CD4+) au un rol de a facilita funcționalitatea altor celule ale sistemului imun. Subpopulația de T helper sunt specializate în secreția de citokine și interleukine, molecule care le permit să coopereze cu alte celule. Astfel, aceste limfocite ajută la activarea celulelor T killer pentru distrugerea celulelor infectate sau anormale, contribuie la maturarea limfocitelor B cu producerea de anticorpi specifici. T helper participă la activarea macrofagelor, permitându-le să fagociteze mai eficient celulele infectate sau canceroase. Limfocitele T supresoare sau reglatoare (Treg) mențin toleranța imunitară, producând substanțe care ajută la suprimarea sau oprirea răspunsului imun. Au un rol în a împiedica apariția unui răspuns imun daunător și previn bolile autoimune, limitează reactivitatea afecțiunilor inflamatorii. Limfocitele T supresoare pot produce un impact negativ prin inhibarea sistemului imun în efectele de aneutraliza unii antigeni și tumori. Limfocitele T de memorie au o viabilitate prelungită după terminarea unei infecții și ajută sistemul imunitar să-și amintească despre o infecție suportată anterior. Aceste limfocite se multiplică rapid după reexpunerea la un virus, microb care a cauzat o infecție anterioară. Celulele T de memorie au un rol important în formarea răspunsului imun după vaccinare.

Caracteristicile dezvoltării sistemului imun celular la copil. Structura populațională a limfocitelor la nou-născut este caracterizată printr-un număr exagerat de limfocite T nespecializate, ineficiența cooperării populațiilor limfocitare, prin care răspunsul imunologic la prezentarea antigenului este imperfect. În perioada copilăriei se constată un număr crescut al valorilor absolute (1000-1200/ml) și relative (65-80%) al limfocitelor T în sângele periferic, iar ponderea limfocitelor T activate constituie 20-23%. Populația de limfocite T se caracterizează prin imaturitatea funcțională a limfocitelor T și subpopulației de celulele T helper, care se majorează lent după vârsta de 2 ani. Proprietățile funcționale imature a limfocitelor T sunt confirmate de reacțiile de blastogeneză spontană minimale, iar reacțiile stimulate cu antigene sunt constante la toate etapele copilăriei [2, 6,15,19].

Populația de limfocitele B se caracterizează printr-un număr constant la toate vârstele copilăriei și constituie 10-14% (170/ml) în hemoleucograma sângelui periferic. Caracteristicile funcționale sunt marcate de o imaturitate funcțională a proceselor de sinteză a anticorpilor specifici și imunoglobulinelor, care devin eficiente treptat cu maturarea organismului. Este de menționat, că la copilul mic se constată o sensibilitate majorată a limfocitelor B la efectele celulelor T helper.

Stimularea masivă antigenică din perioada postnatală favorizează dezvoltarea țesuturilor limfoide ale copilului, proliferarea limfocitelor cu migrarea lor în ganglionii periferici, creșterea greutateii lor, dezvoltarea intensivă a centrilor germinativi din structurile limfoide. Aceste fenomene determină intensificarea proceselor de maturare a limfocitelor, majorarea numărului de plasmocite – limfocite mature funcțional, care sintetizează imunoglobuline, anticorpi specifici la stimulii antigenici exogeni (bacterii, virusuri). Caracteristic pentru nou-născut este o limfopoieză și imunitate celulară funcțional deficitară, deși numărul de limfocite în sângele periferic este majorat. Adaptarea hemoleucografică în perioada neonatală este determinată de încrucișarea fiziologică a formulei leucocitare la vârsta de 5-7 zile cu majorarea treptată a numărului de limfocite. Limfocitoza fiziologică absolută și relativă din primii ani persistă până la vârsta școlară, astfel că numărul de limfocite devine mai mic decât cel al neutrofilelor după vârsta de 6-7 ani [1,3,4,11,16]. În această perioadă se realizează procese de diferențiere și maturare a diferitor linii limfocitare T și B, care acumulează receptori antigenici pentru recunoașterea antigenelor heterogene. Concomitent se acumulează limfocitele T cu memorie.

Caracteristicile dezvoltării sistemului imun umoral al copilului. Imunoglobulinele serice sunt produsul final al activității sistemului imun, prin care se realizează cele mai eficiente mecanisme de protecție antiinfecțioasă a organismului. IgM constituie 6-10% din cantitatea totală a imunoglobulinelor serice, se sintetizează din perioada fetală și sunt prezente în sângele nou-născutului, dar răspunsul imun mediat de IgM nu poate asigura o protecție imună și o memorie sigură, deoarece IgM este cea mai veche filogenetic și mai puțin specifică imunoglobulină, iar anticorpii IgM au un rol secundar în evoluția proceselor infecțioase [4,6,15].

Imunitatea umorală antiinfecțioasă a nou-născutului este asigurată de anticorpii materni IgG, care penetrează bariera placentară și protejează organismul copilului de infecții în primele 4-6 luni de viață. În primele 6 luni ale sugarului se produce o reducere treptată a concentrației imunoglobulinei G în ser din contul eliminării IgG materne, care dispar complet la vârsta de 4-6 luni. Sinteza IgG proprii se inițiază la copilul de 2 luni, se majorează progresiv până la 3 ani, apoi mai lent până la 7-10 ani. Fiind cei mai specifici și eficienți, anticorpii din clasa IgG constituie o pondere cantitativă redusă la sugarul mic, iar cu vârsta concentrația lor devine majoritară și asigură protecția antiinfecțioasă de durată, perioada de semieliminare a anticorpilor IgG este de 21 zile. Optimizarea cantitativă a subclaselor IgG se produce către perioada școlarului și adolescentului – valorile serice normale ale IgG₁ și IgG₄ sunt atinse de către copil la 8 ani, IgG₃ – la 10 ani, IgG₂ – la 12 ani.

Reacțiile imune primare infecțioase la copilul sugar sunt determinate de anticorpi de clasa IgM, care nu asigură o memorie imună sigură și cu vârsta

se reprofilează spre sinteza anticorpilor mai eficienți de tipul IgG. Sinteza anticorpilor de clasa IgM se începe în perioada neonatală și atinge valori comparabile cu ale adultului la vârsta de 1 an. Concentrația serică a IgA în primul an de viață este redusă și constituie 30% din nivelul seric la adulți, atinge valori normale la vârsta de 10-12 ani. Imunoglobulina A secretorie se decelează doar de la vârsta de 3 luni, concentrațiile optime în secrete se sintetizează la copiii de 2-4 ani. La sugar deficitul sIgA este compensat de IgA secretorii din laptele matern în alimentația naturală [1,13,14,16].

Organele sistemului imun. Timusul – organul limfoid primar central al sistemului imun cu structură limfoepitelială și rol primordial în procesele de diferențiere a limfocitelor T pentru asigurarea unei homeostazii optime a organismului copilului. Structura timusului este prezentată de mulți lobuli formați din stratul cortical (limfocite mari, celule stem, limfocite mici cu markeri antigenici pentru subpopulațiile T limfocitare) și stratul medular (corpusele Hassall, celule epiteliale limfocite timus-dependente, care se transferă în patul sanguin pentru a se implica în reacțiile imune). În copilărie timusul este expus unei proliferări tisulare intensive și majorarea dimensiunilor la nou-născut, sugar și menține acest vector până la vârsta de 6 ani, când se începe micșorarea timusului cu o involuție progresivă în perioada pubertară. În cadrul proceselor infecțioase, în special, cu sediul în sistemul respirator, țesutul limfatic al timusului proliferază intensiv cu o hiperplazie și majorarea considerabilă a dimensiunilor, care ulterior prezintă o involuție foarte lentă postinfecțioasă în cadrul episodului morbid. Aceste reacții ale sistemului imun cu timomegalie caracterizează reacția hiperergică la infecții a copilului cu constituție limfatică și certifică o funcție imatură, perturbată a imunității; timomegalia este considerată un risc pentru moartea subită la sugar și copilul mic [4-6,11,15,16,20].

Măduva osoasă – organ primar central al sistemului imun cu funcție de diferențiere a celulelor stem în structuri celulare imunocompetente – precursora a populațiilor/subpopulațiilor limfocitare.

Ganglionii limfatici prezintă structuri limfatice periferice cu rol important în funcționalitatea sistemului imun la copil. Spectrul celular al ganglionilor limfatici este prezentat de celule stem și celule precursora a seriei granulocitare și limfocitare (6-8%). Dimensiunile nodulilor limfatici sunt relativ majorate în perioadele copilăriei, iar limfadenopatia periferică este un marker al proceselor infecțioase localizate [1,5,8,16,19,21].

Organele limfoide ale sistemului respirator este format din țesutul limfoid (bronchus associated lymphoid tissue), care include formațiunile adenoide (tonzilele nasofaringiene), amigdalele palatine, amigdalele tubare, amigdala linguală, țesutul limfoid al peretelui faringelui (foliculi limfoizi, insule limfoide), care realizează o barieră fizică din țesuturi limfoide – inelul

Waldayer, care este cel mai important sediu al celulelor prezentatoare de antigen în organism.

Foliculii limfatici ai sistemului digestiv sunt formați din țesutul limfoid al tractului gastro-intestinal (gut associated lymphoid tissue) constituit din structuri tisulare limfoide situate în tunica proprie a stomacului și intestinelor. Un element de semnificație majoră sunt plăcile Peyer, amplasate în intestin, iar compoziția celulară include aglomerări de macrofage, limfocite, plasmocite. Foliculi limfoizi au o compoziție celulară polimorfă – limfocite B, celule T helper și T supresoare, celule cu proprietăți de adeziune, pinocitoză și eliminare a antigenului pentru prelucrare în celulele dendritice, macrofagele subepiteliale cu prezentare ulterioară limfocitelor locale [2,5,16].

Appendicele este o structură limfoidă atașată intestinului cu organizare macrofagică și funcțională similară plăcilor Peyer cu foliculi limfoizi formați din aglomerări de limfocite B și secretoare interfoliculare care conțin limfocite T.

Splina – organ hematopoietic, dar și de importanță semnificativă pentru sistemul imun. Structurile macrofagale din pulpa roșie a splinei realizează funcții de filtru sanguin, elimină din sânge particule străine, fragmente celulare, eritrocite îmbătrânite și celulele pe care sunt fixate complexe imune, este locul reacțiilor imunologice specifice la antigenele care circulă în sânge. Funcția majoră a splinei este producerea imunoglobulinelor și sinteza anticorpilor față de antigenele circulante, realizată prin intermediu limfocitelor B activate în pulpa albă, a plasmocitelor din pulpa roșie și a celulelor NK din zona marginală [5,6,12,15,16].

Factorii de risc cu impact asupra imunității. Regimul alimentar și calitatea produselor alimentare, somnul, activitatea fizică și expunerea la factorii de mediu pot influența dezvoltarea și funcționarea sistemului imunitar. Astfel, alimentația echilibrată și un somn adecvat sunt esențiale pentru o imunitate sănătoasă.

Impactul alimentației copilului asupra imunității este semnificativ. O dietă săracă în nutrienți esențiali poate afecta capacitatea organismului de a lupta împotriva bolilor, infecțiilor, alergiilor. O alimentație echilibrată, bogată în vitamine și minerale, este esențială pentru un sistem imunitar sănătos. Studii recente au arătat că o dietă bogată în nutrienți esențiali, cum ar fi vitaminele A, C, D și zincul, este crucială pentru funcționarea optimă a sistemului imunitar. Multiple studii relatează, că o dietă bogată și diversificată în nutrienți poate sprijini un sistem imunitar sănătos, în timp ce expunerea la substanțe chimice toxice, conservanți, coloranți, emulgatori și alte tipuri de aditivi alimentari poate avea un impact negativ asupra răspunsului imunitar al copilului [7-9,15,17].

Rolul microbiomului în formarea imunității și reactivității sistemului imun este de o importanță majoră pentru copil. Cercetările recente sugerează că

microbiomul intestinal joacă un rol esențial în modularea răspunsului imunitar. Unele studii relatează, că diversitatea microbiomului organismului copilului poate influența predispoziția la alergii și boli autoimune.

Factori genetici se referă la informația moștenită de la părinți, care poate influența modul în care sistemul imunitar al copilului răspunde la infecții sau vaccinuri. Anumite gene pot determina predispoziția la boli autoimune sau infecții [1-3, 6,14-16].

Factori epigenetici se referă la modificările chimice, care afectează expresia genelor fără a schimba secvența ADN-ului. De exemplu, stilul de viață, dieta, stresul și expunerea la toxine și agenți exogeni agresivi pot provoca modificări epigenetice, care influențează răspunsul imunitar. Aceste modificări pot fi temporare sau pot dura pe termen lung.

Factori de mediu includ anturajul exogen și habitual, cum ar fi poluarea, alimentația, infecțiile anterioare, expunerea la soare și chiar microbiomul intestinal. Toți acești factori pot influența modul în care sistemul imunitar funcționează.

Factorii de risc pot avea un impact semnificativ asupra sistemului imunitar. Fumatul și consumul excesiv de alcool pot slăbi imunitatea, făcând organismul mai vulnerabil la infecții. Stresul cronic poate duce la o secreție crescută de cortizol, care poate inhiba funcția imunitară. Lipsa somnului sau un somn de proastă calitate pot reduce eficiența sistemului imunitar. Expunerea la toxine, substanțele chimice și poluanții pot afecta negativ imunitatea. Este important să cunoaștem acești factori și să adoptăm un stil de viață sănătos pentru a sprijini imunitatea [3,9,10,16,18].

Infecțiile și relația cu sistemul imun prezintă o problemă actuală pentru dezvoltarea sistemului imun la copii. Anumite infecții pot suprima temporar sistemul imunitar, făcând organismul mai susceptibil la alte boli. Infecțiile pot avea un impact semnificativ asupra sistemului imunitar, afectându-l în mai multe moduri. Atunci când organismul este invadat de bacterii, virusuri sau alte patogeni, sistemul imunitar răspunde prin activarea celulelor imune și eliberarea de substanțe chimice pentru a combate infecția. Cu toate acestea, infecțiile severe sau cronice pot duce la o suprasolicitare a sistemului imunitar, ceea ce poate determina o funcționare ineficientă. De exemplu, în cazul infecțiilor virale, unele virusuri pot inhiba direct funcția celulelor imune, slăbind astfel răspunsul organismului. De asemenea, infecțiile pot provoca inflamații excesive, care, pe termen lung, pot deteriora țesuturile și pot contribui la dezvoltarea altor afecțiuni. În plus, anumite infecții pot duce la imunosupresie, o stare în care sistemul imunitar devine mai puțin capabil să lupte împotriva altor infecții sau boli. Acest lucru este adesea observat în cazul infecției cu HIV, care afectează direct celulele imune. Este important să menținem un sistem imunitar sănătos printr-o alimentație echilibrată, exerciții fizice regulate și un somn adecvat, pentru a ajuta organismul să facă față

infecțiilor [9,11-13,17]. Microbiomul intestinal are un impact semnificativ asupra sistemului imunitar. Studiile recente sugerează că un microbiom diversificat poate ajuta la dezvoltarea unei imunități mai puternice. Aceste puncte pot constitui o bază solidă pentru revizuirea ta de literatură.

Concluzie. Sistemul imunitar al copilului are o serie de particularități de vârstă, care sunt în relație etapele de maturare a organismului. În concluzie, imunitatea este rezultatul interacțiunii dintre genele noastre, modificările epigenetice și mediul în care trăim.

BIBLIOGRAFIE.

1. Bara C. Esentialul în imunologie. Editura ALL, București, 2009, 240 p.
2. Bonilla F.A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology* 94.5 (2005): S1-S63.
3. Chaplin, David D. Overview of the immune response. *J.Allergy Clinical Immunology*, vol. 125(2), 2010, S3-23.
4. Delves, P.J., Roitt I. M. The immune system. *New England journal of medicine* 343.1, 2000, p.37-49.
5. Carp Cărare Mihai, *Imunologie și imunopatologie*, 2017, 290 p.
6. Ley K., et al. Neutrophils: New insights and open questions. *Science immunology* 3.30 (2018): 4579.
7. Marodi L. et al. Fifteen Years of the J Project. In: *Jurnal Clin. Immunol.* 2019, vol. 39, nr. 4, pp. 363-369. doi: 10.1007/s10875-019-00633-4.
8. Nicholson L.B. The immune system. *Essays in biochemistry* , vol. 60,3, 2016, p.275-301.
9. Roitt I. *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998
10. Sattler, S. 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
11. Șciuca S., ș.a. Imunodeficiențe primare la copii. Chișinău, „Print-Caro”, 2019, 300 p.
12. Șciuca S., ș.a. Esențialul în imunologia copilului. Chișinău, 2009, 400 p.
13. Șciuca S., Ghinda S., Gudumac V., Tomacinschi C. Imunitatea copilului și metode de diagnostic în imunologie. Chișinău, 2018, 74 p
14. Șciuca S., et al. Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova: Advances and Hope. In: *Journal of Clinical Immunology*. New York. 2023, vol. 43, nr. 1, pp. 714–716. ISSN 0271-9142/ISSNe 1573-2592
15. Șciuca S., ș.a. Malignitățile hematologice la copii cu imunodeficiențe primare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023, nr. 2 (76), pp. 53-56.
16. Șciuca S.,Tomacinschi C. Imunitatea în sănătatea copilului și morbiditatea pediatrică-particularități de vârstă. În:*Materialele Congresului VIII al Fiziologilor din Republica Moldova cu participare internațională*,2024, p.23-32.
17. Sompayrac L.M. How the immune system works. John Wiley & Sons, 2019.
18. Tomacinschi C., Tomacinschi V., Șciuca S. Evaluarea unui copil cu neutropenie. În: *Culegere de publicații „Imunodeficiențele primare în Republica Moldova – succese și provocări”*, Chișinău, 2023, p. 42-49. ISBN 978-9975-175-74-6
19. Zabriskie J.B. *Essential Clinical Immunology*. Cambridge, University Press, 2009, 456 p.

COPILUL FRECVENT BOLNAV ȘI SISTEMUL IMUN- INTERACȚIUNI, CARACTERISTICI CLINICE, PRINCIPII DE RECUPERARE

Svetlana Șciuca^{1,2}, Rodica Selevestru¹

*¹Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie
„Nicolae Testemițanu”,*

²Academia de Științe a Moldovei, Chișinău

Rezumat

Introducere. Copilul frecvent bolnav (CFB) constituie 20–30% din populația pediatrică și este caracterizat prin episoade recurente de infecții respiratorii, determinate de imaturitatea mecanismelor imunologice și de expunerea crescută la agenți patogeni în colectivități.

Scop. Studiul a urmărit evaluarea statutului imun umoral la copiii frecvent bolnavi și aprecierea eficienței imunorecuperării cu imunoglucane.

Metode. Au fost incluși 167 de copii cu infecții respiratorii recurente, investigați clinic și imunologic. Nivelurile serice de IgA, IgM și IgG au fost determinate prin tehnici ELISA, înainte și după administrarea timp de 3 luni a preparatului Imunoglukan P4H®, urmată de o perioadă de monitorizare de 3 luni.

Rezultate. Administrarea imunoglucanului a determinat creșteri semnificative ale nivelurilor serice de IgA ($0,87 \pm 0,07 \rightarrow 1,79 \pm 0,16$ mg/ml), IgM ($1,37 \pm 0,08 \rightarrow 1,93 \pm 0,19$ mg/ml) și IgG ($11,32 \pm 0,5 \rightarrow 13,05 \pm 0,69$ mg/ml). Evoluția clinică a copiilor a fost marcată prin reducerea numărului și severității episoadelor infecțioase.

Concluzii. Imunorecuperarea cu imunoglucane reprezintă o opțiune eficientă în managementul copilului frecvent bolnav, contribuind la restabilirea funcțiilor imunologice și la prevenirea complicațiilor cronice.

IMMUNE SYSTEM DYSFUNCTIONS IN FREQUENTLY ILL CHILDREN: CLINICAL CHARACTERISTICS AND PRINCIPLES OF REHABILITATION

Svetlana Șciuca^{1,2}, Rodica Selevestru¹

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy,

²Academy of Sciences of Moldova, Chișinău

Summary

Introduction. Frequently ill children (FIC) represent 20–30% of the pediatric population and are characterized by recurrent respiratory infections due to immature immune mechanisms and increased exposure to pathogens in childcare settings.

Aim. The study aimed to assess the humoral immune status in frequently ill children and evaluate the effectiveness of immunorehabilitation with immunoglucans.

Methods. A total of 167 children with recurrent respiratory infections were clinically and immunologically evaluated. Serum IgA, IgM, and IgG levels were measured using ELISA techniques before and after a 3-month course of Imunoglukan P4H®, followed by a 3-month follow-up period.

Results. Immunoglukan administration led to significant increases in serum IgA ($0.87 \pm 0.07 \rightarrow 1.79 \pm 0.16$ mg/ml), IgM ($1.37 \pm 0.08 \rightarrow 1.93 \pm 0.19$ mg/ml), and IgG ($11.32 \pm 0.5 \rightarrow 13.05 \pm 0.69$ mg/ml). Clinically, children showed a reduction in both the frequency and severity of infectious episodes.

Conclusions. Immunorehabilitation with immunoglucans is an effective therapeutic approach in the management of frequently ill children, supporting the restoration of immune functions and preventing chronic complications.

Rapoartele anuale ale OMS relatează un număr în creștere a copiilor cu infecții recurente, în special cu localizare în tractul respirator. Acești copii realizează anual mai mult de 4-8 episoade de infecții respiratorii, care evoluează de obicei în forme ușoare, sunt provocate preponderent de virusuri și determină o morbiditate infecțioasă înaltă în perioada copilăriei mici, la preșcolar. Infecțiile respiratorii frecvente în această perioadă de vârstă se dezvoltă pe fondul dereglărilor în mecanismele imunologice de protecție cu caracter tranzitoriu, corijabile spontan sau prin implicări terapeutice minimale. Această interacțiune a copilului mic cu ambianța infecțioasă determină formarea protecției atinfectioase specifice, care ulterior îl va proteja de unele maladii bacteriene și virale repetate [6].

Nou-nascuții și sugarii cu vârsta mai mică de 3 luni beneficiază de protecție imunitară oferită de anticorpii proveniți din laptele matern, dacă sugarul este alimentat natural, la sân. Odata cu înaintarea în vârstă, acești anticorpi își pierd eficacitatea și sunt înlocuiți treptat de anticorpi sintetizați de către sistemul imunitar propriu al copilului, în urma contactelor cu diferite antigene de proveniență virală și bacteriană. În absența anticorpilor proprii, mucoasa oro-faringiană și cea intestinală este vulnerabilă la acțiunea diferitelor tipuri de agenți patogeni, copilul prezentând risc crescut de contractare a infecțiilor atunci când copiii încep frecventarea colectivităților preșcolare (creșe, grădinițe) [5, 6].

Începînd cu vârsta de doi ani, riscul de îmbolnăvire vine cu precadere din interesul copilului pentru mediul înconjurător specific acestei vârste. Aceasta perioadă de dezvoltare presupune interacțiune crescută cu alți copii în cadrul colectivității, fapt ce favorizează răspandirea cu ușurință a diferitor agenți patogeni. Factorii nespecifici de apărare reprezentați de secreția de mucus, pH-ul acidului gastric, microflora intestinală, activitatea diferitelor enzime digestive și nu numai, sunt incomplet dezvoltați la copii de vârstă preșcolară, astfel se explică incidența crescută a îmbolnavirilor după începerea creșei sau grădiniței [2, 5].

Copilul frecvent bolnav este un grup special de supraveghere medicală, care include copii cu 4-8 și mai multe episoade de boli infecțioase acute pe an. În populația pediatrică acești copii frecvent bolnavi constituie 20-30%, iar 2/3 din morbiditatea infantilă este din contul acestor copii. Cota maladiilor respiratorii constituie 80% în grupul de copii frecvent bolnavi și sunt prezentate prin afecțiuni ale sistemului ORL de etiologie infecțioasă (rinite, sinuzite, otite, faringite, amigdalite, laringite), infecțiile bronhopulmonare (bronșite, bronșiolite, pneumonii), dar și patologia respiratorie de geneza alergică (astmul bronșic, rinosinuzite). Acest grup de copii frecvent bolnavi este inclus în grupul de sănătate pentru supraveghere de medicul de familie și pediatru ca copiii cu antecedente ale statutului biologic, cu particularități funcționale și morfologice, care determină riscuri sporite de morbiditate recurentă, persistentă și potențial înalt de cronicizare a maladiilor suportate [1, 9, 11].

Organelor respiratorii superioare le revine primul contact cu infecțiile. Astfel, infecțiile respiratorii (rinite, sinuzite) sunt foarte frecvente la copiii de diferită vârstă. Particularitățile structurale și funcționale ale copilului mic favorizează simptomatologie diversă după evoluție și severitate. Acești copii au respirație nazală dificilă, episoade frecvente de tuse, cefalee, sindrom febril. Dar, când aceste sindroame clinice persistă îndelungat, copilul are nas înfundat, doarme cu gura deschisă, are reușită scăzută cauza acestei respirații nazale dificile poate fi nu doar infecția. Se impune de exclus un fon alergic cu vegetații adenoidice, corpi străini în căile respiratorii. În astfel de circumstanțe copilul poate fi considerat frecvent bolnav. Atât mai mult că, multe infecții

respiratorii inferioare sunt rezultatul aspirațiilor nocturne din rinofaringe, așa numitul *drip syndrome* [1, 6].

Receptivitatea sporită a copilului la infecții respiratorii este determinată de experiența modestă a interacțiunilor precedente cu virusuri, de epuizarea în perioada sugarului a protecției pasive antiinfecțioase acumulată intrauterin. Suportarea infecțiilor repetate de copilul de vârstă mică și preșcolar este un proces normal de adaptare a copilului cu mediul ambiant și determină formarea unei protecții specifice antivirale, care ulterior reduce considerabil frecvența episoadelor infecțioase. Astfel, nu ar fi corect de a aborda infecțiile respiratorii frecvente la copilul mic, ca o stare imunodeficientă congenitală sau dobândită, ci ca o consecință a interacțiunii unui organism în creștere cu infecțiile din anturajul lui. Colectivitățile aglomerate de copii favorizează raspandirea cu ușurință a patogenilor mai ales atunci când copilul nu este izolat la domiciliu de la primele simptome ale infecției. Temperaturile scăzute din sezonul rece, reprezintă un alt factor implicat în apariția îmbolnăvirilor în creșe și grădinițe, prin limitarea timpului alocat activităților desfășurate în aer liber în favoarea celor din spațiile de joacă închise, la nivelul carora crește riscul de expunere la diverși patogeni virali. Incidența înaltă a infecțiilor respiratorii în populația pediatrică este determinată și de imunitatea specifică postinfecțioasă pe termen scurt la unii virusuri respiratori (virusul respirator sincițial, paragripal, rinovirusurile, adenovirus), seroconversia înaltă a virusului gripal, diversitatea serotipică a pneumococilor, stafilococilor, *H.influenzae*, *Mycoplasma spp.* [2, 6, 9, 10, 12].

Prima cauză a îmbolnăvirilor frecvente este socializarea copilului. O particularitate a organismului în primii ani de viață sunt mecanismele de protecție antiinfecțioasă imature. Doar către vârsta de 3 ani răspunsul imunitar antiinfecțios al organismului copilului tinde să se apropie de cel al unui adult. Inelul limfatic, alcătuit din amigdalele palatine și amigdala rinofaringiană, cunoscută sub denumirea de adenoizi reprezintă un sistem de protecție în calea virusilor și microbilor care pătrund în organism prin căile respiratorii. Ele participă la producerea și sensibilizarea limfocitelor, care realizează funcții de protecție. Amigdalele palatine încep să se formeze în cea de a doua jumătate a primului an de viață, atingând maximumul dezvoltării la vârsta de 3-5 ani. Amigdala rinofaringiană se dezvoltă începând cu al doilea an de viață și până la vârsta de 5-7 ani. Aceste considerente cauzale determină îmbolnăvirea mai frecventă a copiilor cu contacte în colectivitățile de copii la o vârstă fragedă (sub 3 ani) [1, 2, 6, 10].

Copii de la vârsta de 3 ani frecventează grădinița și încep să se confrunte cu îmbolnăviri frecvente, uneori săptămânale, în special, infecții ale căilor respiratorii superioare. Acest fapt se explică prin biocenoză incomplet formată a căilor respiratorii superioare. Mucoasele rinofaringelui nu sunt niciodată sterile, la nivelul rinofaringelui se dezvoltă permanent nu doar

microbi saprofiți macroorganismului, ci și floră condiționat patogenă. Până la 5-8 ani biocenoza microbiană a mucoaselor se află în proces de formare, iar spectrul germenilor bacterieni se schimbă frecvent în funcție de mediul exterior, contacte cu alte persoane din anturajul copilului. În colectivitățile de copii are loc un schimb permanent de microfloră, sistemul imunitar este stimulat de virusuri și bacterii continuu, iar din cauza suprasolicitării antigenice funcționalitatea imunității se reduce și nu reușește să se restabilească complet în perioada dintre îmbolnăviri, episoade infecțioase [1, 6, 10].

Studiile imunologice aduc dovezi veridice, care certifică că majoritatea copiilor frecvent bolnavi nu prezintă imunodeficiențe primare, dar statutul imun este expus tulburărilor funcționale și mai puțin influențat de modificări cantitative ale parametrilor imunologici. Este relevant că grupul de CFB este format de copii cu antecedente alergologice familiale și personale (dermatite alergice, evenimente de urticarie, wheezing). La 30 - 50% de copii frecvent bolnavi este majorat nivelul IgE, prezintă sensibilizare alergică polivalentă. Cercetările imunologice indică predominarea la acești copii a reacțiilor imature de tip Th2, caracteristice perioadei neonatale.

Memoria imunologică insuficientă la infecțiile virale determinată de predominarea subpopulațională a Th2 condiționează producția insuficientă a γ -interferonului la copilul frecvent bolnav. Răspunsul imatur mediat de Th2 reduce calitatea fenomenelor de formare a memoriei imune la infecții virale și favorizează IRVA recurente, inclusiv cu același virus. E cunoscută insuficiența sintezei induse a γ -interferonului și α -interferonului la acești copii, iar imunitatea specifică antivirală la CFB nu este durabilă și o ulterioară infectare cu același agent provoacă alt episod infecțios [1, 4, 9].

La copilul frecvent bolnav sunt prezente tulburări de interacțiune imunologică intercelulară, hiperproducția interleukinelor 2, 4, 6 cu concentrații serice sporite, reducerea cantitativă a celulelor citotoxice active (CD8+), populației limfocite T. Aceste disfuncții imunologice prezente în perioadele asimptomatice caracterizează o stare de tensionare a potențialului compensator imun ale copilului frecvent bolnav în condițiile unei stimulări antigenice persistente [5].

Un rol important în statutul imun al copilului frecvent bolnav revin mecanismelor nespecifice de protecție locală, care constituie prima barieră pentru infecții, însă și aceste reacții nu-s perfecte și nu protejează efectiv copilul de invazii bacteriene și virale. Concentrația lizozimului, complementului și IgA în secrete sunt factorii determinanți ai protecției antiinfecțioase. Nivelul redus de IgA secretorie în salivă, secretele nazale și bronșice, activitatea insuficientă a lizosimului determină caracteristica mecanismelor antiinfecțioase locale ale copilul frecvent bolnav. Copilul cu infecții respiratorii recurente este marcat de disfuncții fagocitare exprimate prin cantitate redusă a neutrofilelor și a celulelor de expresie a moleculelor de

adezie. Hemotaxisul neutrofilelor se activează prin hiperproducția compensatorie a IL8 serice caracteristice copilului frecvent bolnav [6, 9].

Actualmente copilul frecvent bolnav este abordat nu ca un copil imuno-compromis, ci ca un organism cu probleme alergice, determinate de activarea Th-2 limfocitelor, sinteza excesivă a citokinelor IL-4, IL-5, IL-13. Activarea și inducerea proceselor de maturizare a eozinofilelor e determinată de IL-5, iar citokinele IL-4 și IL-13 stimulează producerea IgE de limfocitele B. Polimorfismul și multitudinea factorilor alergizanți în condițiile influențelor tehnogene, noxelor ecologice, nocivităților habituală, alergenilor alimentari determină majorarea impunătoare a bolilor alergice la copii din perioada sugarului și vârstei mici. Sistemul imun al copilului frecvent bolnav este alergizat și prin administrări excesive, deseori nearumentate de antibiotice, alte remedii medicamentoase cu potențial sensibilizant marcat.

Administrarea antibioticelor copiilor cu infecții recurente produc influențe imunosupresive asupra Th-1 reacțiilor și stimulează persistența fenomenelor imune de tip Th-2, responsabile de procesele alergice, induce reacții de hipersensibilizare alergică, produce efecte toxice asupra sistemului imun al copilului [5, 6]. Indicarea remediilor antibacteriene copiilor la fiecare episod de boală infecțioasă poate facilita apariția tulpinilor bacteriene polirezistente, contribuie la instalarea disbiozei în sistemul respirator, fapt care necesită optimizare a programului de management terapeutic al infecțiilor respiratorii la copii [1, 6, 9].

Copilul frecvent bolnav este un grup, care ulterior poate genera diferite maladii cu caracteristici cronice la copil și adult. Acest prognostic evolutiv impune efectuare a unor măsuri de recuperare a copilului frecvent bolnav, orientate spre redresarea mecanismelor de protecție, fenomenelor imunologice, proceselor de receptivitate la bolile cu caracter infecțios, imunopatologic, alergice. Tratamentul patogenetic de recuperare a copilului frecvent bolnav cu lizate bacteriene, imunomodulatoare este demonstrat ca eficient în managementul acestui grup de copii și poate asigura o redresare a reactivității organismului la diferite influențe exogene, inclusiv infecțioase [1, 6].

Programul de recuperare imunologică a copilului prevede utilizarea remediilor imunomodulatoare, care pot fi administrate în monoterapie, precum și în combinație cu alte medicamente de fortificare a organismului. Aceste măsuri de imunorecuperare pot fi programate la etapele de convalescență a proceselor malade infecțioase, în perioadele sezoniere cu riscuri pentru infecții respiratorii (toamna, iarna), în special, în zonele ecologic nefavorabile pentru a fortifica statutul imunoreactiv al copilului.

Imunomodulatorii pot fi indicate în tratamentele complexe concomitent cu antibioticele, remediile antivirale și antiparazitare, în perioadele prevaccinale și postvaccinale pentru o imunizare mai eficientă și sigură a copilului frecvent bolnav.

Este important ca administrarea imunomodulatorilor să fie realizată sub monitoringul imunologic, care este util în cazurile dereglărilor statutului imun, precum și în supravegherea efectelor imunomodulatorii [3, 6, 7, 9, 11].

La copiii cu infecții respiratorii recurente într-o serie publicații sunt raportate efectele benefice ale Pleuranului (β -glucan din *Pleurotus ostreatus*), care a fost administrat, în special, sub formă de sirop. Prin urmare, în aceste studii internaționale, multicentrice, prospective, deschise și de urmărire, realizate în multiple centre pediatrie (Spania, Polonia, Slovenia, Croația, Bosnia și Herțegovina, Serbia, Turcia) între anii 2011 și 2021, a fost evaluată incidența morbidității pediatrie infecțioase recurentă sub efectul tratamentului cu β -glucan din *Pleurotus ostreatus*, care au demonstrat beneficiile clinice, evolutive și o recuperare imunologică bună a copiilor cu diferite entități nozologice respiratorii [3, 6, 8, 11].

Scopul studiului este evaluarea statutului imun umoral la copii frecvent bolnavi în contextul recuperării imunologice cu imunoglucane.

Materiale și metode.

Studiul efectuat a inclus un lot de 167 copii cu infecții respiratorii recurente frecvente la vizitele ambulatorii și internați în Clinica Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului. Repartizarea în lotul de bază conform caracterului de *gender* a constatat prevalarea băieților în 58,1% (n=97) și 41,9% cazuri (n=70) fete.

Nivelul seric al imunoglobulinelor serice IgA, IgM, IgG (mg/ml) au fost apreciate prin tehnici imunoenzimatică (ELISA).

Au fost evaluați copiii pe o perioadă de 3 luni de administrare a Imunoglucan P4H® (10 mg de pleuran și 10 mg de vitamina C în 1 ml de lichid) și o perioadă de urmărire de 3 luni. Copiilor care au îndeplinit criteriile de includere li s-a administrat capsule sau suspensie de Imunoglucan P4H® într-o doză de 1 ml per 5 kg greutate corporală în fiecare dimineață, pe stomacul gol, pe o perioadă de trei luni.

Rezultate.

Studiul aprecierii imunității umorale la copiii cu infecții respiratorii recurente a constatat un nivel al IgA serice egal cu $0,87 \pm 0,07$ mg/ml (cu valori minime de 0,08 mg/ml și maxime de 2,7 mg/ml), comparativ cu concentrația IgA serice după cura de tratament cu imunoglucane, care s-a majorat și a atins valori de $1,79 \pm 0,16$ mg/ml (fig.1).

Evaluarea nivelului IgM serice până la administrare de imunoglucan a prezentat valori de $1,37 \pm 0,08$ mg/ml comparativ cu concentrația IgM serice, care a avut o creștere până la concentrația serică de $1,93 \pm 0,19$ mg/ml) după tratamentul copiilor luați în studiu (fig.1).

Nivelul inițial al IgG serice la copiii examinați a constituit $11,32 \pm 0,5$ mg/ml, iar la etapele prospective după administrarea preparatelor cu imunoglucane, concentrația IgG serice s-a majorat până la valori de $13,05 \pm 0,69$ mg/ml (fig.1).

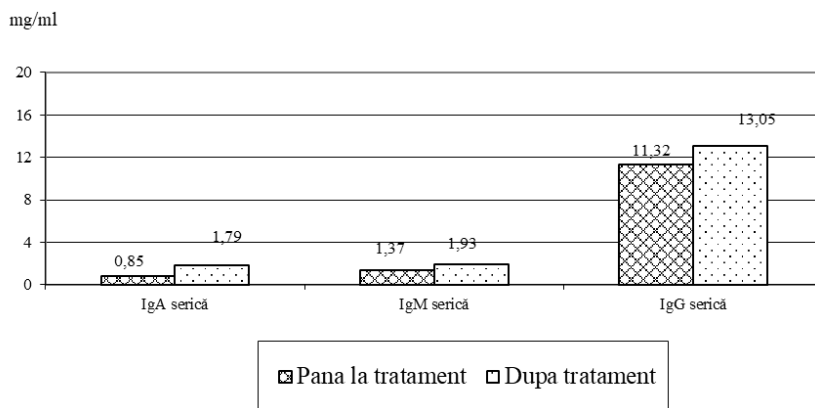


Figura 1. Concentrațiile imunoglobulinelor serice la copiii în cadrul tratamentului cu imunoglucane

Concluzie.

Copilul frecvent bolnav este un grup impunător de supraveghere medicală, care cere efectuarea unui monitoring clinico-imunologic și necesită programe de imunorecuperare pentru prevenirea maladiilor cronice grave. Imunorecuperarea copiilor cu imunoglucane a produs beneficii prin redresarea proceselor de sinteză a imunoglobulinelor serice cu impact pozitiv asupra stării de sănătate.

Bibliografie

1. Ababii I., Șciuca S., Maniuc M., ș.a. Esențialul în otorinolaringologia copilului. Chișinău, 2011, 400 p.
2. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, et al.. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021 Oct 25;47(1):211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0. PMID: 34696778; PMCID: PMC8543868.
3. Gans H.A. IL 12, IFN- gamma and T-cell proliferation to measles in immunized infants. *J. Immunol.*, 1999, v.67, N2, p.171-177
- 4 .Kliegman Robert M. [et al.]. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th edition, 2020. IE ISBN: 978-0-323-56890-6
5. Pasnik J., Ślęmp A., Cywinska-BernasA. Et al.. Preventive effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections-open-label prospective study. *Current Pediatric Research. Poland* (Pasnik J., 2017). ISSN: 0971-9032 link: <https://www.currentpediatrics.com/articles/articles/articles/preventive-effect-of-pleuran-glucan>
6. Protocol Clinic Național „Bronșita cronică la copil”, ediția III. Chișinău. 2025. 48p.
7. Rennerova Z, Picó Sirvent L, Carvajal Roca E, et al.. Beta-(1,3/1,6)-D-glucan from *Pleurotus ostreatus* in the prevention of recurrent respiratory tract infections: An international, multicentre, open-label, prospective study. *Front Pediatr.* 2022 Oct 14;10:999701. doi: 10.3389/fped.2022.999701. PMID: 36324817; PMCID: PMC9619242
8. Sapena Grau J., Picó Sirvent L., Mireia Morera Ingles, et al., Beta-glucans from *Pleurotus ostreatus* for prevention of recurrent respiratory tract infections. Betaglucanos de «*Pleurotus ostreatus*» en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes. *Acta pediátrica española.* 2015. Link:https://www.academia.edu/107502078/Betaglucanos_de_Pleurotus_ostreatus_en_la_preveni%C3%B3n_de_infecciones_respiratorias_recurrentes
9. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L. Esențialul în imunologia copilului. Chișinău, 2009, 400 p
10. Urbancikova I, Hudackova D, Majtan J, Rennerova Z, Banovcin P, Jesenak M. Efficacy of Pleuran (β -Glucan from *Pleurotus ostreatus*) in the Management of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Apr 13;2020:8562309. doi: 10.1155/2020/8562309. PMID: 32419831; PMCID: PMC7201855
11. Частоболеющие дети: современные подходы к лечению и реабилитацию М.,2004, 18с

PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPILUL MIC: MECANISME FIZIO-PATOGENICE ȘI DIRECȚII ACTUALE DE CERCETARE

Alina Mariela Murgu, Paula Popovici

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr T Popa”, Iași, România

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf Maria”, Iași, România

Rezumat:

Pneumonia comunitară rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate în rândul copiilor, în special la copilul de vârstă mică, având un impact negativ asupra sistemului de sănătate. Pneumonia comunitară rămâne pe „podiumul” cauzelor de mortalitate infantilă la nivel mondial, cu o frecvență crescută a formelor severe în țările în curs de dezvoltare, caracterizate prin accesibilitate redusă la serviciile medicale, infrastructură deficitară a sistemului de sănătate și control precar al factorilor de risc. Copilul nu este un „adult în miniatură”, ci prezintă însușiri diferite care îl fac mai vulnerabil, prin dezvoltarea incompletă structurală și funcțională a organelor sale, printr-o maturizare în contratimp a sistemelor care îl alcătuiesc și prin lipsa capacității de adaptare la diversele cerințe ale mediului. O categorie aparte o reprezintă copiii cu imunodeficiențe primare sau secundare, care au un răspuns imunologic diferit și la care prevenția prin vaccinare și recunoașterea semnelor de alarmă joacă un rol crucial. Rolul educației populaționale rămâne vital în managementul general al pneumoniei comunitare, atât la copilul fără comorbidități, cât și la copilul imunodeprimat, plecând de la screening, diagnostic precoce, înlăturarea factorilor de risc, tratarea comorbidităților și, nu în ultimul rând, prevenție, atât nespecifică, cât și specifică, prin vaccinare.

Pneumonia la pacientul pediatric, cu precădere la copilul cu vârsta sub 5 ani, își câștigă importanța și justificarea cercetării prin locul pe care îl ocupă în clasamentele cauzelor de mortalitate infantilă, în lume înregistrându-se anual un număr de 399,000 de decese estimate care ar fi putut fi prevenite semnificativ prin vaccinare anti-pneumococică (Global Burden of Disease, 2024). La fiecare 39 de secunde, un copil își pierde viața din cauza pneumoniei (Global Burden of Disease, 2024). Pentru o boală care poate fi atât tratată, cât și prevenită, această realitate este inacceptabilă.

Deși o patologie aparent comună, pneumonia continuă să antreneze imprevizibilitatea sistemului imun, răspunsuri diverse la terapie, mai ales prin creșterea progresivă a rezistenței și implicit prin variabilitatea sensibilității la tratamentul cu antibiotice a agenților etilogici bacterieni, factor decisiv în terapie.

Un pacient pediatric prezintă însușiri diferite față de cel adult prin incompleta dezvoltare atât structurală, cât și funcțională a organelor sale, printr-o maturizare în contratimp a sistemelor care îl alcătuiesc și prin lipsa de control a capacității de adaptare la diversele cerințe din mediu.

Din punct de vedere al particularităților la copil, acestea includ particularități privind controlul respirației, rezistența în căile aeriene, mecanica ventilatorie și consumul de oxigen.

Controlul respirației este imatur la nou-născuți, cu predispoziție la apnee centrală și respirație periodică, mai ales în timpul somnului REM (Trachsel et al., 2022). Răspunsul ventilator la hipoxie și hipercapnie este mai slab, iar depresia ventilatorie indusă de hipoxie poate persista până la 6 luni de viață (Trachsel et al., 2022).

Rezistența căilor respiratorii este crescută din cauza diametrului mic al căilor respiratorii, conform legii lui Poiseuille (rezistența este invers proporțională cu raza la puterea a patra) (Samuel Goldfarb, 2021). Fluxul turbulent în căile respiratorii superioare contribuie și el la creșterea rezistenței (Samuel Goldfarb, 2021).

Mecanica ventilatorie este afectată de complianța crescută a cutiei toracice, care reduce capacitatea reziduală funcțională (CRF) și favorizează închiderea căilor respiratorii mici. Sugarii utilizează activitatea diafragmatică tonică pentru a menține CRF (Trachsel et al., 2022).

Consumul de oxigen este proporțional mai mare la copii (20-30 ml/min la nou-născuți), iar rezerva de oxigen pulmonar este redusă, ducând la desaturări rapide în caz de hipoventilație (Pediatric Respiratory Diseases, 2020).

În concluzie, particularitățile anatomice și funcționale ale sistemului respirator pediatric îl fac mai susceptibil la decompensare, necesitând abordări adaptate în practica clinică

Plămânii, organe vitale pentru schimbul gazos, dețin o suprafață epitelială vastă și sunt constant expuși la medii externe, ceea ce îi face susceptibili la agenți patogeni aerogeni, alergeni și poluanți. Acest lucru este deosebit de relevant la copii, unde sistemul imunitar pulmonar este în plină dezvoltare, iar expunerea postnatală influențează profund maturarea imunologică (Lloyd & Marsland, 2017).

Epitelul respirator joacă un rol dual: constituie o barieră fizică împotriva factorilor patogeni și acționează activ în reglarea răspunsurilor imune. Celulele epiteliale pulmonare, incluzând celulele ciliate, caliciforme și pneumocitele de tip I și II, exprimă PRR-uri (pattern recognition receptors), inclusiv TLR-uri (toll-like receptors) și NLR-uri (nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors), care detectează PAMP-uri (pathogen-associated molecular patterns) și DAMP-uri (damage-associated molecular patterns), inducând eliberarea de citokine și chemokine (Invernizzi et al., 2020).

La copii, sistemul imunitar pulmonar este caracterizat printr-o rețea de celule rezidente care asigură o toleranță față de particulele inhalate inofensive și o reacție rapidă față de agenții patogeni (Lloyd & Marsland, 2017). În timpul dezvoltării prenatale, plămânii sunt sterili, dar în timpul nașterii și în primele săptămâni de viață, colonizarea microbiană începe și influențează profund maturarea sistemului imun pulmonar. Microbiota pulmonară contribuie astfel la dezvoltarea toleranței imunologice și la menținerea homeostaziei (Lloyd & Marsland, 2017). O componentă esențială a sistemului imun pulmonar este reprezentată de țesutul limfoid asociat bronhiilor (BALT), prezent în mod constitutiv la copii și inductibil la adulți doar în condiții inflamatorii cronice (Kumar, 2020). BALT este compus din foliculi limfoizi ce conțin limfocite B, limfocite T și celule dendritice. Limfocitele B din BALT sunt responsabile pentru producția de IgA, esențial în apărarea mucoaselor împotriva infecțiilor virale și bacteriene (Kumar, 2020).

Celulele epiteliale alveolare de tip II (AEC2) secretă surfactant și enzime de reparare precum fibrinogenul, care răspund rapid la presiunea osmotică și la toxinele produse de bacterii (Kumar, 2020). Mai mult, aceste celule sunt capabile să regleze răspunsul imun prin secreția de peptide antimicrobiene și interacțiunea cu macrofagele și neutrofilele (Lloyd & Marsland, 2017).

Infecțiile bacteriene severe, precum pneumonia, reprezintă o cauză majoră de mortalitate infantilă (Kumar, 2020). În pneumonia produsă de bacterii Gram-negative (ex. *E. coli*, *K. pneumoniae*), neutrofilele se infiltrează la nivelul alveolelor pulmonare prin mecanisme mediate de integrine și receptori de chemokine (CXCR2), răspunzând la citokinele eliberate de celulele epiteliale și macrofage (Kumar, 2020). Interleukina 17 (IL-17), produsă de celulele ILC3, intensifică fagocitoza și contribuie la rezoluția inflamatiei, în timp ce IL-22 are un rol protector asupra epitelului (Kumar, 2020).

Pe de altă parte, infecțiile cu bacterii Gram-pozitive (ex. *S. pneumoniae*) declanșează un răspuns similar, dar mediat prin alți receptori și căi de semnalizare, cum ar fi integrinele beta-1 (Kumar, 2020). În ambele cazuri, activarea inflamatorului și secreția de TFF2 (trefoil factor 2) și ITLN-1 (intelectin-1) pot contribui la ameliorarea leziunilor pulmonare și la eliminarea agenților patogeni (Kumar, 2020).

Microbiomul pulmonar influențează nu doar dezvoltarea imunității, ci și severitatea și evoluția bolilor respiratorii. Dezechilibrele microbiene (disbioza) sunt corelate cu boli cronice precum astmul și BPOC și pot exacerba răspunsul imun la infecții (Invernizzi et al., 2020). În mod normal, microbiota pulmonară este dominată de bacterii din genurile *Prevotella*, *Veillonella* și *Streptococcus*. Aceste bacterii pot modula funcția celulelor epiteliale și imune, influențând homeostazia (Invernizzi et al., 2020).

Epiteliul respirator are, de asemenea, capacitatea de a produce mediatori antiinflamatori și de a participa la fagocitarea celulelor apoptotice,

contribuind la reglarea inflamației (Lloyd & Marsland, 2017). Interacțiunea apropiată între macrofagele alveolare și celulele epiteliale este crucială pentru menținerea echilibrului imun. Această relație este mediată prin semnale inhibitorii sau activatoare, precum CD200R, TGF- β sau IL-10 (Lloyd & Marsland, 2017).

Tabel I. Fazele răspunsului imun (după Janeway, 2022)

Răspuns imun		Durata dintre expunerea la antigenul non-self și inițierea răspunsului imun	Durata răspunsului
Răspuns imun înnăscut	Inflamația, activarea complementului, fagocitoza și distrugerea agentului patogen	Minute	Zile
Răspuns imun adaptativ	Interacțiunea dintre celulele dendritice prezentatoare de antigen și celulele T specifice antigenului: recunoașterea antigenului, adeziunea, costimularea, proliferarea și diferențierea celulelor T	Ore	Zile
	Activarea celulelor B specifice antigenului	Ore	Zile
	Interacțiunea celulelor T cu celulele B, formarea de centre germinale. Formarea celulelor B efectoare (celule plasmatică) și a celulelor B de memorie. Producerea de anticorpi	Zile	Săptămâni
	Migrarea limfocitelor efectoare din organele limfoide periferice	Câteva zile	Săptămâni
	Eliminarea patogenului de celulele efectoare și anticorpi	Câteva zile	Săptămâni
Memorie imunologică	Menținerea celulelor B și a celulelor T cu memorie și niveluri ridicate de anticorpi în ser sau la nivelul mucoaselor. Protecția împotriva reinfecției	Zile, săptămâni	Poate dura toată viața

Microbiomul pulmonar al copilului sănătos este alcătuit dintr-un ecosistem relativ stabil, cu specii comensale care contribuie la maturizarea răspunsului imun local și la menținerea unei bariere naturale împotriva colonizării de către patogeni. În contextul deficitului imun — fie el primar, precum imunodeficiențele combinate sau deficitul de anticorpi, fie secundar, apărut în urma tratamentelor oncologice sau a transplantului — echilibrul microbiomului pulmonar se perturbă semnificativ.

Această disbioză se traduce prin reducerea diversității bacteriene și predominanța unor microorganisme oportuniste, în special *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sau fungi precum *Aspergillus*. Administrarea repetată de antibiotice, frecvent necesară la acești pacienți, accentuează dezechilibrele și favorizează colonizarea cu germeni rezistenți.

Din punct de vedere clinic, consecințele sunt importante: susceptibilitate crescută la infecții respiratorii recurente și severe, inflamație cronică persistentă, cu potențial de remodelare a căilor respiratorii și apariția bronșiectaziilor. Mai mult, disbioza poate influența negativ răspunsul la terapiile antiinfecțioase și antiinflamatorii, complicând evoluția bolii.

Cercetările recente se concentrează pe modul în care restaurarea diversității microbiene ar putea aduce beneficii copiilor cu deficite imune. Se investighează rolul intervențiilor probiotice, al strategiilor de reducere a expunerii la antibiotice cu spectru larg, precum și identificarea unor biomarkeri microbieni care să permită un diagnostic precoce al complicațiilor. Tehnologiile moderne de secvențiere (NGS) deschid noi perspective, oferind o cartografiere detaliată a microbiomului pulmonar și un potențial sprijin în personalizarea terapiilor.

În concluzie, sistemul imunitar al plămânilor la copii este un ansamblu sofisticat și dinamic de bariere fizice, celule imune și microbiotă, aflat într-o continuă adaptare la mediul extern. Maturarea acestuia este esențială pentru protecția împotriva agenților patogeni și prevenirea bolilor cronice. Înțelegerea acestor mecanisme oferă perspective valoroase pentru dezvoltarea unor intervenții terapeutice și preventive eficiente.

În ceea ce privește prevenția, profilaxia specifică prin vaccinare joacă un rol deosebit de important. Infecțiile pneumococice, în special pneumoniile, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, iar implementarea vaccinurilor conjugate pneumococice (PCV) în programele naționale de imunizare a demonstrat eficiență în reducerea morbidității și mortalității asociate. Vaccinarea antigripală sezonieră a copiilor cu vârsta peste 6 luni reprezintă un alt factor protector important, contribuind la reducerea numărului de spitalizări cauzate de pneumonie. Pentru protejarea sugarilor sub 6 luni, care nu pot fi vaccinați împotriva gripei, este esențial ca părinții și persoanele apropiate să fie imunizate.

Vaccinarea reprezintă una dintre cele mai eficiente intervenții de sănătate publică în reducerea incidenței și severității pneumoniei la copil. Germeni precum *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b și virusurile gripale sunt cauze majore de pneumonie comunitară pediatrică, iar vaccinurile disponibile împotriva acestora au demonstrat o reducere semnificativă a morbidității și mortalității.

Imunizarea timpurie contribuie nu doar la protecția individuală, ci și la diminuarea transmiterii comunitare și la scăderea rezistenței bacteriene prin reducerea utilizării antibioticului. În plus, vaccinarea previne formele severe ce pot necesita spitalizare și reduce riscul complicațiilor pulmonare și extrapulmonare.

Astfel, includerea vaccinurilor antipneumococice, anti-Hib și antigripale în programele naționale de imunizare este esențială pentru combaterea povertii pneumoniei la copil, cu impact direct asupra sănătății publice și asupra calității vieții în populația pediatrică.

Copilul cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite prezintă un risc crescut de infecții respiratorii severe, inclusiv pneumonie, din cauza funcționării deficitare a mecanismelor de apărare. În această categorie, vaccinarea joacă un rol crucial, dar necesită o abordare personalizată.

Vaccinurile inactivate (de exemplu, antipneumococice, anti-*Haemophilus influenzae* tip b, antigripale inactivate) sunt recomandate și bine tolerate, contribuind la reducerea semnificativă a incidenței pneumoniei. În plus, protecția indirectă („imunitatea de grup”) este esențială: vaccinarea membrilor familiei și a comunității din jurul copilului imunodeficient reduce riscul de expunere la agenți patogeni.

Astfel, adaptarea schemei de vaccinare la copilul cu deficite imune, în colaborare cu specialistul în imunologie și boli infecțioase, este fundamentală pentru prevenirea pneumoniei și a altor infecții severe.

Nevaccinarea copilului mic expune organismul la un risc crescut de infecții respiratorii severe, cu afectare pulmonară semnificativă. Pneumonia comunitară rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare și mortalitate la această vârstă, iar absența imunizării contra agenților patogeni majori (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b, virus gripal, pertussis) amplifică probabilitatea apariției bolii precum și a complicațiilor (pneumonii severe cu evoluție rapidă, ce pot necesita terapie intensivă, empiem pleural, abces pulmonar, sechele pulmonare cronice -bronșiectazii, reducerea capacității ventilatorii), recidive frecvente de infecții respiratorii, cu afectarea dezvoltării fizice și a calității vieții.

Pe termen lung, lipsa protecției vaccinale poate favoriza vulnerabilitatea la infecții repetate, cu risc de afectare ireversibilă a țesutului pulmonar.

Pe lângă profilaxia specifică, perspectivele actuale privind prevenirea sau tratarea pneumoniei acute comunitare la copii se concentrează pe trei direcții

principale: metode diagnostice avansate, evaluarea moleculară a severității și terapii personalizate (Jennifer A. Grousd, 2019). Panourile sindromice multiplex PCR permit detectarea simultană a virusurilor, bacteriilor atipice și a markerilor de rezistență antimicrobiană, demonstrând o sensibilitate de 100% și specificitate de 87,2%. Tehnicile de secvențare de nouă generație (NGS) au depășit metodele convenționale, identificând agenții patogeni în 86% dintre cazurile pediatrice, comparativ cu doar 47% prin culturi standard. (Ki Wook Yun, 2024)

Profilarea transcripțională a revoluționat abordarea pneumoniei bacteriene prin identificarea semnăturilor genetice specifice. Analiza expresiei genice din probele de sânge s-a dovedit superioară markerilor tradiționali precum procalcitonina în diferențierea etiologiei. Distanța moleculară până la sănătate (MDTH) reprezintă un exemplu relevant în acest sens. Acest parametru măsoară nivelul de perturbare al expresiilor genelor unui pacient în comparație cu cele ale unui individ sănătos. Această distanță se corelează direct cu severitatea bolii și durata spitalizării, fiind astfel un instrument obiectiv util pentru evaluarea riscului și pentru stratificarea pacienților. (Ki Wook Yun, 2019)

Cercetările recente au evidențiat rolul critic al microbiomului respirator în patogeniza pneumoniei bacteriene. Interacțiunea dintre disbioza microbiomului și funcția de barieră epitelială explică mecanismele implicate în afecțiunile respiratorii cronice (Rachele Invernizzi, 2020).

De asemenea, s-a pus în evidență existența unei axe bidirecționale intestin-plămâni, mediată de acizii grași cu lanț scurt (SCFA), deschizând căi inovatoare în terapia afecțiunilor respiratorii. Mai exact, studiile au demonstrat că acești metaboliți microbieni, produși în principal în colon prin fermentarea fibrelor alimentare, exercită efecte benefice asupra fiziologiei respiratorii prin multiple mecanisme, precum modularea răspunsului imun la nivel pulmonar, consolidarea barierelor mucosale și reglarea echilibrului microbiomului respirator. (Rachele Invernizzi, 2020)

Necesitatea identificării unor biomarkeri eficienți pentru diferențierea etiologică rămâne o prioritate absolută. Integrarea inteligenței artificiale și a modelării computerizate promite descifrarea complexității pneumoniei bacteriene. Colaborarea interdisciplinară dintre imunologi și microbiologi este esențială pentru dezvoltarea de terapii combinate (Jennifer A. Grousd, 2019).

Abordări viitoare a pneumoniei bacteriene în populația pediatrică integrează metode diagnostice de precizie, evaluări moleculare personalizate și intervenții terapeutice țintite (Ki Wook Yun, 2024; Jennifer A. Grousd, 2019). Aceste direcții avansate promit să transforme managementul pneumoniei comunitare prin îmbunătățirea prognosticului și reducerea efectelor adverse ale tratamentelor inadecvate (Rachele Invernizzi, 2020; Jennifer A. Grousd, 2019).

În concluzie, pneumonia comunitară rămâne o problemă majoră de sănătate, în special la copilul cu vârsta sub 5 ani. Rolul educației populaționale rămâne vital în managementul general al pneumoniei comunitare, plecând de la screening și până la tratamentul complicațiilor. Vaccinarea, înlăturarea factorilor de risc, atenta supraveghere a simptomelor și recunoașterea precoce a semnelor de severitate, în special la copiii cu comorbidități precum deficitul imune primare sau secundare, sunt pilonii esențiali în reducerea impactului acestei patologii asupra copilului și sistemului medical. Refuzul vaccinării rămâne un factor important de vulnerabilitate pentru apariția pneumoniei și a complicațiilor respiratorii asociate. Absența imunizării poate contribui la incidența crescută a formelor severe de boală și la apariția sechelelor pulmonare, cu impact pe termen lung asupra sănătății.

Bibliografie:

1. American Academy of Pediatrics (2023). Pediatric Pulmonology. American Academy of Pediatrics, pp.3–55; 365-401.
2. Bradley, J.S., Byington, C.L. and Shah, S.S. (2011). The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 53(7), pp.e25–e76.
3. Chan, F.Y.Y., Lui, C.T., Tse, C.F. and Poon, K.M. (2020). Decision rule to predict pneumonia in children presented with acute febrile respiratory illness. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(12), pp.2557–2563.
4. Florin, T.A., Ambroggio, L. and Brokamp, C. (2020). Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*, 145(6), p.e20193728.
5. Grousd, J., Rich, H. and Alcorn, J. (2019). Host-Pathogen Interactions in Gram-Positive Bacterial Pneumonia. *American Society for Microbiology*, 32(3).
6. Haq, I.J., Battersby, A.C., Eastham, K. and McKean, M. (2017). Community acquired pneumonia in children. *British Medical Journal*, 356, p.j686.
7. Invernizzi, R., Lloyd, C.M. and Molyneaux, P.L. (2020). Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology*, 160(2), pp.171–182.
8. Karim, R., Afridi, J.K., Lala, G. - and Yar, S.R. (2023). Clinical Findings and Radiological Evaluation of WHO-Defined Severe Pneumonia Among Hospitalized Children. *Cureus*.

9. Ki Wook Yun (2023). Community-acquired pneumonia in children: an updated perspectives on its etiology, diagnosis, and treatment. *Clinical and experimental pediatrics* (Online).
10. Kumar, V. (2020). Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, 11(1722).
11. Lloyd, C.M. and Marsland, B.J. (2017). Lung Homeostasis: Influence of Age, Microbes, and the Immune System. *Immunity*, 46(4), pp.549–561.
12. Roh, E.J., Shim, J.Y. and Chung, E.H. (2022). Epidemiology and surveillance implications of community-acquired pneumonia in children. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65(12), pp.563–573.
13. Rueda, Z.V., Aguilar, Y. and Maya, M.A. (2022). Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatrics*, 22(1).
14. Selevestru R, Liciu R, Șciuca S, Adam I, Efros D, Lungu M, Chiviriga A. Pneumonia comunitară la copii – actualități etiologice. (2024), p. 71-78
15. Tramper-Stranders, G.A. (2018). Childhood community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatric Respiratory Reviews*, 26, pp.41–48.
16. Trachsel, D., Erb, T.O. and Hammer, J. (2021). Developmental Respiratory Physiology. *Pediatric Anesthesia*, 32(2), pp.108–117.
17. Troeger, C., Blacker, B., Khalil, I.A. and Rao, P.C. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, pp.1191–1210.
18. Yun, K.W., Wallihan, R., Juergensen, A. and Mejias, A. (2019). Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *American Journal of Perinatology*, 36(S 02), pp.S54–S57.

EVIDENȚE ȘI PERSPECTIVE ÎN MANAGEMENTUL INFECȚIILOR RESPIRATORII

Dr Cîțu Raluca Oana

*Medic primar alergologie si imunologie clinică
Clinica AlergoPraxis Iasi*

Abstract

Imunoglukan este un extract purificat de beta-(1,3/1,6)-D-glucan, izolat din ciuperca *Pleurotus ostreatus*. Beta-glucanii reprezintă molecule bioactive cu efecte imunomodulatoare puternice asupra imunității înnăscute, prin activarea macrofagelor, neutrofilelor și celulelor dendritice, în principal la nivelul plăcilor Peyer. Mecanismul implică recunoașterea de către receptori specifici precum Dectin-1 și CR3, inducerea semnalizării intracelulare, stimularea producției de citokine și antrenarea imunității înnăscute (trained immunity). Studiile clinice demonstrează beneficii pe termen mediu și lung, inclusiv reducerea incidenței infecțiilor respiratorii recurente la copii, protecția imunității la sportivi de performanță și susținerea recuperării imunitare la pacienți oncologici în remisie. Administrarea continuă pe perioade de 2–3 luni este asociată cu efecte durabile.

Cuvinte-cheie: Imunoglukan, beta-glucan, imunitate înnăscută, trained immunity, *Pleurotus ostreatus*, macrofage, citokine, imunitate adaptativă.

Rezumat

Imunoglukan este un complex de polizaharide derivat din ciuperca *Pleurotus ostreatus*, cu un rol major în modularea imunității înnăscute. Beta-glucanii săi sunt recunoscuți de receptori specifici ai celulelor imune, precum Dectin-1, CR3 și anumite TLR-uri, determinând activarea macrofagelor, monocitelor, neutrofilelor și celulelor dendritice. Acest proces declanșează producția de citokine proinflamatorii (IL-1 β , TNF- α , IL-6), formarea de ROS și creșterea expresiei moleculelor de prezentare antigenică.

Un concept central este „trained immunity” – un fenomen prin care celulele imune înnăscute suferă modificări epigenetice, dobândind o memorie funcțională care le face mai eficiente în răspunsurile ulterioare. Astfel, efectele administrării Imunoglukan® persistă chiar după încheierea tratamentului.

Studiile clinice susțin utilizarea sa în diverse contexte:

- Reducerea infecțiilor respiratorii recurente la copii – scădere semnificativă a numărului și severității episoadelor de boală.

- Protecție la sportivi – menținerea funcției imune după efort intens, prevenind scăderea activității celulelor NK.
- Susținere la pacienți oncologici – îmbunătățirea imunității celulare (creșterea limfocitelor T și B) în perioada de remisie.

Pe termen mediu și lung, administrarea continuă (minimum 8–12 săptămâni) duce la o stabilizare a răspunsului imun, cu reducerea incidenței și severității infecțiilor. Suplimentele comerciale includ adesea vitamina C și, uneori, zinc, pentru efect sinergic antioxidant și imunostimulator.

Mecanisme moleculare

1. Recunoașterea beta-glucanilor

- Dectin-1: receptor lectinic specific, prezent pe macrofage și celule dendritice, declanșează cascade semnalizatoare (Syk → CARD9 → NF-κB).
- Complement receptor 3 (CR3): facilitează fagocitoza și activarea celulelor NK.
- TLR2/TLR4: contribuie la sinergia semnalizării imune.

2. Activarea imunității înnăscute

- Producerea de citokine proinflamatorii: TNF-α, IL-6, IL-12.
- Creșterea ROS și stimularea mecanismelor de distrugere microbiană.
- Maturarea și activarea celulelor dendritice, ceea ce asigură o punte spre imunitatea adaptativă.

3. Trained immunity (antrenarea imunității)

- Modificări epigenetice (ex. acetilarea histonelor, metilare ADN).
- Creșterea expresiei genelor implicate în răspunsul inflamator rapid.
- Persistența acestor efecte săptămâni sau luni după administrare.

Concluzie finală

Imunoglukan reprezintă un supliment cu bază științifică solidă, având capacitatea de a stimula și antrena imunitatea înnăscută prin mecanisme moleculare complexe. Dovezile clinice demonstrează beneficii atât în prevenirea infecțiilor, cât și în susținerea recuperării imune, cu efecte persistente după administrare, susținând utilizarea sa pe termen mediu și lung.

Bibliografie

1. Majtan J, Jesenak M. "β-glucans: multi-functional modulator of wound healing." *Molecules*, 2018;23(4):806. doi:10.3390/molecules23040806
2. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. "β-glucan based immunomodulation in children with respiratory tract infections." *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014;18(5):496-502. PMID: 24668631
3. Vetvicka V, Vannucci L, Sima P, Richter J. "β-glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials." *Molecules*, 2019;24(7):1251. doi:10.3390/molecules24071251
4. Jesenak M et al. "Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections." *Int Immunopharmacol*, 2013;15(2):395-399. doi:10.1016/j.intimp.2012.11.020
5. Bobovčák M et al. "Effect of β-glucan supplementation on cellular immunity and susceptibility to respiratory infections in athletes." *Eur J Appl Physiol*, 2010;109(5):1037-1044. doi:10.1007/s00421-010-1441-6
6. Novak M, Vetvicka V. "β-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action." *J Immunotoxicol*, 2008;5(1):47-57. doi:10.1080/15476910801897789
7. Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. "Beta-glucan recognition by the innate immune system." *Immunol Rev*, 2009;230(1):38-50. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00793.x
8. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. "Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease." *Science*, 2016;352(6284):aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098
9. Jesenak M et al. "Long-term pleuran supplementation in breast cancer patients: effect on immune system recovery." *Integr Cancer Ther*, 2021;20:15347354211050345. doi:10.1177/15347354211050345

VITAMIN D DEFICIENCY MARKER OF WEAKENED IMMUNITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. CLINICAL CASE.

*Galina Scerbacova Specialist Pediatric MedCare
Hospitals and Medical Centers Dubai. UAE*

Abstract

This article presents the current domestic and foreign studies of vitamin D. Vitamin D has an immunomodulatory effect, activates antiviral and antimicrobial protection and suppresses inflammatory reactions in the body. With insufficient levels of vitamin D in children and adolescents, the body's defenses weaken, the respiratory tract becomes most vulnerable, hence the frequent colds, bronchitides, pneumonias, which become more frequent in damp and cool weather. (1). Vitamin D strengthens the immune system, there is a direct link between decreased levels of vitamin D and frequent acute respiratory infections. The condition of hair and skin also strongly depends on vitamin D. During the COVID-19 pandemic, scientists came to the conclusion that vitamin D deficiency leads to a more severe course of COVID-19, and normalizing this vitamin in the body can reduce the severity of the disease and the risk of complications. Epidemiological data link vitamin D deficiency to a defective function of the immune system with an increased risk of infections and a predisposition to autoimmune diseases [97]. A striking demonstration of this hypothesis is the clinical case described in this article of decreased immunity due to vitamin D deficiency in a teenager, confirmed by clinical, laboratory and instrumental studies.

Аннотация:

В статье представлены соеременные отечественные и зарубежные исследования, посвященные витамину D. Витамин D оказывает иммуномодулирующее действие, активизирует противовирусную и антимикробную защиту, подавляет воспалительные реакции в организме. При недостаточном уровне витамина D у детей и подростков защитные силы организма ослабевают, дыхательные пути становятся наиболее уязвимыми, отсюда частые простуды, бронхиты, пневмонии, которые усиливаются в сырую и прохладную погоду. (1). Витамин D укрепляет иммунитет. Существует прямая связь между снижением уровня витамина D и частыми острыми респираторными инфекциями. Состояние волос и кожи также сильно зависит от витамина D. Во время пандемии COVID-19 учёные пришли к выводу, что дефицит витамина D приводит к более тяжёлому течению COVID-19, а нормализация уровня этого витамина в организме может снизить тяжесть заболевания и риск развития осложнений. Эпидемиологические данные связывают дефицит витамина

Д с нарушением функционирования иммунной системы, повышенным риском инфекций и предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям [97]. Яркой демонстрацией этой гипотезы является описанный в статье клинический случай снижения иммунитета вследствие дефицита витамина Д у подростка, подтвержденный клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями.

Introduction. One of the reasons for the modern differences in infections in children may be hypovitaminosis D, presented in scientific literature as a global problem and a pandemic inherent in all nations and peoples [3]. It is reported that more than half of the world's population has a vitamin D deficiency [4], and its optimal level in the blood serum should not be lower than 20 ng / ml [5]. In cities, vitamin D deficiency is more pronounced in children [6] than in rural areas [7]. The most significant hypovitaminosis D is noted in adolescents [8]. Seasonal differences in vitamin D levels have been determined, the highest supplements are recommended to be made in winter, with a decrease in summer [9].

In recent years, vitamin D has been intensively studied in infectious diseases, including in children. This is due to its participation in the production of antimicrobial peptides (AMP), which have direct antimicrobial effects and are key components of innate immunity. The authors of these scientific papers are optimistic about the role of AMP as "immune regulators" that open up significant prospects for developing new strategies in the fight against infectious diseases [19, 20]. It is reported that breast milk AMP can affect the severity of inflammatory changes in children [21].

The immunomodulatory effect of vitamin D has been established, normalizing the Th 1 : Th2 ratio in the body of healthy newborns [22]. The effect of vitamin D supplements has been noted, increasing the parameters of cellular immunity in healthy children in the first year of life [23]. There is an opinion that denies the effect of its supplements to children on immunity [24].

According to the antimicrobial effects of vitamin D a series of studies have been presented on the antimicrobial effects of vitamin D. Bacterial colonization of the upper respiratory tract has been established in children with vitamin D deficiency [25]. A high prevalence of hypovitaminosis D in children with sepsis has been noted [26]. Colonization of the skin with *Staphylococcus aureus* has been found in children with hypovitaminosis D [27].

A significant number of scientific papers have established a relationship between vitamin D levels in children and the frequency and severity of ARI [28, 29], pneumonia [30] and otitis [31]. Noteworthy are the studies that have established a relationship between vitamin D deficiency and the recurrent course of infections: ARI [32], tonsillitis [33] and bronchitis [34].

Only a few studies have denied a relationship between vitamin D in children and the severity of pneumonia [35] and otitis [36].

Discussions: Case Report: Teenager Lev. DOB:14/08/2009 Weight:67,9 kg. Height:184,5 cm. Vital Signs: Temperature: 36,8C Heart Rate:90b/min Respirations:18 br/ min Complaint Type: Acquired deformity of chest wall; acute headache; pain in the lower legs during the night; weakness; sore throat; muscle weakness; muscle pain; leg cramps; chronic fatigue; memory loss and difficulty concentrating; dental caries; frequent colds (from the medical history of a teenager: pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae, bronchitis, laryngitis, sinusitis, otitis, severe form of COVID-19); dry and flaky skin on the hands, elbows and knees.

Physical Examination: General/ Constitutional: General well-being, pallor of the skin and visible mucous membranes. Head/Neck: Sore throat present; Ear normal; Nose normal. Cardiovascular: Normal heart rate. Respiratory: Normal breath sounds. Abdomen. Genitourinary/ Anorectal: Abdomen soft. Musculoskeletal.Lymphatics. Skin: Acquired deformity of chest wall(disorder); Clicking in the both knees (finding). Neurological: Fatigue; weakness.

Diagnosis: B34.9 Viral Infection, unspecified E55. Vitamin D deficiency, unspecified E58.Dietary calcium deficiency E60.Dietary zinc deficiency R51.9 Headache unspecified R53.1 Weakness R53.82 Fatigue M95.4

Acquired deformation of the chest wall Laboratory Tests: Zinc Serum: 62,5ug/dL Low; Vitamin D: 19,10 mg/ml Low; Calcium: 8,00 mg/dL Low; Parathyroid Hormone:67 pg./mL High.

Chest X-Ray:



Treatment:

1. Dibase colecalciferol(Vit d3)2,5 ml (50000IU) Oral, Once Weekly. For 12 Weeks; 1. Dibase colecalciferol(Vit d3)10 drops(2500IU) Oral, Once Daily for 90 Days.

2. Zinc 50 mg Tablet, Oral, Once Daily for 30 Days.

3. Osteocare 1 tablet twice a day, drink plenty of water for 30 day

4. Balance the teenager's diet: add foods containing vitamin D to the diet;

5. Additionally, it is recommended to spend time in the sun to increase the natural synthesis of vitamin D, while observing safety measures (using sunscreen).

6. Healthy lifestyle – being physically active, getting enough sleep and reducing stress can also have a positive impact on your vitamin D levels and overall health.

7. It is also important to regularly monitor the level of vitamin D in the body to assess the effectiveness of treatment and adjust the dosage if necessary.

Conclusion:

1. Vitamin D deficiency is a recognized marker of weakened immunity in children and adolescents, increasing their susceptibility to infections and autoimmune disorders. The immunomodulatory role of vitamin D extends beyond bone health, influencing both the innate and adaptive immune systems.

2. Thus, by maintaining normal levels of vitamin D and calcium in the body, many health problems can be avoided.

3. Unique solar vitamin D has a comprehensive effect on the child's body. It is needed for the formation of the immune, bone, nervous, circulatory and endocrine systems.

4. Important! Since vitamin D is currently considered a hormone, its uncontrolled use can be harmful. Therefore, treatment of vitamin D deficiency should be individual and in accordance with the doctor's recommendations.

5. It is always important to monitor vitamin D levels in children, adolescents, especially those at risk for deficiency, to ensure proper growth and development and to prevent serious illnesses.

Author Contributions: Writing—Original Draft Preparation: Dr. Galina Scerbacova Funding This review received no external funding. Conflicts of Interest The author declare no conflict of interest. * About the authors / For correspondence For correspondence: Galina Scerbacova- Specialist Pediatrician MedCare Hospitals and Medical Centers , Dubai, UAE

Address: MedCare Medical Center Jumeirah Branch. Jumeirah 1 Bech Road, Dubai, UAE. E-mail: scerbacovagalina@gmail.com

References

1. Роль витамина D в детском возрасте. Абакарова Мадина Арсланалиевна, «Целитель» 2.марта 2024
2. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):1061-1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010. Epub 2017 Oct 6.
3. Chiappini E., Vierucci F., Ghetti F., de Martino M., Galli L. Vitamin D Status and Predictors of Hypovitaminosis D in Internationally Adopted Children. *PLoS One.* 2016 Sep 29; 11(9):e0158469
4. Nabeta H.W., Kasolo J., Kiggundu R.K., Kiragga A.N., Kiguli S. Serum vitamin D status in children with protein-energy malnutrition admitted to a national referral hospital in Uganda. *BMC Res Notes.* 2015 Sep 7; 8:418
5. Rathi N., Rathi A. Vitamin D and child health in the 21 st century. *Indian Pediatr.* 2011 Aug; 48(8):619-25
6. Bose S., Breyse P.N., McCormack M.C., Hansel N.N., Rusher R.R., Matsui E., Peng R., Curtin-Brosnan J., Diette G.B. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr J.* 2013 Jun 12; 12:81.
7. Fang-Mercado L.C., Urrego-Alvarez J.R., Merlano-Barón A.E., Meza-Torres C., Hernández-Bonfante L., López-Kleine L., Marrugo-Cano J. Influence of lifestyle, diet and vitamin D on atopy in a population of Afro-descendant Colombian children. *Rev Alerg Mex.* 2017 Jul-Sep; 64(3):277-290
8. Science M., Maguire J.L., Russell M.L., Smieja M., Walter S.D., Loeb M. Prevalence and predictors of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in rural Canadian children. *Paediatr Child Health.* 2017 Jun; 22(3):125-129
9. Bonanno A., Gangemi S., La Grutta S., Malizia V., Riccobono Colombo P., Cibella F., Profita M. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, a IL-33 in children with allergic disease of the airways. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:520241
10. Hollams E.M., Teo S.M., Kusel M., Holt B.J., Holt K.E., Inouye A De Klerk N.H., Zhang G., Sly P.D., Hart P.H., Holt P.G. Vitamin over the first decade and susceptibility to childhood allergy a asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb; 139(2):472-481
11. Ponnarmani S., Kumar Angurana S., Singhi S., Bansal A., Dayal^[1]_{SEP} Kaur R., Patial A., Verma Attri S. Vitamin D deficiency in critically children with sepsis. *Paediatr Int Child Health.* 2016 Feb; 36(25. 15-21. Wang J.W., Hogan P.G., Hunstad D.A., Fritz S.A. Vitamin D su ciency and Staphylococcus aureus infection in children. *Pediatr Inf Dis J.* 2015 May; 34(5):544-5

12. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017 Jan; 47(1):77-84
13. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R., Ganseboom S., Sun Y., Tang Bramley A.M., Jain S., McCullers J.A., Arnold S.R. Low Retin Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr.* 2017 Aug; 187:323-327
14. Chowdhury R., Taneja S., Bhandari N., Sinha B., Upadhyay R Bhan M.K., Strand T.A. Vitamin-D deficiency predicts infections young north Indian children: A secondary data analysis. *PLOS ONE* 2017 Mar 8; 12(3):e0170509
15. Cayir A., Turan M.I., Ozkan O., Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media *J Pak Med Assoc.* 30. 2014 Nov 64(11):1274-7.24
16. Mandal A., Sahi P.K. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence *Indian J Pediatr.* 2017 Feb; 84(2):172-173
17. Collak A., Bozaykut A., Demirel B., Sezer R.G., Seren L.P., Dogan M. Serum vitamin D levels in children with recurrent tonsillopharyngitis. *North Clin Istanbul.* 2014 Aug 3; 1(1):13-18
18. Vertegel A.A., Ovcharenko L.S. The vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis. *Georgian Med News.* 2014 Jun; 123 55-9
19. Haugen J., Basnet S., Hardang I.M., Sharma A., Mathisen M., Shrestha P., Valentiner-Branth P., Strand T.A. Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr Res.* 2017 Dec; 82(6):986-993
20. Asghari A., Bagheri Z., Jalessi M., Salem M.M., Amini E., Ghaleh-Baghi S., Bakhti S. Vitamin D Levels in Children with Adenotonsillar Hypertrophy and Otitis Media with Effusion. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2017 Jan; 29(90):29-33
21. Venturini E., Facchini L., Martinez-Alier N., Novelli V., Galli L., de Martino M., Chiappini E. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 11; 14:652
22. Khandelwal D., Gupta N., Mukherjee A., Lodha R., Singh V., Grewal H.M., Bhatnagar S., Singh S., Kabra S.K. Vitamin D levels in Indian children with intrathoracic tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2014^[1]_{SEP}Oct; 140(4):531-7
23. Battersby A.J., Kampmann B., Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol.* 2012;430972

SINDROMUL INFLAMATOR MULTISISTEMIC ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII

Corina Conica – doctorand, **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemitanu”

Rezumat

Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C) este o complicație post-infecție cu SARS-CoV-2, caracterizată prin afectare multisistemică, inflamație severă și risc crescut de insuficiență a organelor vitale. Manifestările clinice includ febră persistentă, afectare cardiovasculară, tulburări respiratorii, gastrointestinale, hepatice și hematologice. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice, biologice și serologice conform ghidurilor internaționale recente. Managementul implică terapie intensivă multidisciplinară, suport respirator și cardiovascular, corecție hidroelectrolitică și tratament imunomodulator (corticosteroizi, imunoglobuline intravenoase). Cazul clinic prezentat descrie evoluția filminantă a MIS-C la un sugar de 6 luni, care în pofida terapiei intensive a dezvoltat insuficiență multiplă de organe soldată ulterior cu deces. Literatura de specialitate subliniază importanța recunoașterii rapide a simptomelor, aplicării protocoalelor terapeutice standardizate și a colaborării multidisciplinare. Supravegherea continuă a parametrilor clinici și biochimici, împreună cu terapia imunomodulatoare, rămân pilonii esențiali în reducerea mortalității.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) WITH COVID-19

Corina Conica – Ph.D. student, **Svetlana Șciuca**- corresponding member Academy of Sciences of Moldova, university professor, Ph.D., Head of Clinic of Pulmonology, Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a post-infectious complication of SARS-CoV-2, characterized by multisystem involvement, severe inflammation, and an increased risk of vital organ failure. Clinical manifestations include persistent fever, cardiovascular impairment, and respiratory, gastrointestinal, hepatic, and hematological disorders. Diagnosis is based on clinical, biological, and serological criteria, according to recent international guidelines. Management involves multidisciplinary intensive care, respiratory and cardiovascular support, hydro-electrolytic correction, and

immunomodulatory treatment (corticosteroids, intravenous immunoglobulins). The presented clinical case describes the fulminant evolution of MIS-C in a 6-month-old infant, who, despite intensive therapy, developed multiple organ failure that ultimately resulted in death. The specialized literature emphasizes the importance of early recognition of symptoms, implementation of standardized therapeutic protocols, and multidisciplinary collaboration. Continuous monitoring of clinical and biochemical parameters, together with immunomodulatory therapy, remain essential pillars in reducing mortality.

Introducere

Sindromul multiinflamator sistemic la copii (MIS-C - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) este o entitate clinică severă, apărută în contextul pandemiei COVID-19 și descrisă pentru prima dată în primăvara anului 2020. Acest sindrom se caracterizează printr-un răspuns multiinflamator sistemic, care apare datorită unui mecanism imunologic post-infecțios la 2–6 săptămâni după suportarea infecției sau asociat episodului acut cu SARS-CoV-2 [1].

Datele epidemiologice internaționale sugerează o incidență relativ redusă, însă impactul asupra sănătății publice și asupra familiilor afectate este considerabil. În primele valuri pandemice, SUA și Europa au raportat mii de cazuri de MIS-C, cu o mortalitate globală situată între 0,5 și 3%. Conform datelor CDC, în anul 2023 au fost raportate 117 cazuri de MIS-C în Statele Unite ale Americii, ceea ce reprezintă o scădere de peste 80% comparativ cu 2022 și de aproape 98% față de vârful epidemic din 2020–2021 [2]. Această reducere a incidenței este corelată cu creșterea imunității populationale, schimbările în variabilitatea virală (predominanța tulpinii Omicron, asociată cu forme mai blânde) și campaniile de vaccinare în rândul copiilor [3]. Vârsta mediană a copiilor afectați a fost de 7 ani, iar majoritatea nu prezentau comorbidități preexistente. Sugarii dezvoltă mai rar MIS-C, dar formele sunt mai severe, cu mortalitate crescută [4]. Deși în prezent incidența pare să fi scăzut, sindromul rămâne o entitate clinică gravă, cu evoluție fulminantă și potențial letal, mai ales la pacienții mici și vulnerabili.

Patogenie. Patogenia sindromului multiinflamator sistemic la copil este complexă și insuficient elucidată în totalitate, dar literatura recentă sugerează că se află la intersecția dintre răspunsul imun dereglat post-infecțios, inflamația sistemică și susceptibilitatea genetică individuală. Spre deosebire de infecția acută cu SARS-CoV-2, unde mecanismul principal este replicarea virală directă și lezarea tisulară, MIS-C apare la 2–6 săptămâni după episodul infecțios și se caracterizează printr-o activare imună exagerată, asemănătoare fenomenelor autoimune și autoinflamatorii din diferite maladii [5, 6].

Datele actuale susțin ipoteza că MIS-C este o consecință a unui răspuns imun tardiv la SARS-CoV-2. În numeroase serii clinice, testele PCR

erau negative la momentul diagnosticului, în timp ce serologia IgG era pozitivă, indicând o expunere anterioară și o reacție post-infecțioasă [7]. Un aspect esențial este activarea anormală a limfocitelor T. Studiile imunologice au arătat o expansiune policlonală a subsetului CD8+ T citotoxici, cu expresia crescută a markerilor de activare (HLA-DR, CD38) și cu secreția masivă de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF- α , IFN- γ). În paralel, se observă o depleție tranzitorie a limfocitelor T reglatoare (Treg), ceea ce reduce controlul mecanismelor autoreactive. Pe de altă parte, limfocitele B sintetizează anticorpi cu reactivitate încrucișată, orientați nu doar împotriva antigenelor virale, ci și împotriva structurilor antigenice proprii (endoteliale, cardiace). Acest fenomen de mimetism molecular explică afectarea endotelială și cardiovasculară caracteristică MIS-C [5, 16].

Sistemul imun înăscut este la rândul său profund implicat. Celulele monocitare și macrofagele prezintă un fenotip proinflamator, cu eliberare accentuată de IL-1 β , IL-6 și TNF- α , asemănător cu sindroamele de activare macrofagică. Aceste citokine induc o inflamație sistemică rapid progresivă, ce determină febră persistentă, disfuncție endotelială și leziuni tisulare multiorganice [8, 9]. Un rol aparte îl joacă complementul, cu activarea cascadei C3a/C5a și depuneri de complexe imune circulante. Aceste mecanisme contribuie la microangiopatia trombotică, reflectată clinic prin creșterea D-dimerului și prin afectarea microvasculară la nivel renal, cutanat și cardiac endoteliul vascular este o țintă centrală a inflamației. Studiile histopatologice au demonstrat inflamație endotelială difuză cu infiltrat inflamator perivascular și expresia crescută a moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1). Aceasta favorizează recrutarea leucocitelor și perpetuarea inflamației [10]. În plus, există dovezi ale unei disfuncții microvasculare generalizate, asemănătoare bolii Kawasaki, dar cu un profil distinct. În timp ce în boala Kawasaki afectarea principală vizează arterele coronare, în MIS-C se observă mai frecvent disfuncție ventriculară acută și șoc cardiogen, ca urmare a infiltratului inflamator miocardic și a injuriei endoteliale sistemice.

Un concept discutat în literatura recentă este implicarea superantigenelor virale în realizarea mecanismelor patogenice ale MIS-C din infecția COVID-19. Proteina Spike a SARS-CoV-2 conține o secvență asemănătoare superantigenului stafilococic enterotoxina B, care ar putea induce o activare policlonală masivă a limfocitelor T. Acest mecanism explică asemănările clinice dintre MIS-C și sindromul de șoc toxic [11].

Tabloul clinic.

Apărut pentru prima dată la începutul pandemiei COVID-19, MIS-C a ridicat semne majore de întrebare prin tabloul său clinic polimorf, asemănător cu boala Kawasaki, sindromul de șoc toxic și sepsisul bacterian, afectând simultan mai multe organe și sisteme, ceea ce face diagnosticul dificil, în special în stadiile incipiente. Studiile internaționale subliniază faptul că

manifestările clinice ale MIS-C combină elemente asemănătoare bolii Kawasaki, sindromului de șoc toxic și sepsisului bacterian, dar cu trăsături distincte. Manifestarea cardinală este febra persistentă, prezentă în toate seriile publicate. Conform datelor CDC, peste 90% dintre copiii cu MIS-C prezintă febră $>38^{\circ}\text{C}$ pentru minimum 24–72 de ore. La aceasta se asociază frecvent simptome gastrointestinale – dureri abdominale, vărsături și diaree — raportate în peste 80% dintre cazuri, ceea ce explică de ce unii pacienți sunt investigați inițial pentru abdomen acut chirurgical [11, 12]. Afectarea cardiovasculară este o caracteristică centrală. Studii multicentrice au arătat că între 40–60% dintre copii dezvoltă disfuncție miocardică sau șoc cardiogen, necesitând suport cu inotropi [13, 14]. Creșterea troponinei și a NT-proBNP este frecventă, iar ecocardiografia poate evidenția disfuncție ventriculară stângă, insuficiențe valvular sau dilatații coronariene. Aceste particularități diferențiază MIS-C de boala Kawasaki clasică, unde anevrismele coronariene predomină, în timp ce în MIS-C disfuncția ventriculară acută este mai frecventă.

Manifestările cutanate și mucoase includ rash polimorf, conjunctivită non-purulentă și modificări ale extremităților, întâlnite la 50–70% dintre pacienții cu MIS-C. În cazuri mai rare se întâlnește adenopatia cervicală. Simptomele respiratorii sunt raportate în mai puțin de o treime dintre cazuri și sunt, de regulă, secundare insuficienței cardiace sau inflamației sistemice, nu pneumoniei virale directe [6, 16].

Modificările de laborator reflectă un proces inflamator și activarea imună excesivă, astfel sunt detectate valori majorate a proteinei C-reactive, VSH, D-dimerului, feritinei, fibrinogenului, alături de limfopenie și trombocitopenie variabilă. Markerii de injurie cardiacă (troponină, NT-proBNP) sunt adesea crescuți, subliniind afectarea miocardică severă în sindromul MIS-C.

Deși rareori raportat în comparație cu numărul total de copii infectați, MIS-C are o semnificație clinică majoră datorită riscului de șoc cardiogen și insuficiență poliorganică, necesitând adesea tratament în secțiile de terapie intensivă. În ansamblu, tabloul clinic al MIS-C este dominat de febră persistentă, manifestări gastrointestinale și cardiovasculare, erupții cutanate și modificări biologice marcate, configurând o entitate clinică distinctă, cu potențial evolutiv sever. Recunoașterea rapidă și diferențierea de alte sindroame inflamatorii sau infecțioase sunt esențiale pentru inițierea precoce a tratamentului.

Tratament.

Tratamentul sindromului multiinflamator sistemic la copii necesită o abordare multidisciplinară, adaptată severității clinice, implicării organelor și resurselor locale. Managementul adecvat necesită intervenție promptă și tratament imunomodulator specific, bazat pe ghidurile internaționale recente ale American College of Rheumatology (ACR), Organizației Mondiale a Sănătății

(WHO) și Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Terapia imunomodulatoare – imunoglobulina intravenoasă (IVIG) și glucocorticoizi – rămâne standardul de aur al tratamentului. În cazurile refractare se poate recurge la terapia biologică cu un mecanism de blocare a citokinelor, astfel de agenți ca anakinra (inhibitor IL-1) sau infliximab [15].

Caz clinic.

Se prezintă cazul clinic al copilului M. M. în vârstă de 6 luni care pe data de 15.01.2023 se internează în secția Reanimare și terapie intensivă IMSP IMC în stare foarte gravă determinate de insuficiență cardio-respiratorie severă, sindrom hipertermic, sindrom toxic, apatic, molatic, hipodinamic, coma I-II scor Glazgow 8-9 puncte. Din anamneză copilul se consideră bolnav de 2 zile, când a apărut sindromul febril, cu maxime până la 38,5-39°C, respirație tahipneică, dispnee, dificultate de alimentație. În dinamică stare cu agravare, motiv pentru care părinții se adresează la unitatea de primiri urgente a Institutului Mamei și Copilului.

Copilul este născut la termen de 38 săptămâni, per vias naturalis, de la II sarcina, I naștere (prima sarcină avort spontan). Masa la naștere 3200g, talia 52cm, evaluat în sala de naștere cu scorul Apgar a fost 8/9 puncte. Sarcina a fost monitorizată ca fiziologică, fără modificări la ultrasonografia fetală. Dezvoltarea fizică la momentul internării corespunde vârstei, masa- 7300g (29P, -0,56z), talia- 63cm (37P, -0,34z).

Din anamneza patologică se cunoaște că în perioada 28.12.2022-05.01.2023 copilul a fost spitalizat în cadrul Spitalului clinic municipal pentru copii nr. 1 cu diagnosticul de bronhopneumonie bilatreală. Pe parcursul spitalizării copilul a prezentat dezechilibre hidroelectrolitice severe asociate deshidratării și transaminaze hepatice majorate, fapt pentru care a fost transferat în secția Gastrologie IMSP IMC. Acolo s-a aflat până pe 10.01.2023, externându-se în stare satisfăcătoare.

În secția de Reanimare și terapie intensivă copilul a fost evaluat conform protocolului ABCDE, s-au identificat semne de acidoză metabolică decompensată și insuficiență cardio-respiratorie severă. Testarea pentru SARS-CoV-2 a fost pozitivă atât la copil, cât și la mamă.

Pe parcursul internării, starea pacientului a fost fluctuantă, predominând episoade de hipoglicemie urmate de hiperglicemie compensatorie, insuficiență respiratorie progresivă, tulburări metabolice severe și insuficiență multiplă de organ. La examenul clinic s-au observat edeme periferice, hepatosplenomegalie și raluri crepitante bilaterale pulmonare.

Analizele de laborator au evidențiat anemie moderată, trombocitoză, hipertransaminazemie, hiponatremie inițială, iar echilibrul acido-bazic a arătat acidoză metabolică persistentă.

În contextul infecției SARS-CoV-2, copilul a dezvoltat bronhopneumonie bilaterală severă, insuficiență respiratorie de gradul II–III

fapt pentru care a necesitat suportul respirator prin oxigenoterapie și ulterior intubație oro-traheală și ventilație mecanică. În evoluția bolii, copilul a prezentat multiple episoade de hipoglicemie, apatie, hipotonie, tulburări de conștiință. S-au administrat tratamente antibacteriene (inițial Cefazidim, ulterior Ceftriaxon și Metrogil), corticoterapie și terapie infuzională pentru corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și metabolice. Evoluția a fost rapid progresivă, în ciuda măsurilor terapeutice complexe, în urma stopului cardio-respirator s-a constatat decesul biologic la 21 ianuarie 2023.

Discuții.

Sindromul multiinflamator sistemic la copii (MIS-C) reprezintă o complicație rară, dar severă a infecției cu SARS-CoV-2, caracterizată prin afectarea multiplă a organelor, disfuncție cardiovasculară, tulburări hematologice și inflamatorii marcante. În literatura de specialitate, majoritatea cazurilor de MIS-C evoluează favorabil sub tratament adecvat, cu imunoglobuline intravenoase, corticosteroizi și suport hemodinamic, însă formele severe, în special la sugari, pot avea un prognostic rezervat și pot finaliza cu deces [2, 5, 16, 17]. Factorii de risc pentru evoluții complicate includ vârsta foarte mică, afectarea severă cardiacă și multisistemică, debutul rapid al simptomelor după infecția acută cu SARS-CoV-2. Conform ghidurilor CDC (2023-2024), OMS (2021) și ACR (2022) din cadrul managementului MIS-C, cazul clinic prezentat întrunește toate criteriile pentru a stabili diagnosticul de sindrom multiinflamator systemic [18, 19, 20]. Acestea sunt:

Vârsta pacientului: <18 ani → 6 luni

Febră persistentă: prezentă pe parcursul internării

Confirmarea infecției SARS-CoV-2: pozitiv Ag rapid și PCR

Proces inflamator:

- Proteina C reactivă → crescută (<24)
- Fibrinogen ↑/Trombocitoză $756 \times 10^9/L$
- AST/ALT crescute (AST 480 U/L, ALT 150 U/L)
- Lactat majorat

Disfuncție multiplă de organe:

- Cardiovascular: hipotensiune, necesitate suport hemodinamic
- Respirator: insuficiență respiratorie gr. II–III
- Renal: creatinină ↑, diureză scăzută
- Hepatic: hipertransaminazemie, bilirubină ↑
- Neurologic: comă, hipotonie, edem cerebral

Din perspectiva clinică și terapeutică, acest caz subliniază necesitatea identificării rapide a semnelor de severitate: afectarea cardiovasculară, hipotensiune, disfuncția organelor vitale și tulburări metabolice severe. Monitorizarea intensivă, evaluarea continuă a parametrilor inflamatori și suportul multisistemic sunt esențiale pentru MIS-C, dar nu garantează întotdeauna supraviețuirea în formele fulminante.

Concluzii

În concluzie, MIS-C poate fi definit ca o hiperactivare imună post-infecțioasă, declanșată de interacțiunea complexă dintre răspunsul adaptativ dereglat, activarea imună înăscută, injuria endotelială și susceptibilitatea genetică. Prognosticul este variabil, fiind favorabil în majoritatea cazurilor cu management prompt și intensiv. Totuși, formele fulminante, mai ales la sugari și copii cu afectare multisistemică severă, pot evolua rapid spre insuficiență respiratorie, șoc cardiovascular și, în unele cazuri, evoluție nefavorabilă cu deces. Diagnosticarea precoce a MIS-C și managementul multidisciplinar sunt critice pentru pacientul pediatric. Monitorizarea continuă a parametrilor hemodinamici, biologici și inflamatori, suportul respirator și cardiovascular, precum și tratamentul imunomodulator adecvat (corticosteroizi, imunoglobuline i/v) contribuie semnificativ la reducerea mortalității.

Bibliografie

1. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An Outbreak of Severe Kawasaki-Like Disease at the Italian Epicentre of the Sars-Cov-2 Epidemic: An Observational Cohort Study. *Lancet* (2020) 395(10239):1771–8. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31103-x
2. Yousaf AR, Lindsey KN, Wu MJ, et al. Notes from the Field: Surveillance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:225–228
3. Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):821–823. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2206
4. Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Post-COVID19 pulmonary complications in infants- clinical-imaging approaches.= În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, Nr. 4, p. 81-84. ISSN 2345-1467
5. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): Insights into pathogenesis and implications for treatment. *Front Immunol.* 2022;13:941009. doi:10.3389/fimmu.2022.941009
6. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2019–34.)
7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968–981.e7.

8. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep* (2021), 1–10 Epub 20211019. doi: 10.1007/s40124-021-00257-6).
9. Șciuca S, Selevestru R, Conica C, Băluțel T, Rotaru-Cojocari D. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection of children; *One Health and Risk Management*, 2022, Vol 3, ISSUE 3, p. 33-38.
10. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-Like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Covid-19 Pandemic in Paris, France: Prospective Observational Study. *Bmj* (2020) 369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
11. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2019–34.]
12. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–46
13. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(12):e457–64.
14. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with MIS-C. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837–45
15. Magali Noval Rivas, Rebecca A. Porritt, Mary Hongying Cheng, Ivet Bahar, Moshe Arditi, *Frontiers in Pediatrics*. Therapies for MIS-C: Clinical Review. 2025; doi:10.3389/fped.2025.1553861
16. Gudumac E., Sciuca S., Ceban E. Esențialul în infecția COVID-19 la copii. Chisinau, 2021, 304 p. ISBN 978-9975-82-205-3
17. Conica C., Selevestru R., Palii I., Sciuca S. Pulmonary damage in the evolution stages of COVID-19 infection. In: Abstract book The 37 Balkan Medical week „Perspectives of the Balkan Medicine in the post COVID-19 era”, Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, 2023, p. 259
18. <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting/index.html>
19. Clinical management of COVID-19: living guideline. Annex 5: Case definitions of MIS-C (Section14). <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn>
20. Lauren A. Henderson, Scott W. Canna, Kevin G. Friedman, Mark Gorelik, Sivia K. Lapidus, Hamid Bassiri, Edward M. Behrens, Kate F. Kernan. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. *Arthritis & Rheumatology* Volume 74, Issue 4 pp. e1-e20

L'UVÉITE AUTO-IMMUNE ET SON LIEN AVEC LA COVID-19: MÉCANISMES, APPARITION, DIAGNOSTIC ET GESTION

Victoria Anghel, Dr. Ériq Fortin et la clinique d'uvéite.

*Centre Universitaire d'Ophthalmologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont,
Montréal (Québec).*

Résumé

L'uvéite représente une inflammation intraoculaire pouvant être idiopathique ou secondaire à une maladie systémique auto-immune ou infectieuse, constituant l'une des principales causes de cécité inflammatoire. La pandémie de COVID-19 a mis en évidence le rôle potentiel de l'infection par le SARS-CoV-2 dans le déclenchement ou l'exacerbation d'uvéites auto-immunes. Plusieurs mécanismes immunopathologiques sont impliqués : activation anormale du système immunitaire avec tempête cytokinique (IL-6, TNF, IL-1, IL-17), mimétisme moléculaire entre antigènes viraux et auto-antigènes oculaires, apparition d'auto-anticorps dirigés contre les structures oculaires, et perte de tolérance immunitaire favorisée par la libération d'auto-antigènes tissulaires.

Cliniquement, l'uvéite post-COVID peut se manifester par vision floue, photophobie, douleurs oculaires et rougeur, parfois plusieurs semaines à mois après l'infection. Elle peut être antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, et s'associer à des complications sévères telles que névrite optique, lésions choroïdiennes, glaucome secondaire ou occlusions vasculaires. Les facteurs de risque incluent une prédisposition génétique (HLA-B27, HLA-DRB1) et une réponse inflammatoire systémique sévère.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique ophtalmologique, complété par l'imagerie multimodale (OCT, OCT-A, angiographies), la recherche de marqueurs biologiques (cytokines, auto-anticorps), ainsi que des explorations systémiques pour exclure d'autres étiologies infectieuses ou auto-immunes. La prise en charge inclut les corticostéroïdes (topiques, injectables ou systémiques), les immunosuppresseurs classiques et, dans les formes sévères ou réfractaires, les biothérapies (anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL-1).

Les perspectives actuelles mettent en avant la nécessité d'études épidémiologiques de grande ampleur afin de mieux caractériser la prévalence, les mécanismes physiopathologiques et les cibles thérapeutiques. Une vigilance accrue est indispensable chez les patients présentant des symptômes oculaires persistants après la COVID-19 afin de prévenir la perte visuelle et de gérer les complications systémiques associées.

ROLUL STATUTULUI IMUN ÎN PROGNOSTICUL VITAL AL ANOMALIILOR CONGENITALE DE TRACT DIGESTIV LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

Pisarenco Aliona, Bejereanu Maria, Bernic Jana, Gudumac Eva

Catedră Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Anomaliile congenitale de tract digestiv constituie cauza principală de morbiditate și mortalitate la nou-născuți și sugari. Complexitatea lor, diagnosticul precoce, tehnicile chirurgicale, calitatea îngrijirii postoperatorii, precum și statutul imun prezintă factori determinanți ai prognosticului vital. Studiile clinice sugerează că, sistemul imun neonatal este evaluat prin imaturitate funcțională, cu deficit al răspunsului umoral și celular. Este unanim recunoscut că, dezechilibrele imunologice se alterează în intervențiile chirurgicale precoce, în spitalizările de durată, cât și la asocierea infecției nosocomiale.

Materiale și metode. În studiu au fost introduși 38 nou-născuți și 22 sugari cu anomalii congenitale de tract digestiv, rezolvați chirurgical, în a.2022 – 2024 în CNȘPCP „Natalia Gheorghiu”. Au fost analizate imaturitatea imunologică, malformațiile asociate, recidivele și complicațiile septice postoperatorii. Au fost evaluate imunoglobulinele serice IgG, IgM, IgA, distribuția subpopulațiilor limfocitare, și răspunsul la profilaxia antiinfecțioasă. Datele au fost introduse și analizate în chestionarul elaborat.

Rezultate. Starea imunității la nou-născuți și sugari cu anomalii congenitale de tract digestiv s-a caracterizat prin creșterea precursorilor limfocitelor T și B, T imature, a neutrofilelor, cu un deficit important de celule imunocompetente mature. Atât deficitul imun umoral, celular, cât și stresul oxidativ sporit, amplificat de intervenția chirurgicală, au determinat un risc crescut de complicații septice ca: pneumonia, peritonita, osteomielita, meningita și decese. La pacienții cu sindroame genetice sau cu imunodeficiențe asociate s-au înregistrat o multitudine semnificativă de complicații, unele incompatibile cu viața. S-au înregistrat patologii concomitente, ca patologia pulmonară–15,3%, sistemului nervos central – 14,5%, renourinară–17,3%, sistemului imun–20,9%. A fost selectată terapia imunomodulatoare, cu reducerea complicațiilor severe și ameliorarea supraviețuirii postoperatorii.

Concluzii. Nou-născuții și sugarii cu anomalii congenitale de tract digestiv prezintă deficit de celule imunocompetente mature, ceea ce determină o susceptibilitate crescută la infecții. Evaluarea imunologică și măsurile de profilaxie antiinfecțioasă contribuie la reducerea complicațiilor postoperatorii și la ameliorarea supraviețuirii pacienților.

Cuvinte chee: anomalii digestive, statut imun, imunitate celulară.

HIPERIMUNOGLOBULINEMIA E – SEMNIFICAȚIE DIAGNOSTICĂ ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Svetlana Cemîrtan

*medic alergolog-imunolog clinic, IMSP AMT Botanica,
Republica Moldova*

Introducere:

Imunoglobulina E (IgE) joacă un rol esențial în mecanismele alergice și în răspunsul imun antiparazitar. Determinarea nivelurilor serice totale de IgE este utilizată frecvent ca marker orientativ, însă interpretarea acestora poate fi dificilă, întrucât valorile crescute nu sunt specifice unei singure patologii.

Obiectiv:

Prezentarea a trei cazuri clinice ilustrative cu valori crescute ale IgE totale, evidențiind variabilitatea cauzelor și necesitatea corelării rezultatelor de laborator cu contextul clinic.

Material și metode:

Au fost analizate trei cazuri cu valori semnificativ crescute ale IgE totale, selectate din practica curentă. Evaluarea a inclus date clinice, anamneză detaliată și investigații paraclinice suplimentare.

Rezultate:

- **Caz 1:** pacient diagnosticat cu parazitoză intestinală, la care valorile crescute ale IgE s-au corelat direct cu prezența infecției helmintice. Tratatamentul antiparazitar a dus la normalizarea treptată a IgE.
- **Caz 2:** pacient cu manifestări respiratorii și cutanate, confirmate ulterior ca alergii multiple, unde IgE totală crescută în asociere cu IgE specifice a susținut diagnosticul.
- **Caz 3:** pacient cu valori extrem de mari IgE totală ($>20\,000$ UI/ml, 200 norme), interpretate inițial ca posibilă eroare înăscută a sistemului imun (sindrom Job). Reevaluarea clinică și anamneza detaliată au demonstrat corelația cu o formă severă de dermatită atopică.

Concluzii:

Determinarea IgE totale are valoare orientativă, dar **nu este specifică** și necesită întotdeauna corelare cu datele clinice. Valorile crescute pot reflecta alergii, infecții parazitare sau alte afecțiuni imunologice, iar interpretarea izolată a rezultatului poate conduce la erori de diagnostic. Abordarea integrativă, care include anamneză detaliată, examen clinic și investigații suplimentare, este esențială pentru stabilirea diagnosticului corect și ghidarea conduitelor terapeutice

Cuvinte cheie: Ig E totală, marker imunologic, corelare clinică, diagnosticul diferențial

ALLERGIES UNDER THE MICROSCOPE OF IMMUNOLOGY: OPPORTUNITIES FOR SCREENING

Toma Cristina

*IP USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
Disciplina de pneumologie și alergologie*

Introduction Allergic diseases are increasingly prevalent worldwide and pose a major health burden. Early and accurate identification of atopy is crucial for timely management and for guiding subsequent diagnostic procedures. Conventional tests such as total IgE (tIgE) are limited by poor specificity, while specific IgE (sIgE) testing, though precise, is resource-intensive when used indiscriminately. Multiplex screening assays such as ImmunoCAP Phadiatop® and Phadiatop® Infant address these limitations by detecting IgE against panels of common allergens in a single assay.

Aim of the study To evaluate the role of Phadiatop and Phadiatop Infant in allergology, comparing their diagnostic value with tIgE and sIgE, and assessing their usefulness as screening tools for further allergy testing.

Material and methods A literature review was conducted focusing on 97 studies from 1988 to 2025 comparing Phadiatop and Phadiatop Infant with tIgE and sIgE in pediatric and adult cohorts. Diagnostic accuracy, predictive value, and clinical applicability were analyzed.

Results Phadiatop and Phadiatop Infant showed superior sensitivity and specificity compared with tIgE for detecting sensitization. For example, in Pierotti Brazilian pediatric cohort, Phadiatop Infant demonstrated a higher positivity rate (72.6%) compared with Phadiatop Europe (63.8%). Lazova et al. reported predictive values up to 97.4% for combined multi-allergen screening panels in children, clearly outperforming tIgE. A negative Phadiatop result reliably excluded atopy, while positive results supported targeted follow-up with sIgE or skin prick testing. In selected cases, the next diagnostic step is Component-Resolved Diagnostics (CRD), which allows precise identification of the allergenic proteins involved and supports risk stratification and personalized management.

Conclusion Phadiatop and Phadiatop Infant are valuable first-line screening tools in allergology. They enable cost-effective, rapid, and reliable identification of sensitized individuals, improve diagnostic efficiency compared with tIgE, and support rational application of sIgE testing. Their integration into diagnostic algorithms enhances early detection and guides a structured pathway toward advanced methods such as CRD, ensuring accurate and individualized allergy management.

Key-words: allergy screening, ImmunoCAP, Phadiatop, IgE.

SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A INVESTIGAȚIILOR IMUNOLOGICE ÎN BOLILE INFECȚIOASE LA COPII

Ludmila Bîrca^{1,2}, Gheorghe Plăcintă²

1Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii,

*2Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Republica Moldova*

Introducere. Morbiditatea prin boli infecțioase la copii a cunoscut transformări semnificative în anii post-pandemici, influențate de restricțiile sanitare, fenomenul de „datorie imună” și reducerea acoperirii vaccinale. În acest context, investigațiile imunologice specifice (IgM, IgG) au un rol indispensabil în confirmarea etiologică, diferențierea infecțiilor acute de cele trecute și evaluarea statusului imun.

Materiale și metode. Au fost analizate date epidemiologice recente și literatura de specialitate, cu focalizare pe valoarea clinică a răspunsului imun specific în bolile prevenibile/neprevenibile prin vaccinuri, dar și în infecții unde diagnosticul necesită a fi complementat cu alte metode de diagnostic, precum reacția de polimerizare în lanț (PCR), examenele bacteriologice și virusologice, precum și tehnicile moderne de secvențiere genetică.

Rezultate. Investigațiile imunologice specifice (IgM, IgG) prezintă o valoare clinică majoră, condiționată de termenul bolii, vârsta copilului și statutul vaccinal. În bolile prevenibile prin vaccinuri, ele confirmă diagnosticul și reflectă gradul de protecție imună. În infecția congenitală cu CMV, IgM și aviditatea IgG permit diferențierea între infecția primară și cea latentă. În infecția cu EBV, profilul anticorpilor specifici diferențiază fazele bolii, iar în borelioză, determinarea succesivă a anticorpilor contribuie la diagnosticul etapizat. În cazul HHV-6, serologia susține diagnosticul roseolei infantum și al exantemelor febrile. În paralel, metodele moleculare și microbiologice (PCR, culturi, secvențiere) sunt indispensabile pentru confirmarea rapidă și precisă a etiologiei și pentru supravegherea epidemiologică.

Concluzii. Investigațiile imunologice specifice (IgM, IgG) constituie un instrument fundamental în diagnosticul bolilor infecțioase la copii. Ele trebuie integrate cu metode moleculare și microbiologice pentru a asigura o diagnosticare completă, o orientare terapeutică corectă și fundamentarea strategiilor de sănătate publică.

Cuvinte-cheie. imunitate specifică; IgM; IgG; copii; boli infecțioase; vaccinare.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL INVESTIGATIONS IN INFECTIOUS DISEASES OF CHILDREN

Ludmila Bîrca¹², Gheorghe Plăcintă²

¹Municipal Clinical Hospital of Infectious Diseases in Children,

*²Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy,
Republic of Moldova*

Introduction. Infectious morbidity in children has undergone significant transformations in the post-pandemic years, influenced by sanitary restrictions, the phenomenon of 'immune debt', and reduced vaccination coverage. In this context, specific immunological investigations (IgM, IgG) play an indispensable role in confirming the etiology, differentiating acute from past infections, and evaluating the immune status.

Materials and Methods. Recent epidemiological data and literature were analyzed, focusing on the clinical value of specific immune responses in vaccine-preventable diseases, as well as in infections where the diagnosis must be complemented by other methods such as polymerase chain reaction (PCR), bacteriological and virological examinations, and modern genetic sequencing techniques.

Results. Specific immunological investigations (IgM, IgG) show major clinical value, conditioned by the stage of disease, child's age, and vaccination status. In vaccine-preventable diseases, they confirm diagnosis and reflect the degree of immune protection. In congenital CMV infection, IgM and IgG avidity differentiate between primary and latent infection. In EBV infection, the antibody profile distinguishes disease phases, while in borreliosis, sequential antibody determination contributes to the staged diagnosis. In HHV-6 infection, serology supports the diagnosis of roseola infantum and other febrile exanthems. In parallel, molecular and microbiological methods (PCR, cultures, sequencing) are indispensable for rapid and accurate etiological confirmation and for epidemiological surveillance.

Conclusions. Specific immunological investigations (IgM, IgG) represent a fundamental tool in the diagnosis of infectious diseases in children. They must be integrated with molecular and microbiological methods to ensure complete diagnosis, accurate therapeutic guidance, and evidence-based public health strategies.

Keywords. specific immunity; IgM; IgG; children; infectious diseases; vaccination.

REALIZĂRILE, PROVOCĂRILE ȘI PERSPECTIVE PROGRAMUL NAȚIONAL DE IMUNIZARE

Laura Țurcan, Veaceslav Guțu

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

Introducere:

Programul Național de Imunizare (PNI) pentru anii 2023-2027 are scop reducerea poverii bolilor prevenibile prin vaccinare susținând rata înaltă de vaccinare, asigurarea accesului universal și echitabil la vaccinuri pentru toate categoriile de populație, indiferent de vârstă, locație geografică, statut economic, etnie, religie.

Materiale și metode:

Analiza realizării PNI 2023-2027, datele acoperirii vaccinale, studiile de evaluare a eficienței programului, monitorizarea evoluției PNI pe ani.

Rezultate:

Importanța infecțiilor dirijabile este principalul argument pentru justificarea stabilirii priorităților naționale de sănătate, luând în considerare politica de imunizare bazată pe dovezi, calitatea și siguranța vaccinurilor, criteriile economice și financiare, performanța PNI, prioritățile în materie de sănătate, povara bolii, caracteristicile vaccinurilor și disponibilitatea lor.

Astfel, PNI a demonstrat realizări semnificative în îmbunătățirea acoperirii vaccinale. Conform datelor statistice, în 2024, acoperirea vaccinală la vârsta de 1 an a fost de 87,4% pentru vaccinul DTP, 87,8% - Poliomielită, 84,1% - ROR, reflectând progresul continuu în pofida obstacolelor. Vaccinarea HPV, fiind esențială în prevenirea cancerului, în 2024 a fost 56% - fete 9-14 ani și băieți - sub 2%. Totuși, provocările persistă, în special ezitarea populației la vaccinare în rândul grupurilor etnice, religioase și insuficiența resurselor umane în sănătate.

Punctele forte includ vaccinarea gratuită a cetățenilor, accesul universal și echitabil, sistem eficient de distribuire al vaccinurilor, asigurându-se disponibilitatea continuu prin parteneriat UNICEF, asigurarea lanțului frigorific bine echipat conform standardelor internaționale și sistemul informațional de vaccinare care permite monitorizarea vaccinărilor în timp real.

Concluzii:

PNI actual remarcă rezultate pozitive în acoperirea vaccinală și prevenirea bolilor transmisibile. Pentru atingerea acoperirii vaccinale 95% este necesar intensificarea măsurilor educaționale, sensibilizarea populației, combaterea ezitării vaccinării. Soluționarea problemelor resurselor umane vor fi esențiale pentru succesul PNI.

Cuvinte cheie: Imunizare, vaccin, acoperire vaccinală.

IMUNODEFICIENȚE PRIMARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA – REALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Svetlana Șciuca¹, Cristina Tomacinschi¹, Laszlo Marodi²

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Semmelweis University, Budapest, Ungaria, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller University, New York, USA

Introducere.

Imunodeficiențele primare (IDP), recunoscute și sub denumirea de erori înnăscute ale imunității, reprezintă un grup complex de boli rare determinate genetic, cu un spectru clinic variat ce include infecții recurente, afecțiuni autoimune, dereglări inflamatorii și predispoziție oncologică. Deși incidența globală estimată este relativ redusă, impactul acestor patologii asupra sănătății individuale și a sistemului medical este considerabil. În ultimii ani, Republica Moldova a înregistrat progrese semnificative în recunoașterea și abordarea acestor boli, însă provocările persistă.

Scopul lucrării este de a prezenta situația actuală privind diagnosticul, prevalența și tratamentul pacienților cu imunodeficiențe primare în Republica Moldova, precum și perspectivele de dezvoltare în acest domeniu.

Metode.

Analiza se bazează pe date epidemiologice și clinice obținute din practica națională, coroborate cu experiența centrelor internaționale și literatura de specialitate, având drept scop conturarea situației actuale și identificarea direcțiilor de dezvoltare.

Rezultate.

În Republica Moldova, primele cazuri de imunodeficiențe primare au fost documentate și raportate sistematic în ultimele două decenii.

Cele mai frecvent întâlnite sunt deficiențele de anticorpi, în special deficitul selectiv de IgA-65.6%, urmate de forme combinate cu manifestări sindromice (ataxie-telangiectazie-5.9%, sindrom Wiskott-Aldrich-5.9%, sindrom DiGeorge-5.9%).

În ciuda creșterii treptate a numărului de pacienți diagnosticați, realitatea arată că incidența reală este probabil mult mai mare, un număr considerabil de cazuri rămânând nediagnosticate sau identificate tardiv.

Un progres notabil îl constituie elaborarea și implementarea protocoalelor clinice naționale pentru IDP, care au uniformizat algoritmii de diagnostic și tratament.

De asemenea, introducerea terapiei substitutive cu imunoglobuline în regim intravenos a schimbat radical prognosticul pacienților, reducând semnificativ frecvența infecțiilor severe și îmbunătățind calitatea vieții.

Totuși, accesul la terapii inovatoare, precum transplantul de celule stem hematopoietice sau terapiile genice, rămâne limitat.

Provocări.

Deficiențele majore identificate la nivel național includ: lipsa unui registru centralizat al pacienților, acces limitat la testare genetică modernă, insuficiența specialiștilor cu formare în imunologie clinică și lipsa unei infrastructuri dedicate monitorizării pe termen lung. Aceste aspecte determină întârzieri în diagnostic și îngreunează integrarea pacienților în rețelele internaționale de cercetare și tratament.

Perspective.

Crearea unui registru național pentru IDP, extinderea colaborărilor internaționale, consolidarea formării profesionale a cadrelor medicale și creșterea accesului la tehnici de biologie moleculară reprezintă direcții prioritare pentru următorii ani. În plus, implicarea activă a asociațiilor de pacienți și a organizațiilor non-guvernamentale poate facilita advocacy-ul necesar pentru asigurarea unei finanțări sustenabile și a accesului echitabil la tratamente de ultimă generație.

Concluzii.

Imunodeficiențele primare în Republica Moldova ilustrează o tranziție de la o patologie rar diagnosticată la un domeniu emergent, cu progrese vizibile, dar și cu multiple nevoi neacoperite. Consolidarea cadrului de diagnostic, creșterea accesului la tratamente substitutive și avansate, precum și dezvoltarea unei rețele naționale integrate reprezintă pași esențiali pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

Cuvinte cheie: imunodeficiențe primare, erori înnăscute ale imunității, terapie substitutivă, Republica Moldova

CELE 10 SEMNE DE ALARMĂ PENTRU IDP: UTILITATE PRACTICĂ ÎN MEDICINA DE FAMILIE ȘI PEDIATRIE

*Efros Dorina^{1,2}, Tomacinschi Cristina^{1,2}, Rodica Selevestru^{1,2},
Neamțu Liuba³, Svetlana Șciuca^{1,2}*

¹ *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Republica Moldova*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova*

³ *IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii nr 1, Republica Moldova*

Summary

Introduction. Primary immunodeficiencies (PID), currently referred to inborn errors of immunity (IEI), represent a heterogeneous group of rare disorders with significant impact on health and quality of life. The Jeffrey Modell Foundation (JMF), a non-profit international organization, has developed the “10 warning signs” as a practical tool to support early recognition of patients potentially affected by IEI. Also, other international organizations such as the International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) and the Primary Immunodeficiency Alliance (PIA) actively contribute to patient advocacy, family support, and medical education.

Aim. To present the practical utility of the JMF „10 warning signs” for the diagnosis of IEI in the pediatric population, illustrated by a clinical case.

Material and methods. Among a cohort of 181 children admitted with severe infections at the Mother and Child Institute, patients were interviewed according to the JMF criteria. One child fulfilled six positive criteria and is further presented as a detailed case report.

Results. The patient had a history of recurrent and severe infections, multiple hospitalizations, and was later genetically confirmed with a rare form of IEI (PRKDC mutation c.9182T>G, homozygous). The clinical course required repeated, prolonged antibacterial treatment, intravenous immunoglobulin therapy and multidisciplinary management. The presented case of a six-year-old diagnosed with an IEI highlights the challenges of healthcare systems in countries with limited access to genetic testing and specialized immunological investigations.

Conclusions. The JMF „10 warning signs” remain an essential diagnostic tool, enabling timely recognition and initiation of appropriate therapy. Their rigorous implementation should be encouraged in daily pediatric practice.

Keywords: child, warning signs, inborn errors of immunity.

Rezumat

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP), denumite în prezent erori înnăscute ale imunității (EÎI), constituie un grup heterogen de boli rare. Fundația *Jeffrey Modell (JMF)* este organizația non-profit internațională, care promovează diagnosticul precoce și tratamentul adecvat pacienților cu EÎI. În acest context, *JMF* a formulat „10 semne de alarmă” concepute pentru a orienta diagnosticul pacienților susceptibili de a prezenta EÎI. Complementar, alte organizații internaționale, precum *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)* și *Primary Immunodeficiency Alliance (PIA)*, contribuie activ la susținerea pacienților, familiilor acestora și comunității medicale.

Scop. Prezentarea utilității practice a celor 10 semne de alarmă propuse de Fundația *Jeffrey Modell* pentru diagnosticul erorilor înnăscute ale imunității în populația pediatrică, ilustrată prin analiza unui caz clinic.

Material și metode. Din lotul de 181 copii internați cu infecții severe în Institutului Mamei și Copilului, chestionați conform „10 semne de alarmă”, pentru IDP propuse de *JMF*, un pacient a întrunit 6 semne pozitive. În continuare, este prezentat cazul clinic detaliat al acestui copil.

Rezultate. Copilul a prezentat istoric de infecții recurente și severe, multiple internări și confirmare genetică a unei forme rare de IDP (mutație PRKDC c.9182T>G, homozigot). Evoluția a necesitat tratament antibacterian repetat, de lungă durată, tratament cu imunoglobulină umană intravenoasă și management multidisciplinar. Cazul prezentat, a copilului cu EÎI diagnosticat tocmai la 6 ani, evidențiază situația actuală a sistemului de sănătate din țările care nu dispun de diagnostic genetic și examinări imunologice specifice, la fel, mai greu accesibile.

Concluzii. Semnele de alarmă *JMF* rămân un instrument important, permițând orientarea rapidă către diagnosticul corect și instituirea tratamentului precoce, deci ar trebui implementate cu vigilență deosebită.

Cuvinte cheie: copil, semne de alarmă, erori înnăscute ale imunității.

Actualitatea. Imunodeficiențele primare (IDP), actual numite Erori Înăscute ale Imunității (EÎI) reprezintă un grup larg de afecțiuni determinate de mutații dominante sau recesive, autosomale sau X-linkate, a unor gene specifice. Efectul dominant al defectului genic este caracterizat printr-un răspuns imun deficitar [1,2]. În timp ce imunodeficiențele primare sunt recunoscute ca fiind tulburări rare, unele mai frecvente, altele mai puțin, luate în ansamblu acestea reprezintă un număr important de oameni ale căror vieți sunt profund afectate de condiția lor medicală [3].

Aparent, IDP nu sunt atât de rare pe cât s-ar părea [3, 4, 6]. De fapt, un studiu recent a raportat că incidența imunodeficiențelor primare în Statele Unite ale Americii este de 6 cazuri la 10.000 de persoane [7]. Prevalența IDP este estimată la 1:2000-1:5000 în diferite țări, în dependență de patologia specifică. De exemplu, mai frecvent se întâlnește deficitul selectiv de IgA cu o rată de 1:500-1:700, pe când alte forme nozologice de IDP sunt înregistrate la 1:10.000 – 1:1.000.000 din populație [3, 8].

În prezent, se cunosc 508 gene diferite și 17 fenocopii care sunt implicate în etiopatogenia IDP [9]. Clasificarea imunodeficiențelor primare se află într-un proces continuu de actualizare, odată cu descoperirea de noi entități clinice. Acestea sunt clasificate în 10 tabele, cu sub-tabele care integrează grupurile de afecțiuni în fenotipuri suprapuse. Aceste tabele descriu: imunodeficiențele combinate; imunodeficiențele combinate cu trăsături sindromice; deficiențele predominant ale anticorpilor; bolile de dereglare imună; defectele congenitale ale fagocitelor; defectele imunității intrinseci și înnăscute; bolile autoinflamatorii; deficiențele de complement; insuficiența măduvei osoase și fenocopii ale EÎI-urilor [8,9].

Imunodeficiențele primare afectează atât copiii, cât și adulții. Apariția primelor semne clinice pot fi depistate la orice vârstă. Imunodeficiențele primare cu expresie severă debutează, de regulă, în perioada neonatală sau în primele luni de viață, în timp ce formele cu fenotip clinic mai atenuat pot rămâne silențioase o perioadă îndelungată, manifestările clinice devenind evidente abia la vârsta adultului tânăr. Recunoașterea precoce a IDP este critică, pentru că succesul tratamentului depinde de diagnosticul timpuriu, până la instalarea afectării organice [5, 8, 9].

Imunodeficiențele primare, constituie un grup heterogen de boli rare, cu impact semnificativ asupra sănătății copilului, dar și a populației afectate, în general. Fundația *Jeffrey Modell (JMF)* este o organizație non-profit internațională, care are ca obiectiv principal promovarea diagnosticului precoce și a accesului la tratament adecvat pentru pacienții cu EÎI, prin activități de conștientizare, suport multidimensional și stimularea cercetării. În acest context, *JMF* a formulat „10 semne de alarmă” – un set de criterii clinice practice, concepute pentru a sprijini identificarea rapidă și orientarea diagnostică a pacienților susceptibili de a prezenta o eroare înnăscută a imunității. Complementar, alte organizații internaționale, precum *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)* și *Primary Immunodeficiency Alliance (PIA)*, contribuie activ la susținerea pacienților, a familiilor acestora și a comunității medicale în gestionarea și îmbunătățirea îngrijirii în domeniul EÎI [6].

Ca urmare, au fost elaborate criterii de suspiciune, denumite și semne de alarmă, menite să îmbunătățească nivelul de conștientizare al medicilor privind imunodeficiențele primare. În colaborare cu imunologii, *JMF* a venit cu

o listă ce constă din 10 semne de alarmă pentru IDP a căror menire era să crească conștientizarea asupra acestei probleme medicale insuficient discutate și cunoscute în rândul lucrătorilor medicali, care ar putea suspecta o IDP atunci când un pacient întrunește 2 sau mai multe semne [10]. Aplicarea acestor criterii facilitează identificarea precoce a copiilor cu posibilă IDP și permite inițierea timpurie a unei conduite diagnostice adecvate, orientată către stabilirea unui diagnostic specific .

Istoric, semnele de alarmă pentru identificarea copiilor cu risc de IDP au fost definite în funcție de susceptibilitatea la boli infecțioase multiple sau severe [5]. Recurența crescută a infecțiilor, infecțiile severe ce necesită spitalizare, utilizarea de antibiotice intravenoase și rezoluția întârziată (iar recent, infecțiile cauzate de patogeni neobișnuiți sau de agenți patogeni cu spectru restrâns) sunt recunoscute universal ca „semnale de alarmă” pentru IDP [10].

Progresele recente în înțelegerea clinică a IDP, împreună cu extinderea cunoștințelor privind substratul lor genetic și formularea unor corelații specifice genotip-fenotip, au permis o mai bună caracterizare a manifestărilor non-infecțioase ale IDP [11]. În mod specific, dereglarea imună observată la pacienții cu IDP se exprimă clinic prin autoimunitate, atopie și limfoproliferare, aceste manifestări reprezentând primul semn al bolii la aproximativ 10% dintre pacienți [12, 13]. În plus, au fost identificate noi boli cu fenotip predominant de dereglare imună, în absența unei creșteri semnificative a infecțiilor, ceea ce a condus la extinderea paradigmei imunodeficienței. În cadrul procesului de diagnostic, pacienții cu debut non-infecțios al IDP sunt frecvent îndreptați spre evaluare către diferiți specialiști, inclusiv hematologi, endocrinologi, reumatologi și alergologi, ceea ce conduce adesea la întârzierea stabilirii diagnosticului [13].

De asemenea, observațiile recente au constatat faptul că criteriile *JMF* nu sunt pe de parte ideale (cu sensibilitate și specificitate redusă) [14, 15] și de fapt o treime din pacienții cu IDP nu întâmpină nici un criteriu din cele 10 propuse. Astfel, în cohorta din nordul Angliei, cel puțin unul din cinci pacienți cu IDP ar fi fost ratați din vedere dacă cele 10 semne de alarmă ar fi folosite ca *screening* [14, 15, 16].

Actualmente în suspectarea IDP sunt raportate și următoarelor semne precum: diaree cronică, istoric familial extins de tuberculoză, boli autoimune, boli auto-inflamatorii, sindroame limfoproliferative și malignități [14].

Scopul. Prezentarea utilității practice a celor 10 semne de alarmă propuse de Fundația *Jeffrey Modell* pentru diagnosticul erorilor înnăscute ale imunității în populația pediatrică, ilustrată prin analiza unui caz clinic.

Materiale și metode. În cercetare a fost utilizat chestionarul pentru copii OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare conform *JMF*:

1. Patru sau mai multe otite noi într-un an;
2. Două sau mai multe sinuzite severe într-un an;
3. Două sau mai multe pneumonii într-un an;
4. Infecții cutanate profunde sau abcese recurente de organ;
5. Afte bucale sau infecții cutanate fungice persistente;
6. Două sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemie, meningită, osteomielită, celulită, sepsis;
7. Antibioterapie orală cu durată de peste două luni cu efect minim;
8. Necesitatea terapiei antibacteriene intravenoase pentru combaterea infecției;
9. Falimentul creșterii (retard în dezvoltarea fizică: masa și talia);
10. Istoric familial pozitiv: prezența cazurilor de IDP, cazurilor de deces al copiilor de vârstă fragedă după infecțiile severe sau vaccinări.

IDP se suspectează la pacient dacă sunt prezente cel puțin 2 din 10 semne enumerate.

În urma chestionării active conform celor 10 semne de alarmă pentru IDP propuse de *JMF*, din lotul de 181 copii internați cu infecții severe în cadrul Institutului Mamei și Copilului, un pacient a întrunit 6 semne pozitive. În continuare, este prezentat cazul clinic detaliat al acestui copil.

Caz clinic

Copilul T., 5 ani, internat repetat în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, în mod urgent în stare gravă cu acuze pentru afectare respiratorie: tuse chinuitoare frecventă, productivă, dispnee care se accentuează la efort fizic, slăbiciune generală, fatigabilitate, temperatura corpului până la 38°C. Este un copil normotrof după **gradul de nutriție (greutatea – 19 kg, talia – 108 cm)**. **Copilul în exacerbări dezvoltă respirație accelerată** (FR – 52 r/min), SpO₂ – 88% (fără aport O₂), cu participarea elementelor suplimentare în actul respirator. Acestea datorate sindromului bronhoobstructiv cu *wheezing*, alternat de sindrom bronsic cu evoluție trenantă. Periodic suportă exacerbări cu afectare respiratorie îndelungate 4-6 luni. Acest timp copilul urmează tratamente repetate în staționar la nivel raional, terțiar, inclusiv în secții de terapie intensivă. Deci, a urmat tratamente antibacteriene de lungă durată (>2 luni), cu administrare intravenoasă indicată de medicii specialiști. Starea pe parcursul tratamentului administrat cu ameliorare, dar niciodată nu s-a ajuns la însănătoșire completă. Evoluția bolii cu remisii și exacerbări, iar tusea persista până la momentul adresării curente. De 2 luni are starea generală cu agravare continuă, dispneea

prezentă permanent, SpO₂ 82-93%, crește după tusea cu expectorarea mucusului și expectorațiilor purulente.

Copilul este născut din prima sarcină, prima naștere. Sarcina fiziologică cu o evoluție fără particularități. Nașterea la termen, 40 săptămâni, pe cale naturală. Copilul s-a născut cu greutatea de 3650 g și talia de 53 cm, fără complicații. Perioada neonatală fără particularități. Alimentat natural până la 1 an 4 luni. Diversificarea de la 6 luni. Vaccinarea conform Calendarului National. Reacții și complicații post-vaccinale nu au fost. Dezvoltarea fizică și neuropsihică este fără devieri de la vârstă. Copilului a început frecventarea colectivităților de copii la vârsta de 4,5 ani cu multiple întreruperi pe motive de boală cu tratamente antibacteriene în condiții de staționar.

Este copilul frecvent bolnav de la vârsta de 2 ani cu internări repetate în staționar și confirmarea în timp a unui proces cronic bronhopulmonar pe dreapta. Au fost excluse alte maladii bronhopulmonare ereditare, congenitale și infecțiile specifice (tuberculoza).

În cadrul chestionării active în baza chestionarului OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare propuse de Jeffrey Modell Foundation, pacienta răspunde pozitiv la întrebările: ≥ 4 otite noi acizionate în timp de 1 an, ≥ 2 sinuzite severe în timp de 1 an, ≥ 2 luni de tratament per os cu antibiotic fără efect sau cu efect minimal, ≥ 2 episoade de pneumonie în timp de 1 an, afte bucale persistente sau infecție fungică a pielii, necesitatea administrării intravenoase a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor.

Părinții au relatat fiind aparent sănătoși (tata – 30 ani, constructor; mama - 27 ani, frizeră). Anamneza eredo-colaterală complicată prin afecțiuni cardiovasculare urgente la bunelul de pe linia paternă și cu afectare pancreatică cu evoluție cronică la bunica pe linia maternă.

Anamneza alergologică la copil fiind neagravată cu testul alergologic molecular multiplex (ALEX-2) negativ.

În rezultatele paraclinice se constată frecvent leucocitoză $16,6 \times 10^9/L$, neutrofilie elevate peste 80% cu devierea formulei leucocitare spre stânga (neutrofile nesegmentate în concentrații crescute) care confirmă răspuns nespecific inflamator infecțios condiționat de infecții streptococice conform examenelor bacteriologice ale biopsatului prelevat.

Rezultatele examenelor imunologice efectuate repetat mai puțin au sugerat alterarea imunității umorale (IgA 0.49 mg/ml, IgM 0.2 mg/ml, IgG 9.3 mg/ml). Iar testele serologice au fost pozitive pentru imunitate de memorie la infecțiile virale cu virusul *Epstein-Barr* și *Citomegalovirus*.

Examenul radiologic al cutiei toracice a constatat suspecția bronșiectaziilor în ariile pulmonare inferioare pe dreapta, ce a fost indicație pentru examinări mai complexe. Și la tomografia computerizată a cutiei toracice a fost documentat procesul bronhopulmonar cronic cu bronșiectazii și atelectazii subsegmentare în ariile pulmonare inferioare pe dreapta.

Evoluția cazului

Răspunsul pozitiv la 6 din cele 10 semne în cadrul chestionării active sunt sugestive pentru erorile înăscute ale imunității.

Prin testare genetică, în Turcia, la vârsta de 6 ani este stabilit diagnosticul de imunodeficiență primară, diagnostic genetic: PRKDC c.9182T>G p.Leu3061Arg, formă homozigotă. Această mutație se încadrează în clasa de Imunodeficiențe primare combinate.

Concluzii

Cazul prezentat, al copilului cu EII diagnosticat tardiv la vârsta de 6 ani, evidențiază deficiențele majore în țările în care diagnosticul genetic și investigațiile imunologice specifice sunt limitate sau dificil accesibile. În astfel de contexte, semnele de alarmă propuse de *Jeffrey Modell Foundation* constituie instrumente clinice esențiale de *screening*, facilitând orientarea rapidă către diagnosticul corect și inițierea timpurie a tratamentului adecvat.

Bibliografie

1. Tangye, Stuart G et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. În: *Journal of clinical immunology*. 2022, nr.42.7, pp. 1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
2. Șciuca, S., Tomacinschi, C. Imunitatea în sănătatea copilului și morbiditatea pediatrică–particularități de vârstă. În *Fiziologia și sănătatea* 2024, pp. 23-32.
3. Abolhassani, H. et al. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J Project countries between 2004 and 2021. In: *Frontiers in Immunology*, 2022, 16 december, pp.1-14. DOI 10.3389/fimmu.2022.1032358
4. Sciuca, S., Tomacinschi, C., Selevestru, R., Sacara, V., Maródi, L. Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova: Advances and Hope. *Journal of clinical immunology*, 2023, 43(4), 714-716.
5. Selevestru R, Tomacinschi C, Sciuca S. Pulmonary infections in primary immunodeficiencies to children. *Allergy*. 2018;73:770–770
6. Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiență Primară. Disponibil la: <https://ipopi.org/IDPs/what-are-IDPs/>
7. Rider, N.L., A. Truxton, T. Ohrt, I. Margolin-Katz, M. Horan, H. Shin, R. Davila, V. Tenenbaum, J. Quinn, V. Modell, et al. 2024. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 153:1704–1710.

8. Șciuca, S., Turcu, O., Neamțu, L. Esențialul în imunologia copilului. Tipografia Centrală". Chișinău, 2009, 48-92.
9. M. Cecilia Poli, Ivona Aksentijevich, Ahmed Aziz Bousfiha, Charlotte Cunningham-Rundles, Sophie Hambleton, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Capucine Picard, Anne Puel, Nima Rezaei, Mikko R.J. Seppänen, Raz Somech, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Isabelle Meyts, Stuart G. Tangye; Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 5 May 2025; 1 (1): e20250003. doi: <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>
10. Arkwright, P.D. & A.R. Gennery. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. În: *The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity* I. 2011, nr. 1238, pp. 7–14.
11. Giardino G, Gallo V, Prencipe R, Gaudino G, Romano R, De Cataldis M, et al. Unbalanced immune system: immunodeficiencies and autoimmunity. *Front Pediatr.* (2016) 4:107. 10.3389/fped.2016.00107
12. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Front Pediatr.* 2022 Jun 10;10:855445. doi: 10.3389/fped.2022.855445. PMID: 35757131; PMCID: PMC9226481.
13. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* (2021) 148:1332–41.e5. 10.1016/j.jaci.2021.04.015
14. Eldeniz, F.C.; Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front. Immunol.* 2022
15. O’Sullivan, M.D.; The 10 warning signs: A time for a change? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012, 12, 588–594
16. Jyothi, S.; Immune deficiencies in children: An overview. *Postgrad. Med. J.* 2013, 89, 698–708

INFECȚIILE BRONHOPULMONARE ÎN IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE LA COPII

Svetlana Șciuca^{1,2}, Cristina Tomacinschii^{1,2}, Mihaela Bataneant³

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

³Spitalul Clinic de Urgență pentru copii din Timișoara „Louis Țurcanu”

BRONCHOPULMONARY INFECTIONS IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDREN

Summary

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of inherited disorders characterized by impaired immune responses, predisposing affected children to recurrent and severe infections. Among these, bronchopulmonary infections are particularly frequent and contribute significantly to morbidity and long-term pulmonary complications.

This review aims to summarize the clinical spectrum, pathophysiology, and management of bronchopulmonary infections in pediatric PIDs patients.

Recurrent bacterial pneumonias, bronchiectasis, chronic sinusitis, and atypical infections are commonly observed, with pathogens including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and opportunistic organisms in severe immunodeficiencies. Early recognition of infection patterns, combined with immunological evaluation, is essential for timely diagnosis of underlying PIDs. Diagnostic approaches include chest imaging, microbiological cultures, and immunophenotyping, while management strategies encompass targeted antimicrobial therapy, prophylactic antibiotics, immunoglobulin replacement, and, in selected cases, hematopoietic stem cell transplantation. Preventive measures, including vaccination and airway clearance techniques, are crucial to reduce infection burden and preserve lung function.

Despite advances in diagnosis and therapy, chronic pulmonary complications remain a leading cause of morbidity and mortality, underscoring the need for multidisciplinary care and long-term follow-up. Enhanced awareness of infection patterns in PIDs facilitates early intervention, improves clinical outcomes, and highlights the importance of individualized management in this vulnerable population.

Tractul respirator se află într-o expunere constantă la agenți patogeni din aerul inspirat. Pentru menținerea integrității pulmonare și prevenirea infecțiilor, organismul utilizează un ansamblu complex de mecanisme imune de apărare (fig.1). Acestea includ bariera mucociliară, care asigură eliminarea particulelor și microorganismelor inhalate, componentele imunității înnăscute, responsabile de un răspuns rapid și nespecific, precum și sistemul imun adaptativ, capabil să genereze o protecție specifică și de lungă durată împotriva patogenilor întâlniți [1].

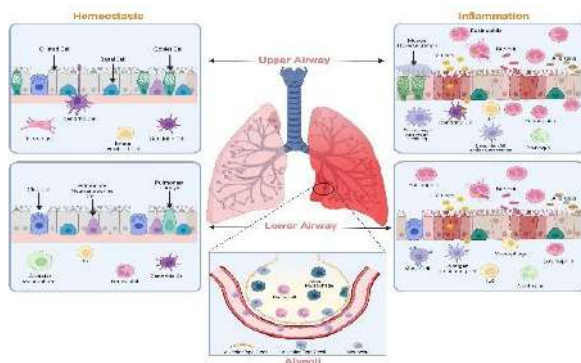


Figura 1. Sistemul imunitar pulmonar

Fiecare componentă a sistemului imun îndeplinește un rol bine definit în apărarea gazdei împotriva infecțiilor, absența sau disfuncția uneia dintre aceste verigi determină apariția unei vulnerabilități selective, făcând organismul predispus la anumite categorii de agenți patogeni [2]. În funcție de veriga imunologică afectată, susceptibilitatea pulmonară la infecții are particularități distincte, reflectate atât prin spectrul etiologic, cât și prin severitatea manifestărilor clinice.

Astfel, în defectele funcționale ale neutrofilelor, cum este boala granulomatoasă cronică, pacienții dezvoltă frecvent infecții recurente cu fungi precum *Aspergillus fumigatus*, dar și cu bacterii piogene, inclusiv *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* sau *Burkholderia* spp., cu evoluție adesea severă și recidivantă.

În imunodeficiențele mediate de celulele B, cum sunt agamaglobulinemia X-linkată (Bruton), imunodeficiența comună variabilă sau deficitul selectiv de anticorpi, predomină infecțiile respiratorii bacteriene cu germeni încapsulați, precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, responsabile de pneumonii recurente și bronșiectazii progresive. În ceea ce privește defectele de imunitate celulară, formele severe, cum ar fi imunodeficiența combinată severă (SCID), precum și formele mai puțin severe,

precum ataxia-telangiectazia sau sindromul Wiskott-Aldrich, se asociază cu o predispoziție marcată la infecții oportuniste, în special pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, infecții virale persistente și infecții fungice invazive, la care se adaugă episoade frecvente de pneumonii bacteriene.

Aceste corelații subliniază relația directă dintre componenta imunologică deficitară și tipul de agent patogen implicat, constituind un element esențial pentru diagnosticul diferențial și orientarea terapeutică [3,4].

Complicațiile infecțioase ale defectului neutrofilelor

Neutrofilele polimorfonucleare reprezintă principalul component fagocitar al sistemului imun, având un rol esențial în eliminarea agenților bacterieni și fungici opsonizați. Activitatea lor antimicrobiană se bazează pe eliberarea de enzime proteolitice și pe generarea de specii reactive de oxigen, mecanisme indispensabile pentru distrugerea patogenilor. Orice perturbare a acestor procese – fie prin defecte de adeziune celulară, de semnalizare intracelulară, prin anomalii numerice, tulburări de formare sau funcție a granulelor, ori prin afectarea mecanismelor de distrugere intracelulară – conduce la o reducere semnificativă a eficienței lor. Consecința este susceptibilitatea crescută la infecții bacteriene și fungice severe, recurente și dificil de controlat, cu potențial de a genera complicații respiratorii cronice [5,6].

Boala granulomatoasă cronică (CGD) reprezintă cea mai frecventă tulburare a funcției neutrofilelor, cu o prevalență estimată la aproximativ 1 la 200.000 de persoane în Statele Unite. Defectul patogenetic fundamental constă în pierderea funcției complexului NADPH oxidază, esențial pentru generarea exploziei oxidative după fagocitoză. În absența acestei activități, neutrofilele reușesc să fagociteze bacteriile, însă nu le pot distruge în interiorul lor. Boala are forme cu transmitere X-linkată, mult mai frecvente, și forme cu transmitere autozomal recesivă, diferențiate prin gena afectată din complexul NADPH oxidazei [5,7].

Spectrul agenților patogeni respiratori la pacienții cu CGD include în special specii de *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Nocardia* spp. și *Serratia marcescens*. Clinic, pacienții dezvoltă adesea limfadenite atipice sau de severitate neobișnuită, abcese cutanate, pneumonii recurente și osteomielite, secundare acestor infecții. O caracteristică frecvent întâlnită este hepatosplenomegalia, asociată cu hipertensiune portală non-cirotică. De asemenea, pacienții pot dezvolta granulome la nivelul mai multor organe, inclusiv vezică urinară, tract gastrointestinal și plămâni; afectarea colonică poate mima boala Crohn [8].

Date provenite din registre naționale și centre de referință aduc informații relevante asupra complicațiilor pulmonare. Astfel, în registrul american ce a inclus 368 de pacienți și în cohorta de la National Institutes of Health (268 pacienți), pneumonia a fost raportată la 80–87% dintre cazuri.

Aspergillus a constituit agentul etiologic principal, responsabil de 41–55% dintre pneumonii, urmat de *Staphylococcus* spp. (12%) și *Burkholderia cepacia* (8%), aceasta din urmă fiind a doua cauză de mortalitate (18%). În plus, agenți precum *Nocardia*, micobacterii și diverse bacterii gram-negative au fost implicați [9,10].

Abcesele pulmonare constituie o complicație frecventă, fiind raportate la aproximativ 16% dintre pacienți. *Aspergillus* a fost agentul cel mai frecvent izolat (23%), dar și *Nocardia*, *Burkholderia cepacia* și *Staphylococcus* spp. pot fi responsabili de aceste leziuni. Aceste date subliniază caracterul complex și sever al infecțiilor bronhopulmonare în CGD, necesitând o abordare diagnostică și terapeutică multidisciplinară [5-8].

Pneumonia determinată de *Aspergillus*, cu sau fără diseminare, reprezintă principala cauză de deces la pacienții cu boala granulomatoasă cronică (CGD), fiind responsabilă de aproximativ 35% dintre decesele raportate în registrul american. Infecțiile fungice au constituit, de asemenea, principala cauză de mortalitate în cohorta NIH, cu o rată specifică de mortalitate prin *Aspergillus* de 9%. Este important de subliniat însă că datele din registrul american au fost publicate anterior studiilor ample care au demonstrat eficiența profilaxiei antifungice, fapt ce a condus ulterior la utilizarea pe scară largă a azolilor pentru prevenția infecțiilor cu *Aspergillus* [10].

În evaluarea activă a infecțiilor respiratorii la pacienții cu CGD, identificarea agentului etiologic rămâne esențială, deoarece regimurile profilactice pot influența sensibilitatea antimicrobiană [7-10].

Sindromul hiper-IgE este o afecțiune rară, determinată de mutații heterozigote în proteina de semnalizare intracelulară STAT3. Manifestările clinice includ trăsături faciale caracteristice, infecții cutanate recurente și niveluri extrem de crescute de IgE seric (adesea >2000 UI/L). Particularitatea afectării pulmonare constă în formarea de pneumatocеле și bronșiectazii. Deși *Staphylococcus aureus* este agentul etiologic predominant, pacienții prezintă și o susceptibilitate la infecții pulmonare cu bacterii gram-negative (în special *Pseudomonas aeruginosa*), infecții fungice și micobacterii netuberculoase. Defectele de semnalizare ale STAT3 afectează maturarea limfocitelor Th17 și chemotaxia neutrofilelor, explicând tiparul particular de susceptibilitate infecțioasă observat. Aceste infecții constituie principala cauză de morbiditate și mortalitate în această patologie [11,12].

Complicațiile infecțioase ale afectării limfocitelor

Limfocitele B constituie sursa exclusivă de imunoglobuline, esențiale pentru apărarea imună umorală. Există cinci izotipuri principale de imunoglobuline – IgM, IgG, IgA, IgD și IgE. În stadiile incipiente ale maturării, limfocitele B exprimă la suprafață doar IgM și IgD, însă, cu sprijinul corespunzător al limfocitelor T helper, acestea suferă procesul de comutare izotipică și încep să producă ceilalți anticorpi. Rolul fundamental al

imunoglobulinelor este de a media opsonizarea și eliminarea bacteriilor capsulate [1,2].

Prin urmare, pacienții cu deficiențe de celule B prezintă o susceptibilitate crescută la infecții cu germeni precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Spre deosebire de aceștia, apărarea împotriva virusurilor, fungilor și micobacteriilor rămâne în general intactă, datorită funcționalității conservate a imunității celulare [13].

Un element particular al imunodeficiențelor umorale îl constituie faptul că nou-născuții beneficiază de protecție pasivă în primele luni de viață, prin transferul transplacentar al IgG materne. Această protecție durează până la vârsta de 3–6 luni, după care pacienții cu deficit de limfocite B încep să manifeste tabloul caracteristic de infecții recurente. Cele mai frecvente sunt otitele medii, sinuzitele și pneumoniile bacteriene, adesea repetate și severe. Complicațiile pot include mastoidita, sepsisul și osteomielita, care reflectă severitatea disfuncției imunologice [6,14].

Cele mai severe forme de deficit al limfocitelor B sunt cele determinate de blocaje în dezvoltarea lor, care conduc la absența aproape completă a limfocitelor B circulante. Dintre acestea, cea mai frecventă este agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton). Defectul molecular caracteristic este reprezentat de mutații ale genei *Bruton tyrosine kinase* (BTK), a cărei absență funcțională blochează maturarea limfocitelor B în stadiul de pre-B. În consecință, pacienții cu XLA nu prezintă limfocite B circulante și nu pot produce anticorpi ca răspuns la stimularea antigenică sau la imunizare [4,14,15].

Manifestările clinice includ infecții respiratorii recurente, predominante fiind pneumoniile bacteriene cauzate de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. O particularitate a XLA, diferită de alte imunodeficiențe ale celulelor B, este susceptibilitatea crescută la pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Mecanismul acestei vulnerabilități nu este pe deplin elucidat; ipotezele includ rolul potențial al celulelor B ca prezentatoare de antigen și influența deficienței de BTK asupra anumitor aspecte subtile ale imunității celulare [14,15].

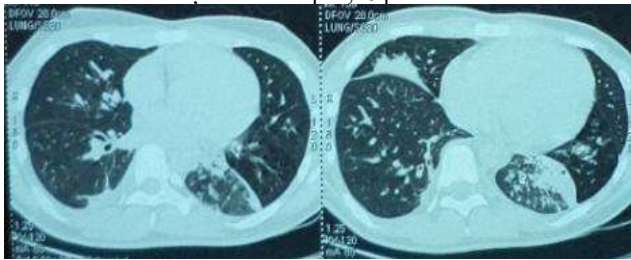


Figura 2. CT toracic efectuat la pacient cu boala Bruton care evidențiază zone de fibroatelectazie, bronșiectazii

Imunodeficiența comună variabilă (IDCV) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin hipogamaglobulinemie, cu sau fără anomalii asociate ale funcției limfocitelor T. Prevalența IDCV variază între 1 la 50.000 - 200.000 de persoane. Spre deosebire de XLA, pacienții cu IDCV prezintă de obicei un număr normal de limfocite B, dar funcționalitatea acestora este afectată [16].

Deși pacienții cu imunodeficiența comună variabilă pot prezenta și defecte ale funcției limfocitelor T, infecțiile oportuniste sunt rare. Mult mai frecvent, acești pacienți dezvoltă infecții bacteriene recurente, în special la nivelul tractului respirator superior și inferior (otite, sinuzite, bronșite și pneumonii). O problemă majoră o constituie diagnosticul tardiv, la momentul confirmării bolii, un număr considerabil de pacienți prezintă deja bronșiectazii ireversibile ca urmare a infecțiilor repetate [16].



Figura 3. Pneumonie bilaterală complicată cu efuziune pleurală pe stânga la pacient cu IDCV

Deficitul de IgA reprezintă cea mai frecventă imunodeficiență primară umorală, cu o incidență estimată între 1 caz la 400 și 1 caz la 3.000, în funcție de populația studiată. Majoritatea pacienților cu deficit de IgA rămân asimptomatici, probabil datorită compensării prin acțiunea anticorpilor de tip IgG. Totuși, la indivizii simptomatici, deficitul de IgA se asociază cu o predispoziție crescută la infecții recurente ale tractului respirator (sinuzite, bronșite, pneumonii) și la infecții gastrointestinale. În plus, deficitul simptomatic de IgA este adesea corelat cu deficitul de subclase IgG, ceea ce amplifică vulnerabilitatea la infecții și poate determina forme clinice mai severe [17,18].

Modalități terapeutice în imunodeficiențele primare umorale

Introducerea terapiei de substituție cu imunoglobuline intravenoase a reprezentat un progres major în reducerea morbidității și mortalității asociate imunodeficiențelor umorale. Ulterior, s-a adăugat și opțiunea administrării subcutanate a imunoglobulinelor, ambele preparate fiind obținute din plasma unui număr mare de donatori. Fiind produse derivate din sânge, aceste terapii

comportă teoretic riscul transmiterii unor agenți patogeni. Totuși, datorită protocoalelor moderne de purificare și inactivare virală, acest risc a devenit extrem de redus. Beneficiile clinice sunt remarcabile: utilizarea terapiei de substituție duce la scăderea semnificativă a frecvenței și severității pneumoniilor și a altor infecții respiratorii la pacienții cu XLA, IDCV și alte sindroame cu deficit de anticorpi.

Este important de subliniat că, în ciuda terapiei de substituție, unii pacienți pot dezvolta în continuare bronșiectazii, mai ales dacă tratamentul a fost inițiat tardiv sau infecțiile au fost frecvente înainte de diagnostic. În asemenea cazuri, se poate impune asocierea unei profilaxii sau terapii antimicrobiene. Totuși, utilizarea prelungită a antibioticelor trebuie atent monitorizată, pentru a preveni formarea de tulpini rezistente și riscul de apariție a infecțiilor cu germeni multirezistenți [19].

Limfocitele T reprezintă o componentă esențială a sistemului imun adaptativ, având roluri complexe atât în coordonarea răspunsului imun, cât și în eliminarea directă a agenților patogeni. Datorită funcțiilor lor multiple, orice afectare a numărului sau funcționalității acestor celule are consecințe profunde asupra răspunsului imun [2,6].

Subpopulațiile de limfocite T sunt definite pe baza expresiei proteinelor de suprafață, a profilului de gene și a funcției biologice:

- Limfocitele T citotoxice, caracterizate prin expresia markerului CD8, acestea sunt responsabile de imunitatea celulară mediată, distrugând celulele infectate viral sau transformate malign.
- Limfocitele T helper, care exprimă CD4 și sunt indispensabile pentru activarea limfocitelor B și pentru producerea optimă de anticorpi, dar și pentru coordonarea răspunsului limfocitelor T citotoxice.
- Limfocitele T reglatoare (Treg), identificate prin expresia CD4, CD25 (lanțul alfa al receptorului pentru interleukina-2) și factorul de transcripție FOXP3, au un rol central în menținerea toleranței imunologice și în controlul bolilor autoimune și alergice.

În ultimii ani au fost descrise și alte subseturi de limfocite T (de exemplu, Th17, Th22), însă implicațiile lor precise în imunodeficiențele primare nu sunt încă pe deplin înțelese [2,6].

Afectarea funcției limfocitelor T se asociază cu susceptibilitate crescută la o gamă largă de infecții pulmonare, inclusiv infecții virale severe, pneumonii fungice oportuniste (precum cele cu *Pneumocystis jirovecii* sau *Aspergillus spp*), dar și infecții bacteriene recurente. În plus, dezechilibrul subseturilor T poate contribui la fenomene autoimune sau la inflamații cronice pulmonare, ceea ce agravează evoluția pacienților cu imunodeficiențe primare [20].

Imunodeficiența combinată severă (IDCS) desemnează cele mai grave forme de afectare a imunității celulare, caracterizate prin pierderea aproape

completă a numărului și/sau funcționalității limfocitelor T. Afecțiunea poate rezulta dintr-o gamă largă de mutații genetice care influențează producerea, diferențierea, sau semnalizarea celulară a limfocitelor.

Având în vedere că limfocitele T și B derivă din aceeași linie limfoidă, în multe forme de SCID se constată nu doar absența limfocitelor T, ci și deficitul limfocitelor B. Chiar și în cazurile unde limfocitele B circulante sunt prezente, lipsa cooperării limfocitelor T le face nefuncționale, anulând astfel răspunsul imun adaptativ [21].

Pacienții cu SCID prezintă o vulnerabilitate crescută la infecții oportuniste, incluzând *Pneumocystis jirovecii*, fungi invazivi și virusuri respiratorii. Manifestările apar de obicei precoce, încă din primele luni de viață, iar infecțiile pulmonare reprezintă unul dintre semnele de debut. Datele epidemiologice arată că până la 67% dintre pacienți sunt diagnosticați cu o patologie respiratorie activă, dintre care 60% prezintă infiltrat pulmonar persistent și tuse cronică, iar ceilalți 40% acuză simptome acute de detresă respiratorie, secundare pneumoniei [22]. Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* este cea mai frecventă și se asociază cu o rată de mortalitate semnificativă (până la 43%). Sunt frecvente, de asemenea, pneumoniile bacteriene determinate de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*, precum și infecții virale severe cu virusuri paragripale, citomegalovirus, adenovirus și virus respirator sincițial. Fără tratament de reconstituire imună (transplant de măduvă osoasă, transplant de celule stem hematopoietice sau terapie genică), pacienții dezvoltă infecții respiratorii repetate, retard de creștere și mortalitate crescută. De altfel, până la 80–100% dintre copii prezintă infecții pulmonare recurente după confirmarea diagnosticului [21,22].

În afară de IDCS, există și alte condiții patologice determinate de defecte ale funcției limfocitelor T, cu manifestări clinic mai puțin severe, o parte din funcționalitatea limfocitelor T fiind păstrată, ceea ce explică o evoluție clinică mai blândă comparativ cu IDCS. Identificarea timpurie este esențială, întrucât complicațiile pulmonare rămân frecvente și în aceste forme de imunodeficiență primară [23].

Sindromul DiGeorge reprezintă o imunodeficiență primară complexă, determinată de erori în dezvoltarea pungilor faringiene a treia și a patra în perioada embrionară, ceea ce duce la hipoplazia sau absența timusului și a glandelor paratiroide. Pe lângă aceste anomalii, pot fi afectate și alte structuri derivate din linia mediană, inclusiv inima și vasele mari, elementele craniofaciale și, mai rar, membrele superioare [24].

Deficitul imunologic caracteristic este consecința displaziei timice, care se poate manifesta într-un spectru larg: de la forme severe, cu absența totală a funcției limfocitelor T (în sindromul DiGeorge complet), până la forme

ușoare, în care funcția imună este aproape normală (în sindromul DiGeorge parțial) [25,26].

Din punct de vedere clinic, profilul infecțios diferă de cel al pacienților cu imunodeficiențe combinate severe sau DiGeorge complet. Astfel, în formele parțiale nu sunt frecvente infecțiile oportuniste precum pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, dar se întâlnesc mai des pneumonii bacteriene cu germeni Gram-negativi. De asemenea, au fost raportate infecții respiratorii severe cu virus sincitial respirator, cu evoluție complicată [27].

Pacienții cu sindrom DiGeorge complet necesită profilaxie antimicrobiană cu spectru larg, ca măsură temporară până la efectuarea transplantului de timus, singura intervenție capabilă să corecteze defectul imunologic de bază [25-27].

Sindromul Wiskott–Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară rară, cu transmitere X-linkată recesivă, cauzată de mutații ale genei ce codifică proteina Wiskott–Aldrich (WASP). Această proteină are un rol esențial în dinamica citoscheletului celular și în semnalizarea intracelulară a limfocitelor T, însă funcția sa exactă nu este pe deplin elucidată [28].

Tabloul clinic clasic al WAS este caracterizat prin triada tipică: trombocitopenie, eczemă și infecții bacteriene recurente. Particularitatea imunologică constă în incapacitatea de a genera un răspuns adecvat prin anticorpi împotriva antigenelor polizaharidice, ceea ce explică susceptibilitatea crescută la bacterii încapsulate, precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* [29-30]. Manifestările infecțioase predominante includ otite medii și sinuzite recurente, pneumonii. Odată cu înaintarea în vârstă, riscul pentru infecții oportuniste, inclusiv pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (fig.4,5), crește semnificativ, reflectând severitatea disfuncției imunologice progresive. Pe lângă predispoziția la infecții, pacienții cu WAS prezintă un risc crescut de boli autoimune și malignități hematologice, aspect ce subliniază caracterul complex și multisistemic al acestei imunodeficiențe [26,28-31].

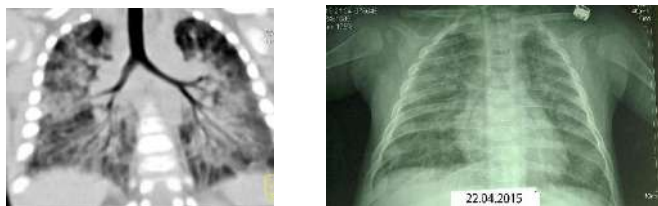


Figura 4.5. Infiltrație pulmonară cu afectarea bilaterală subtotal, dovedită ulterior de etiologie *Pneumocystis jirovecii* la pacient cu WAS

Ataxia-telangiectazia (AT) este o imunodeficiență primară cu afectare multisistemică complex, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin

afectarea simultană a sistemului nervos, endocrin, cutanat, hepatic și imunologic. Din punct de vedere imunologic, disfuncția este variabilă, implicând atât limfocitele T, cât și limfocitele B. Deși AT este încadrată în grupul imunodeficiențelor mediate de celulele T, principala problemă imună derivă din disfuncția celulelor B ca urmare a deficitului de T helper. La acești pacienți se observă frecvent deficit de IgA și deficit de subclase IgG, ceea ce contribuie la susceptibilitatea crescută la infecții [32].

Infecțiile pulmonare constituie una dintre complicațiile cele mai frecvente și reprezintă o cauză majoră de mortalitate la pacienții cu AT. Etiologia pneumoniilor include bacterii încapsulate și atipice, precum *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. De asemenea, virusurile respiratorii, în special virusul sincițial respirator (RSV) și citomegalovirusul (CMV), pot determina infecții severe ale tractului respirator inferior. În schimb, infecțiile oportuniste cu fungi, micobacterii sau *Pneumocystis jirovecii* sunt rare în AT [26,34].

Defectul genetic de bază implică anomalii ale mecanismelor de reparare a ADN-ului, ceea ce explică risc crescut de dezvoltare a malignităților, în special neoplazii hematologice. Acest aspect subliniază importanța menținerii unui indice ridicat de suspiciune pentru malignitate în evaluarea pacienților cu AT ce prezintă simptome respiratorii și necesitatea unor investigații diagnostice adecvate [26,33].

Sindromul hiper-IgM (HIGM) reprezintă o imunodeficiență primară rară, caracterizată prin niveluri serice normale sau crescute de IgM, asociate cu scăderea marcată sau absența IgG, IgA și IgE. Această particularitate imunologică reflectă un defect major în procesul de comutare izotipică a imunoglobulinelor, mecanism prin care limfocitele B, sub influența semnalelor T-dependente, trec de la producerea de IgM la alte clase de anticorpi, esențiale pentru protecția antiinfecțioasă [34].

Din punct de vedere genetic, HIGM are mai multe forme:

- Forma X-linkată (aproximativ 55–65% dintre cazuri), cauzată de mutații în gena care codifică ligandul CD40 (CD154), o moleculă esențială de pe suprafața limfocitelor T. În absența CD154, interacțiunea dintre limfocitele T și B este compromisă, ceea ce împiedică comutarea izotipică și menține producția predominantă de IgM.
- Forma autozomal recesivă, asociată cu defecte ale receptorului CD40 (localizat pe limfocitele B), ceea ce blochează transmiterea semnalului provenit de la CD40L.
- Alte forme autozomal recesive, datorate mutațiilor în gene implicate direct în mecanismele de comutare izotipică a imunoglobulinelor [35].

Din punct de vedere clinic, pneumonia bacteriană constituie cea mai frecventă complicație pulmonară la pacienții cu HIgM. Totuși, în formele X-linkate și în deficitul de CD40, tabloul clinic se complică și prin apariția infecțiilor oportuniste, în special pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, dar și alte infecții fungice sau virale severe. Astfel, sindromul hiper-IgM ilustrează complexitatea comunicării intercelulare în sistemul imun și modul în care o singură verigă deficitară poate compromite simultan imunitatea umorală și cea celulară, predispunând copilul la infecții pulmonare recurente și uneori severe [34,35].

Evaluarea pulmonară a pacientului cu imunodeficiență

Abordarea unui pacient cu imunodeficiență presupune o evaluare complexă și sistematică, integrând date clinice, paraclinice și imagistice (tab.1) [36-38].

Tabelul 1. Examinarea pacientului cu imunodeficiență primară și afectare pulmonară

Categorie	Elemente de evaluare
Istoric	Infecții recurente sau cronice (localizare, etiologie, severitate)- Simptome respiratorii: tuse, expectorație, <i>wheezing</i> Suspiciune de bronșiectazii Infecții asociate: otite, sinuzite, infecții cutanate Istoric de separare întârziată a cordonului ombilical
Examen clinic	Semne generale: febră, tahipnee, status nutrițional (înălțime, greutate)- Torace: raluri crepitante localizate, <i>wheezing</i> Extremități: hipocratism digital (sugestiv pentru bronșiectazii/hipoxemie cronică) Țesut limfoid periferic: absența amigdalelor și a ganglionilor limfatici Piele și mucoase: semne de infecții recurente
Investigații imagistice	Radiografie toracică: atelectazii, infiltrate, bronșiectazii extinse CT toracic: diagnostic precoce al bronșiectaziilor, evaluarea abceselor și a adenopatiilor mediastinale
Teste funcționale respiratorii	Tipar obstructiv: caracteristic bronșiectaziilor Tipar restrictiv: asociat proceselor interstițiale Capacitate de difuziune redusă în afectarea interstițială Evaluarea prin spirometrie, pulsoximetrie de repaus și nocturnă, determinarea PaCO ₂ (end-tidal sau gazometrie) Monitorizarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament

Categorie	Elemente de evaluare
Bronhoscopie Biopsie	Lavaj bronhoalveolar: diagnostic PCP, identificare agenți bacterieni și virali Examinarea anatomiei căilor aeriene: compresii extrinsecă (adenopatii) Biopsie transbronșică: diagnostic infecții virale/fungice Biopsie transtoracică percutană: randament superior, mai ales în CGD

Concluzie: Infecțiile bronhopulmonare rămân una dintre cele mai frecvente și mai dificile manifestări ale imunodeficiențelor primare la copii, influențând atât evoluția imediată, cât și sănătatea pe termen lung. Recunoașterea timpurie a tiparului infecțiilor și investigarea atentă a cauzei imunologice permit un diagnostic mai rapid și un tratament adecvat. Deși progresele terapeutice – precum antibioticele țintite, substituția cu imunoglobuline sau transplantul de celule stem – au îmbunătățit semnificativ prognosticul, complicațiile pulmonare cronice rămân o realitate importantă. O abordare multidisciplinară, centrată pe copil și familia sa, cu măsuri preventive și monitorizare pe termen lung, este esențială pentru a proteja funcția respiratorie și a le oferi acestor copii șansa la o viață mai bună

Bibliografie:

1. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
2. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001;357(9270):1777-89.
3. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S225-33.
4. Tomacinschi C. Respiratory manifestations—diagnostic bridge in primary immunodeficiencies. *Rev Stiinte Sanat Mold.* 2022;29(3 An. 1):394.
5. Tomacinschi C. Patologia fagocitului în imunodeficiențele primare. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări.* Chișinău; 2023. p. 49-52.
6. Șciuca S, Tomacinschi C. Imunitatea în sănătatea copilului și morbiditatea pediatrică—particularități de vârstă. In: *Fiziologia și sănătatea.* Chișinău; 2024. p. 23-32.
7. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, editors. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2020. p. 829-47.

8. Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57.
9. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69.
10. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1176-83.
11. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int.* 2021;70(4):407-14.
12. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Complicații la nivelul sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare. *Buletin Perinatol.* 2020;88(3):38-41.
13. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):581-91.
14. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1274-81.
15. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Manifestări bronhopulmonare în agamaglobulinemie. *Buletin Perinatol.* 2018;81(5):13-6.
16. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency—an update. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):223.
17. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
18. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Particularități clinico-imunologice în deficitul imun umoral selectiv IgA. *Arta Med.* 2017;65(4):28-9.
19. Orange JS, Ballou M, Berger M. Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):S525-53.
20. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14 Suppl 2:61.
21. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol.* 2000;122(2):143-9.
22. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(5):324-33.
23. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20182300.
24. Sinițina L, Petrovici V, Tomacinschi C, Șciuca S. Sindromul DiGeorge. *Arta Med.* 2017;65(4):11-3.
25. Șciuca S. Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova—succese și așteptări. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări.* Chișinău; 2023. p. 11-5.

26. Tomacinschi C, Șciuca S, Bataneant M. Infecțiile și erorile înnăscute ale sistemului imun la copii. In: *Pediatria fără frontiere*. Chișinău; 2025. p. 122-30.
27. Tomacinschi C, Selevestru R, Palii I, Sacară V, Șciuca S. Manifestări clinico-paraclinice la copiii cu sindrom de deleție 22q11.2 asociat cu imunodeficiență primară. In: *Pediatria–specialitate multidisciplinară*. Chișinău; 2024. p. 70.
28. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):30-6.
29. Șciuca S, Cotoman A, Selevestru R, Tomacinschi C, Rodoman I, Popovici E, Cepoida E. Sindromul Wiskott-Aldrich. *Arta Med*. 2017;65(4):19-24.
30. Șciuca S, Tomacinschi C. Afectarea sistemului bronhopulmonar la copii cu imunodeficiențe primare. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova–succese și provocări*. Chișinău; 2023. p. 32-6.
31. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1285(1):26-43.
32. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):277-88.
33. Selevestru R, Tomacinschi C, Șciuca S, Railean G. Evoluția clinico-explorativă în sindromul Louis-Bar la copii. *Arta Med*. 2017;65(4):14-8.
34. Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol*. 2000;120(3):399-405.
35. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):120-30.
36. Șciuca S. *Pneumologie pediatrică*. Chișinău: Universitas; 2000. 160 p.
37. Șciuca S, Turcu O, Neamțu L. *Esențialul în imunologia copilului*. Chișinău: Universitas; 2009. 400 p.
38. Șciuca S, Sinițina L, Selevestru R, Tomacinschi C, Petrovici V. *Imunodeficiențe primare la copii*. Chișinău: Print-Caro; 2019. 300 p.

IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE ȘI ENTEROPATIILE LA COPIL

Prof. Univ. Dr. Trandafir Laura Mihaela

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) ale copiilor reprezintă un grup heterogen de boli rare, cu substrat genetic, caracterizate prin dereglarea răspunsului imun și afectarea funcției digestive. Acestea se definesc prin susceptibilitate crescută la infecții recurente, inflamație cronică și malabsorbție, având un impact major asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Importanța IDP în practica pediatrică este semnificativă, deoarece manifestările clinice sunt nespecifice (diaree cronică, stagnare ponderală, infecții respiratorii sau cutanate), ceea ce duce frecvent la întârzierea diagnosticului.

Clasificarea IDP include: defecte ale imunității umorale, celulare, combinate, dereglări ale reglării imune și deficite ale fagocitelor sau complementului, iar în cazul enteropatiilor – tulburări de diferențiere epitelială, defecte de transport, enteropatii inflamatorii și boli asociate disfuncției imune.

Diagnosticul acestor patologii complexe pediatrice presupune corelarea clinică (anamneză, fenotip), teste de laborator (imunoglobuline, fenotipare limfocitară), explorări endoscopice cu biopsie și examen anatomopatologic, precum și investigații genetice avansate.

Opțiunile terapeutice variază de la suport nutrițional și tratamente imunomodulatoare până la transplant de celule stem hematopoietice în formele severe. În enteropatiile congenitale, nutriția parenterală poate fi salvatoare, iar noile terapii țintite și probioticele sunt în studiu. Evoluția și prognosticul depind de tipul și severitatea bolii, diagnosticul precoce și accesul la tratamente specifice putând transforma aceste patologii, altădată letale în afecțiuni controlabile pe termen lung.

Cuvinte cheie: imunodeficiențe primare, enteropatii congenitale, diaree cronică, malabsorbție, copil.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) in children represent a heterogeneous group of rare, genetically determined disorders characterized by dysregulation of the immune response and impairment of digestive function. They are defined by an increased susceptibility to recurrent infections, chronic inflammation, and malabsorption, having a major impact on child growth and development.

The importance of PIDs in pediatric practice is significant, as clinical manifestations are nonspecific (chronic diarrhea, growth failure, recurrent respiratory or skin infections), frequently leading to delayed diagnosis.

The classification of PIDs includes: humoral, cellular, and combined immune defects, immune regulation disorders, and deficiencies of phagocytes or complement. In the case of enteropathies, categories include epithelial differentiation disorders, transport defects, inflammatory enteropathies, and diseases associated with immune dysfunction.

Diagnosis of these complex pediatric conditions requires a comprehensive approach, including clinical assessment (history, phenotype), laboratory tests (immunoglobulins, lymphocyte phenotyping), endoscopic exploration with biopsy and histopathology, as well as advanced genetic testing.

Therapeutic options range from nutritional support and immunomodulatory treatments to hematopoietic stem cell transplantation in severe forms. In congenital enteropathies, parenteral nutrition can be lifesaving, while novel targeted therapies and probiotics are currently under investigation. Evolution and prognosis depend on disease type and severity; early diagnosis and access to specific treatments may transform these once fatal disorders into manageable long-term conditions.

Keywords: primary immunodeficiencies, congenital enteropathies, chronic diarrhea, malabsorption, child.

1. Imunodeficiențele primare la copii

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt erori înnăscute de imunitate cauzate de pierderea mecanismului de reglare a răspunsului inflamator sau imun, ceea ce duce la afectarea toleranței imunologice sau la un răspuns inflamator excesiv la diverși stimuli, ca urmare a mutațiilor de tip pierdere sau câștig de funcție. Aceste afecțiuni determină o susceptibilitate crescută la infecții recurente, autoimunitate, inflamație cronică și predispoziție la malignități hematologice.

Conform datelor din literatură, incidența globală a IDP variază între 1:10.000 și 1:50.000 de nou născuți vii, însă în ultimii ani, datorită progreselor în ceea ce privește screeningul neonatal și a diagnosticului genetic, prevalența raportată este în continuă creștere.

În România, lipsa registrelor naționale face dificilă evaluarea exactă a incidenței, însă cazurile diagnosticate sunt în continuă creștere.

Clasificarea erorilor înnăscute de imunitate (IEI - Inborn Errors of Immunity) – IUIS 2024

În 2024, Comitetul Expert al IUIS (International Union of Immunological Societies) a revizuit definiția și clasificarea bolilor genetice imunologice cunoscute ca *Inborn Errors of Immunity (IEI)*. IEI cuprind 559 entități descrise, incluzând 67 *gene monogenice noi* și 2 *fenocopii noi* (autoanticorpi sau mutații somatice) confirmate.

Clasificarea este organizată în **10 categorii mari**, fiecare cu sub-tabele/subgrupe, după combinația de manifestări clinice și fenotipuri imunologice (Tabell).

Tabel 1. Clasificarea erorilor înnăscute de imunitate

Nr.	Categorie IUIS 2024	Exemplu de entități incluse
I	Imunodeficiențe combinate (Combined immunodeficiencies)	SCID (Severe Combined Immunodeficiency) etc.
II	Imunodeficiențe combinate cu trăsături sindromice (Combined immunodeficiencies with syndromic features)	Sindrom DiGeorge, Wiskott–Aldrich, alte sindroame cu manifestări multiple asociate imunodeficienței.
III	Deficiențe predominant de anticorpi (Predominantly antibody deficiencies)	Exemple: agamaglobulinemia X-linkată (Bruton), deficit selectiv de IgA, imunodeficiență comună variabilă (CVID) etc.
IV	Boli de dereglare imună (Diseases of immune dysregulation)	Sindrom IPEX (defect FOXP3), sindroame de apoptoză limfocitară, etc.
V	Defecte congenitale ale fagocitelor (Congenital defects of phagocytes)	Boala granulomatoasă cronică, neutropenii congenitale etc.
VI	Defecte ale imunității intrinseci și înnăscute / imunitate înnăscută / imunitate intrinsecă și innate immunity (Defects in intrinsic and innate immunity)	Defecte ale receptorilor Toll-like, susceptibilitate Mendeliană la micobacterii etc.
VII	Bolile autoinflamatorii (Autoinflammatory disorders)	Interferonopatii, alte tulburări inflamatorii înnăscute independente de infecții etc.
VIII	Deficiențe ale complementului (Complement deficiencies)	Defecte ale componentelor C1-C9, properdina etc.

Nr.	Categorie IUIS 2024	Exemplu de entități incluse
IX	Insuficiența măduvei osoase (Bone marrow failure)	Sindroame cu apoptoză medulară, aplazie, etc.
X	Fenocopii ale erorilor înnăscute de imunitate (Phenocopies of IEI)	Afecțiuni care mimează IEI dar sunt datorate autoanticorpilor, mutațiilor somatice etc.

Tabloul clinic

Polimorfismul manifestărilor clinice este extrem de variabil, dar trebuie avute în vedere câteva semne clinice de alarmă:

- ✓ infecții recurente, severe (respiratorii, cutanate, sistemice)
- ✓ infecții cu germeni oportuniști
- ✓ diaree cronică și malabsorbție,
- ✓ stagnare staturo-ponderală, întârziere în dezvoltare,
- ✓ manifestări autoimune (tiroidită, anemie hemolitică, trombocitopenie),
- ✓ limfoproliferare cronică sau neoplazii.

În practica pediatrică, de cele mai multe ori diagnosticul este temporizat din cauza suprapunerii cu infecțiile recurente ale vârstei mici.

Diagnosticul imunodeficiențelor primare la copil

Diagnosticul IDP la copil este de cele mai multe ori un proces complex, care necesită corelarea atentă a datelor clinice cu explorările imunologice și genetice. Evocarea și recunoașterea precoce este esențială pentru instituirea tratamentului adecvat și îmbunătățirea prognosticului.

Elemente clinice de suspiciune

- ✓ infecții recurente (≥ 8 otite/an, ≥ 2 pneumonii/an),
- ✓ infecții cu germeni oportuniști sau localizări neobișnuite,
- ✓ lipsa răspunsului la antibiotice uzuale,
- ✓ diaree cronică, malabsorbție, stagnare staturo-ponderală,
- ✓ antecedente familiale de imunodeficiență sau decese precoce.

Societăți precum “Jeffrey Modell Foundation” au propus „10 semne de alarmă” care pot orienta medicul pediatru către suspiciunea de PID (Tabel 2).

Tabel 2. Semnele de alarmă ale IDP la copil

Semne de alarmă la copii
1. ≥ 4 otite noi într-un an 2. ≥ 2 sinuzite severe într-un an 3. ≥ 2 luni de tratament antibiotic cu efect redus 4. ≥ 2 pneumonii într-un an 5. Eșecul sugarului de a lua în greutate sau de a crește normal 6. Abcese cutanate sau viscerale recurente și profunde 7. Candidoză bucală persistentă sau infecție fungică cutanată 8. Necesitatea antibioticelor intravenoase pentru rezoluția infecțiilor 9. ≥ 2 infecții profunde, inclusiv septicemie 10. Istoric familial de IDP

Investigații de laborator

- ✓ Hemoleucograma completă: limfopenia persistentă poate atrage atenția asupra IDP, neutropenia congenitală indică defecte ale fagocitelor.
- ✓ Imunograma completă (IgG, IgA, IgM, IgE): niveluri scăzute sau absente sugerează defecte umorale.
- ✓ Testarea funcțională a anticorpilor: răspunsul la vaccinuri (pneumococic, tetanic).
- ✓ Fenotiparea limfocitară (citometrie în flux): evaluarea subseturilor limfocitelor T, B, NK.
- ✓ Testele funcționale: burst oxidativ (test DHR (dihidrorodamină 123) pentru boala granulomatoasă cronică)), activitatea complementului (CH50, AH50).

Diagnosticul genetic

Secvențierea de nouă generație (NGS), panelurile genetice, whole-exome sequencing (WES) sau whole-genome sequencing (WGS) au devenit “standardul de aur” în confirmarea PID.

Identificarea tipului de mutație vine în ajutorul clinicianului prin:

- ✓ confirmarea diagnosticului
- ✓ selecția terapiilor țintite (ex. transplant medular, terapie genică)
- ✓ stabilirea prognosticului
- ✓ consilierea genetică familială.

Stabilirea unui diagnostic cât mai precoce va contribui la prevenirea complicațiilor severe, inițierea tratamentului substitutiv/imunomodulator precum și îmbunătățirea semnificativă a calității vieții și supraviețuirii.

Opțiuni terapeutice în imunodeficiențele primare

Managementul IDP trebuie obligatoriu adaptat fiecărei entități, ținând cont de tipul defectului imunologic, severitatea manifestărilor clinice și complicațiile asociate. Obiectivele principale sunt prevenirea infecțiilor severe, corectarea disfuncției imune și îmbunătățirea calității vieții copilului și, indirect a familiei acestuia.

Terapia de substituție cu imunoglobuline (IGIV/IGSC)

- ✓ Indicație principală în deficitul de anticorpi (agamaglobulinemie, CVID)
- ✓ Administrare intravenoasă (IVIG) sau subcutanată (SCIG).
- ✓ Beneficii: reducerea semnificativă a numărului și severității infecțiilor, prevenirea complicațiilor cronice (bronșiectazii).

Profilaxia și tratamentul infecțiilor se recomandă astfel:

- ✓ Antibioterapie profilactică în unele forme (ex. deficit de complement, neutropenii congenitale)
- ✓ Profilaxie antifungică și antivirală în IDP severe
- ✓ Vaccinări personalizate: ATENȚIE: vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate în IDP severe.

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)

- ✓ Singura terapie curativă pentru SCID și alte forme combinate severe.
- ✓ Succesul depinde de vârsta copilului și momentul diagnosticului.
- ✓ Rata de supraviețuire depășește 90% dacă transplantul se efectuează precoce, înainte de apariția infecțiilor severe.

Terapia genică

- ✓ Reprezintă o opțiune inovatoare, aplicată deja pentru ADA-SCID, X-SCID și alte entități rare.
- ✓ Corectează defectul genetic prin introducerea unei copii sănătoase a genei deficitare.
- ✓ Promite rezultate pe termen lung, cu reducerea necesității transplantului.

Alte terapii adjuvante

- ✓ Administrarea de interferon gamma (în boala granulomatoasă cronică).
- ✓ Factori de creștere granulocitari (G-CSF) în neutropenii.
- ✓ Management multidisciplinar: imunolog, pediatru, pneumolog, gastroenterolog, nutriționist.

Evoluția și prognosticul imunodeficiențelor primare la copil

Evoluția și prognosticul imunodeficiențelor primare la copil**

Evoluția imunodeficiențelor primare (PID) variază considerabil în funcție de tipul și severitatea defectului imun, de momentul diagnosticului și de accesul la tratamente specifice. În trecut, multe dintre aceste boli aveau un prognostic letal

în copilăria timpurie, însă progresul terapeutic din ultimele două decenii a schimbat radical perspectivele.

Factorii determinanți ai prognosticului

- ✓ Tipul defectului imunologic: formele combinate severe (DICS) netratate au o mortalitate precoce, în timp ce deficitul de anticorpi pot fi controlate eficient prin terapie substitutivă.
- ✓ Momentul diagnosticului: diagnosticul precoce, înainte de apariția complicațiilor severe (ex. bronșiectazii, malnutriție, insuficiență hepatică), crește semnificativ șansele de supraviețuire.
- ✓ Disponibilitatea tratamentului curativ: transplantul de celule stem hematopoietice și terapia genică oferă șanse reale de vindecare.
- ✓ Aderența la tratament și monitorizare: succesul terapiei substitutive și profilactice depinde de administrarea regulată și de urmărirea atentă a pacientului.

Complicații pe termen lung:

- ✓ Infecții cronice și bronșiectazii pulmonare.
- ✓ Enteropatii cronice și malabsorbție intestinală.
- ✓ Tulburări autoimune asociate (anemie hemolitică, tiroidită, trombocitopenie).
- ✓ Predispoziție la limfoame și alte malignități.

Prognosticul actual

Datorită terapiilor moderne, rata de supraviețuire pentru copiii diagnosticați precoce cu DICS și tratați prin TCSH depășește 85–90% din cazuri. Pentru pacienții cu deficite de anticorpi, substituția cu imunoglobuline permite o viață aproape normală. În plus, apariția terapiei genice deschide noi perspective pentru formele monogenice.

În concluzie, imunodeficiențele primare au trecut de la boli rare și letale la afecțiuni cronice controlabile, cu prognostic favorabil atunci când diagnosticul este stabilit precoce și tratamentul este adecvat. Totuși, mai multe obstacole continuă să încetinească progresele în recunoașterea și managementul bolilor. Corelațiile genotip-fenotip variabile și uneori slabe, manifestările dicotomice determinate de efectele diferitelor variante (de exemplu, pierdere de funcție vs. câștig de funcție), precum și înțelegerea insuficientă a interacțiunilor gene-gene fac extrem de dificilă misiunea clinicienilor practicieni de a oferi îngrijire preventivă precisă și consiliere genetică eficientă. Ținând cont de acești factori, precum și de multitudinea de boli mediate imun în care cauza monogenică este neclară sau improbabilă, simpla identificare a unui diagnostic molecular nu este suficientă pentru a ghida conduita medicală.

2. Enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

Definiție și relevanță clinică

Enteropatiile congenitale reprezintă un grup de boli rare, de cele mai multe ori monogenice, caracterizate prin disfuncție severă a intestinului subțire, manifestată prin diaree cronică, malabsorbție și malnutriție datorită imposibilității menținerii nutriției enterale (figura 1).

În practica pediatrică, ele constituie o cauză importantă de insuficiență intestinală și necesitate de nutriție parenterală pe termen lung.

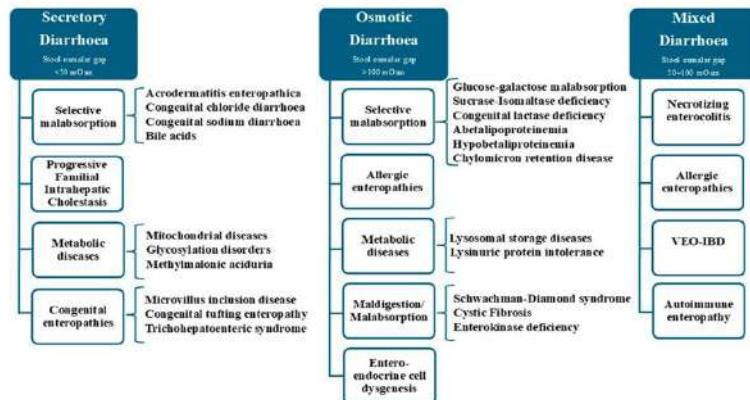


Figura 1. Clasificarea diareei congenitale (Arienzo F. et. al., 2025)

În plus, enteropatiile pot fi asociate direct cu imunodeficiențele primare, fie prin dereglarea răspunsului imun intestinal, fie ca parte a unui sindrom complex (de exemplu, enteropatia autoimună din sindromul IPEX).

Clasificare

Enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor pot fi împărțite în mai multe categorii:

1. Defecte de diferențiere și structură a mucoasei intestinale

- Boala cu incluziuni microviloase
- Enteropatia cu atrofie microvilară
- Tufting enteropathy
- Sindromul tricho-hepato-enteric

2. Defecte de transport și absorbție

- Malabsorbția glucoză-galactoză
- Deficitul de transport al acizilor biliari
- Malabsorbția de fructoză și alte zaharide

3. Tulburări inflamatorii și autoimune

- Enteropatia autoimună (asociată cu mutații FOXP3, sindrom IPEX)
- Boala celiacă asociată deficitului de IgA
- VEO-IBD (very early onset inflammatory bowel disease)

4. Enteropatii asociate defectelor imune complexe

- Enterocolite recurente în imunodeficiența combinată severă
- Enteropatii asociate sindromului Wiskott–Aldrich
- Enteropatii secundare dereglărilor de reglare imună.

Manifestări clinice

Copiii cu enteropatii congenitale se prezintă adesea în primele săptămâni sau luni de viață cu una sau mai multe din următoarele esmne și simptome clinice:

- diaree cronică, apoasă, voluminoasă
- semne de deshidratare severă
- malnutriție și stagnare staturo-ponderală
- deficiențe de micronutrienți și vitamine
- infecții recurente sau manifestări autoimune (în formele asociate imunodeficiențelor).

Aceste boli constituie o provocare majoră pentru pediatri și necesită adesea spitalizări repetate și îngrijiri multidisciplinare.

Diagnosticul enteropatiilor congenitale și asociate imunodeficiențelor

Stabilirea diagnosticului la copilul cu diaree cronică severă și malabsorbție intestinală este un proces complex, ce necesită o abordare integrată, multidisciplinară.

Evaluarea clinică și anamneza

- ✓ Debutul simptomelor imediat după naștere sugerează un defect congenital sever, iar debutul tardiv (luni/ani) poate orienta către forme mai ușoare sau autoimune.
- ✓ Antecedente familiale: istoric de consangvinitate, decese precoce, imunodeficiențe sau boli rare.
- ✓ Contextul perinatal: polihidramnios, prematuritate, întârzierea eliminării meconiului.
- ✓ Manifestări asociate: dermatite, alopecie, afectare hepatică sau renală, sugestive pentru sindroame complexe.

Investigații paraclinice

- ✓ Analize uzuale de laborator: hemogramă, biochimie, markeri de inflamație (CRP, VSH).
- ✓ Teste de absorbție și digestie:
 - steatoree, carbohidrați reducători, osmolalitate fecală

- calculul “osmotic gap” pentru diferențierea diareei osmotice vs. secretorii.
- ✓ Markeri imunologici: imunoglobuline serice, autoanticorpi, fenotipare limfocitară.

Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară și biopsia intestinală

- Permite evaluarea macroscopică a mucoasei intestinale
- Biopsiile multiple sunt esențiale pentru analiza histologică:
 - atrofie vilozitară, hiperplazie criptică, infiltrat inflamator
 - teste histochemice (PAS)
 - imunohistochimie (CD3, CD10, Ep-CAM).

Microscopia electronică: utilă în diagnosticul bolii cu incluziuni microviloase sau al altor defecte structurale.

Teste genetice

- Next-Generation Sequencing (NGS) și paneluri genetice dedicate enteropatiilor congenitale reprezintă “gold-standardul” actual.
- În cazuri complexe, se recurge la Whole Exome Sequencing (WES) sau Whole Genome Sequencing (WGS).
- Identificarea mutației genetice permite confirmarea diagnosticului, orientarea terapiei și consilierea genetică a familiei.

Importanța reevaluării arhitecturii mucoasei intestinale: la unii copii, caracteristicile histologice pot fi absente în primele luni de viață. De aceea, reevaluarea endoscopică și histologică la vârste ulterioare este uneori necesară.

Forme clinice

Boala cu incluziuni microviloase (MVID) este o enteropatie congenitală autosomal-recesivă caracterizată prin diaree secretorie severă, debutând de obicei în primele zile sau săptămâni de viață, cu malabsorbție marcantă, dependență de nutriție parenterală totală și risc major de insuficiență intestinală. La nivel structural, mucoasa intestinală prezintă atrofiere a microviliilor apicale, incluziuni microviloase detectabile la microscopie electronică și acumulări PAS-pozitive subapicale în enterocite imature.

Deși transplantul intestinal poate fi o opțiune curativă în unele cazuri, prognosticul rămâne grav, cu mortalitate ridicată în absența unui management intensiv și specializat.

Sindromul IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Sindromul IPEX este o tulburare imunoregulatorie primară X-legată, determinată de mutații în gena FOXP3, care afectează funcția celulelor T regulatorii (Tregs) și duc la pierderea toleranței imunologice.

Clinic, se manifestă prin enteropatie autoimună cu diaree cronică refractară, dermatită severă și diabet zaharat de tip 1 cu debut precoce, de obicei în primele luni de viață. Alte componente frecvente includ manifestări autoimune și endocrinologice, citopenii autoimune și afecțiuni renale.

Diagnosticul precoce și managementul imunomodulator (inclusiv sirolimus) sau transplantul de celule stem hematopoietice pot modifica în mod semnificativ evoluția, dar prognosticul este sever fără intervenție terapeutică precoce.

Enteropatie congenitală cu atrofie vilozitară și aspect histologic de „tufturi” epiteliale (Tufting enteropathy)

“Tufting enteropathy”, cunoscută și sub denumirea de enteropatie congenitală cu atrofie vilozitară și aspect histologic de „tufturi” epiteliale, este o boală rară, autosomal-recesivă, cauzată de mutații în gena EpCAM. Clinic, se manifestă prin diaree apoasă, severă, debutând imediat după naștere, ducând rapid la malnutriție și dependență de nutriție parenterală totală. Histologia intestinală evidențiază atrofie vilozitară variabilă și formațiuni caracteristice de celule epiteliale aglomerate („tufts”) la suprafața mucoasei. Prognosticul este rezervat, deși unii pacienți pot supraviețui pe termen lung cu suport nutrițional și, în cazuri selectate, cu transplant intestinal.

Sindromul tricho-hepato-enteric (THES)

Sindromul tricho-hepato-enteric este o enteropatie congenitală rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin diaree cronică severă cu debut precoce, asociată cu anomalii ale părului, dismorfism facial și afectare hepatică progresivă. Boala se manifestă de obicei în primele luni de viață, determinând malnutriție severă și stagnare staturo-ponderală.

Un element clinic distinctiv îl reprezintă aspectul particular al părului – fir subțire, lănos, fragil, cu aspect de păr de sticlă sub microscopie. Copiii prezintă adesea facies dismorfic (frunte înaltă, nas larg, hipertelorizm), iar afectarea hepatică poate evolua de la hepatomegalie la fibroză sau ciroză.

Genetic, THES este cauzat de mutații în genele TTC37 și SKIV2L, care codifică proteine implicate în complexul exozomului, responsabil de degradarea ARN-ului și reglarea stabilității transcripționale. Defectele acestui complex duc la dereglarea mecanismelor imunologice și digestive, explicând fenotipul complex.

Histologic, biopsia intestinală poate evidenția atrofie vilozitară nespecifică și infiltrat limfoplasmocitar, fără un tipar patognomonic, ceea ce face ca diagnosticul să depindă în mare măsură de testarea genetică.

Evoluția este severă: majoritatea pacienților sunt dependenți de nutriție parenterală pe termen lung, cu risc crescut de infecții recurente și complicații hepatice. În prezent, transplantul de celule stem hematopoietice nu este eficient, iar transplantul intestinal rămâne o opțiune limitată la cazurile selecționate. Prognosticul este nefavorabil, dar diagnosticarea precoce și managementul multidisciplinar pot îmbunătăți calitatea vieții.

Disgenezia celulelor enteroendocrine

Disgenezia celulelor enteroendocrine (enteroendocrine Cell Dysgenesis- ECD) este o enteropatie congenitală extrem de rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin absența sau numărul extrem de redus al celulelor enteroendocrine în intestin. Boala se manifestă din perioada neonatală prin diaree severă, refractară la tratamente convenționale, ducând la deshidratare și malnutriție precoce.

Clinic, pacienții prezintă diaree apoasă cronică, imposibilitatea menținerii unui status nutrițional adecvat și stagnare staturo-ponderală. Deoarece celulele enteroendocrine joacă un rol central în secreția de hormoni gastrointestinali (gastrină, colecistokinină, GLP-1 etc.), lipsa lor determină dereglări majore ale motilității intestinale, digestiei și absorbției nutrienților.

Din punct de vedere genetic, disgenezia celulelor enteroendocrine este determinată de mutații în gena NEUROG3 (neurogenin 3), un factor de transcripție esențial pentru diferențierea celulelor enteroendocrine. Absența funcției acestei gene blochează dezvoltarea acestor celule, explicând tabloul clinic.

Histologic, biopsia intestinală poate evidenția mucoasă aparent normală la microscopie convențională, însă imunohistochimia evidențiază lipsa markerilor specifici pentru celulele enteroendocrine (ex. cromogranina A, sinaptofizina). Aceasta reprezintă un element diagnostic cheie.

Tratamentul este în principal suportiv, bazat pe nutriție parenterală totală pe termen lung, întrucât nu există până în prezent terapii curative.

Transplantul intestinal poate fi considerat în cazuri selecționate, dar prognosticul rămâne sever, cu mortalitate crescută în copilăria timpurie.

Enteropatia autoimună (EAI)

Enteropatia autoimună (EAI) este o boală rară, caracterizată prin diaree cronică, malabsorbție și atrofie vilozitară, asociată cu prezența autoanticorpilor anti-enterocite și anti-celule caliciforme. Apare predominant la sugari și copii mici, dar poate debuta și mai târziu. AIE este adesea asociată cu alte manifestări autoimune (tiroidită, diabet, hepatită autoimună) și poate apărea ca parte a unor sindroame genetice (de exemplu, IPEX). Diagnosticul se bazează pe corelarea histologică, imunologică și clinică, iar tratamentul implică imunosupresoare

(corticosteroizi, azatioprină, tacrolimus) și, în unele cazuri, nutriție parenterală. Prognosticul depinde de severitate și răspunsul la terapie.

Boala celiacă la sugar și copil

Boala celiacă este o enteropatie autoimună declanșată de ingestia de gluten (proteina prezentă în grâu, secară și orz) la indivizii genetic susceptibili, purtători ai haplotipurilor HLA-DQ2 și/sau HLA-DQ8.

La sugar și copilul mic, tabloul clinic este adesea dominat de diaree cronică, abdomen destins, apatie, vărsături, stagnare staturo-ponderală și întârziere în dezvoltare. Manifestările extraintestinale includ anemie feriprivă, iritabilitate, rahitism și, în unele cazuri, dermatită herpetiformă. La copiii mai mari, prezentarea poate fi atipică, cu constipație, dureri abdominale recurente sau doar tulburări de creștere.

Diagnosticul se bazează pe determinarea anticorpilor specifici (anti-transglutaminază tisulară IgA, anti-endomisium) corelată cu biopsia jejunală, care arată atrofie vilozitară, hiperplazie criptică și infiltrat limfocitar intraepitelial.

Tratamentul constă exclusiv în dietă strictă fără gluten pe viață, care duce la ameliorarea clinică și recuperarea histologică în majoritatea cazurilor. Prognosticul este favorabil dacă diagnosticul și tratamentul sunt instituite precoce, prevenind complicațiile pe termen lung, precum osteoporoza, infertilitatea sau riscul de limfom intestinal.

Boala celiacă și deficitul selectiv de IgA

Deficitul selectiv de IgA este cea mai frecventă imunodeficiență primară, cu o prevalență estimată între 1:300 și 1:700, și se asociază în mod particular cu boala celiacă. Deoarece anticorpii utilizați în screeningul celiac sunt de tip IgA, la acești pacienți există un risc crescut de rezultate fals negative. Astfel, la copiii cu suspiciune clinică de boală celiacă și deficit de IgA, se recomandă testarea anticorpilor anti-TTG de tip IgG sau anti-deamidați peptide de gliadină (DGP-IgG).

Asocierea dintre cele două condiții nu este doar de natură diagnostică, ci și clinică: copiii cu deficit selectiv de IgA au o prevalență mai mare de boală celiacă și pot prezenta manifestări digestive și extradigestive variate. Managementul se bazează pe dietă strictă fără gluten, însă pacienții necesită o monitorizare atentă pe termen lung, atât pentru evaluarea aderenței la regimul alimentar, cât și pentru supravegherea complicațiilor asociate imunodeficienței.

Boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce (VEO-IBD)

Boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease - VEO-IBD) definește formele de boală inflamatorie intestinală care debutează înainte de vârsta de 6 ani, cu fenotipuri clinice adesea severe, refractare la terapiile convenționale. La această categorie

de pacienți, componentele monogenice joacă un rol central, incluzând mutații ce afectează reglarea imună, funcția barierei intestinale sau interacțiunile microbiene. Manifestările clinice includ diaree cronică, hematochezie, dureri abdominale și stagnare ponderală, dar fenotipurile pot varia de la colită severă la enterită difuză. Diagnosticul implică endoscopie, histologie și teste genetice. Managementul se bazează pe terapii imunosupresoare, biologice și, în cazuri selectate, transplant de celule stem hematopoietice.

Caracteristicile clinice, diagnostice și terapeutice ale enteropatiilor congenitale asociate imunodeficiențelor sunt reprezentate în tabelul 3.

Tabel 3. Caracteristicile clinice, diagnostice și terapeutice ale enteropatiilor congenitale asociate imunodeficiențelor

Caracteristici	Boala celiacă	Boala cu incluziuni microviloașe	“Tufting Enteropathy”	Enteropatia autoimună	VEO-IBD
Debut	După introducerea glutenului	Primele zile/săptămâni de viață	Primele săptămâni-luni	Sugari/copii mici	< 6 ani (foarte precoce)
Mecanism patogenic	Răspuns autoimun la gluten, mediat de HLA-DQ2/DQ8	Defect de trafic celular (mutații <i>MYO5B</i>)	Defect de adeziune epitelială (<i>EpCAM</i>)	Pierderea toleranței imunologice; autoanticorpi anti-enterocite	Deregări genetice imunologice (mutații monogenice)
Manifestări clinice	Diaree cronică, stagnare staturo-ponderală, anemie, meteorism abdominal	Diaree secretorie masivă, malnutriție, deshidratare severă	Diaree apoasă severă, malnutriție precoce	Diaree refractară, malabsorbție, autoimunitate asociată	Diaree cronică, hematochezie, dureri abdominale, stagnare
Diagnostic	Anticorpi anti-TTG, EMA; biopsie	Biopsie: atrofie vilozitară, incluziuni	Biopsie: atrofie vilozitară, „tufts”	Biopsie: atrofie vilozitară, infiltrat	Endoscopie + histologie; teste genetice

Caracteristici	Boala celiacă	Boala cu incluziuni microviloaase	“Tufting Enteropathy”	Enteropatia autoimună	VEO-IBD
	intestinală cu atrofie vilozitară	microviloaase	epiteliale	inflamator; autoanticorpi	
Tratament	Dietă strictă fără gluten pe viață	Nutriție parenterală; transplant intestinal	Nutriție parenterală; transplant intestinal	Imunosupresoare, nutriție parenterală	Imunosupresoare, biologice, TCSH în cazuri selectate
Prognostic	Favorabil cu dietă; risc de multiple complicații dacă este nedignosticată la timp	Prognostic sever, dependență de NPT; curabil doar prin transplant	Prognostic rezervat; necesită nutriție parenterală pe termen lung	Variabil; unele cazuri răspund la terapie, altele necesită TCSH	Variabil; unele forme pot fi severe, dar TCSH poate fi curativ

Sindromul IDEDNIK

Sindromul IDEDNIK (Intellectual disability, Enteropathy, Deafness, Neuropathy, Ichthyosis, and Keratoderma), cunoscut anterior sub denumirea de sindrom MEDNIK, se manifestă prin diaree intensă și persistentă încă din primele zile de viață, însoțită de deshidratare severă și pierderi importante de electroliți, ceea ce impune intervenție medicală imediată cu spitalizare și corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și începerea cât mai rapidă a nutriției parenterale.

Uneori pune probleme de diagnostic diferențail cu boala Wilson depunerea cuprului la nivel hepatic element definitoriu al bolii îl reprezintă anomalia transportului de cupru, ce conduce la hipocupremie și la, fenomen asemănător celui întâlnit în [36].

Sindromul se caracterizează prin mutații la nivelul genei AP1S1, localizată pe cromozomul 7q22.1, care codifică o subunitate a complexului de asamblare al clatrinei (proteină are rol central în traficul intracelular, permițând sortarea moleculelor între membrana celulară, rețeaua trans-Golgi și compartimentele endozomale). Datele din literatură arată că proteine precum EpCAM și E-caderina contribuie la menținerea adeziunii celulare, în timp ce claudinele,

ocludina și ZO-1 sunt implicate în integritatea joncțiunilor strânse de la nivelul mucoasei intestinale.

Endoscopia digestivă superioară cu biopsie și examen anatomopatologic arată la nivelul mucoasei duodenale atrofie vilozitară discretă și enterocite cu vacuole citoplasmice, iar imunohistochimia CD10 indică alterarea marginii în perie. Microscopie electronică relevă enterocite dispersate cu microvili apicali reduși și dezorganizați.

Tratamentul este în principal suportiv, nutrițional (terapie enterală sau parenterală) în funcție de toleranța digestivă a pacientului.

Atrezie intestinală multiplă cu imunodeficiență sau deficit de TTC7A

Atrezie intestinală multiplă cu imunodeficiență sau deficit de TTC7A este o imunodeficiență primară extrem de rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată printr-o combinație de: imunodeficiență severă, enteropatie refractară, dermatită eczematoidă cronică, absența restricției de creștere intrauterină – de unde și acronimul denumirii.

Pacienții prezintă încă din perioada neonatală diaree cronică severă, malabsorbție, stagnare ponderală, infecții recurente și manifestări cutanate extinse.

Din punct de vedere genetic, sindromul este asociat cu mutații bialelice în gena TTC7A, implicată în integritatea epiteliului intestinal și în funcția imună. Biopsia intestinală relevă atrofie vilozitară și infiltrat inflamator variabil.

Evoluția clinică este gravă, iar prognosticul, de regulă rezervat, majoritatea pacienților necesitând nutriție parenterală cronică și tratamente imunomodulatoare. În unele cazuri, transplantul de celule stem hematopoietice sau transplantul intestinal au fost raportate ca opțiuni terapeutice, dar cu succes limitat.

Opțiuni terapeutice în enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

Tratamentul acestor boli rare rămâne o provocare majoră, întrucât multe forme nu beneficiază de o terapie curativă specifică. Managementul este în principal suportiv și personalizat, cu accent pe nutriție, controlul infecțiilor și, acolo unde este posibil, terapii curative.

Suport nutrițional

- Nutriția parenterală totală (TPN): este esențială pentru supraviețuirea copiilor cu malabsorbție severă. Poate fi temporară sau pe termen lung.
- Nutriția enterală specializată: este nevoie de montarea gastrostomelor pentru administrarea enterală de lungă durată a formulelor hidrolizate, aminoacizi, diete elementare, în funcție de toleranța intestinală.

- Suplimentarea micronutrienților: vitamine liposolubile, fier, zinc, calciu, vitamina D.

Terapii medicamentoase

Terapia substitutivă cu imunoglobuline a transformat deficitul de anticorpi într-o condiție cronică gestionabilă.

Terapia imunosupresoare/imunomodulatoare este recomandată în enteropatiile autoimune (ex. corticosteroizi, tacrolimus, sirolimus).

Utilizarea *Sirolimusului* (rapamicină), un inhibitor al căii mTOR cu efecte imunosupresoare și antiproliferative, a fost raportată în anumite forme de enteropatii congenitale asociate dereglării imunității și proliferării limfocitare. În special, pacienții cu enteropatie autoimună refractară, sindroame de dereglare a reglării imune sau enteropatii cu hiperplazie limfoidă intestinală pot beneficia de terapia cu Sirolimus, în contextul eșecului tratamentului convențional (corticosteroizi, tacrolimus, micofenolat mofetil). Studiile clinice și observațiile de caz au evidențiat reducerea diareei cronice, ameliorarea malabsorbției și scăderea necesarului de nutriție parenterală la un subset de pacienți. Totuși, utilizarea sa rămâne rezervată cazurilor selecționate, cu monitorizare atentă a funcției hepatice, renale și a profilului lipidic, având în vedere riscul de infecții oportuniste și de complicații metabolice.

Terapia biologică (anti-TNF, anti-integrină) este utilizată în “very early onset IBD” (boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce) sau enteropatii refractare la tratament.

Probiotice și prebiotice sunt utilizate experimental pentru refacerea barierei intestinale și reducerea inflamației, cu rezultate promițătoare dar neconcludente la copii. Sunt necesare trialuri clinice randomizate controlate pentru introducerea recomandărilor în ghiduri de bună practică pediatrică.

Terapia genică și moleculară

În unele forme monogenice, corectarea defectului genetic prin *terapie genică* reprezintă o perspectivă viitoare.

Utilizarea terapiilor țintite, adaptate mecanismului patogenic, se află, de asemenea, în fază de cercetare clinică.

Terapia prin transplant

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) este indicat în enteropatiile asociate imunodeficiențelor severe (ex. sindrom IPEX).

TCSH permite restaurarea funcției sistemului imun și corectarea dezechilibrului imunologic responsabil de manifestările clinice severe. Studiile arată că supraviețuirea pacienților cu sindrom IPEX sau alte enteropatii asociate imunodeficiențelor severe este semnificativ crescută la cei care beneficiază de transplant în primii ani de viață, înainte de apariția complicațiilor ireversibile.

Alegerea donatorului compatibil (frate HLA-identic sau donator alternativ) și regimul de condiționare optimizat sunt factori critici pentru succesul terapeutic. Deși asociat cu riscuri considerabile (boala grefă contra gazdă, infecții severe, toxicitatea regimului de condiționare), TCSH rămâne în prezent singura modalitate de tratament cu potențial de vindecare pentru aceste forme grave de enteropatie. Succesul depinde de diagnostic precoce, selecția atentă a donatorului și managementul complicațiilor post-transplant.

Progresele în tehnicile de transplant și terapiile suportive au îmbunătățit semnificativ prognosticul acestor pacienți.

Transplant intestinal sau multiorgan (ficat–intestin) este rezervat cazurilor cu insuficiență intestinală ireversibilă la care nu mai este posibilă menținerea unui status nutrițional și metabolic adecvat prin nutriție parenterală totală (NPT) și care prezintă complicații majore ale nutriției parenterale (sepsis, insuficiență hepatică).

Deși NPT pe termen lung a revoluționat prognosticul pacienților cu sindroame de intestin scurt sau enteropatii severe, o parte dintre aceștia dezvoltă complicații majore, cum ar fi: episoade repetate de sepsis legat de cateterul venos central, tromboze venoase majore cu epuizarea accesului vascular, colestază progresivă și insuficiență hepatică indusă de NPT, tulburări severe de creștere și dezvoltare.

În aceste situații, transplantul intestinal sau transplantul combinat ficat–intestin devine singura alternativă curativă. Alegerea tipului de transplant depinde de statusul hepatic al pacientului:

- pacienții fără afectare hepatică severă pot beneficia de transplant intestinal izolat
- cei cu boală hepatică avansată sau insuficiență hepatică necesită transplant multiorgan (ficat–intestin, uneori cu pancreas și stomac).

Rezultatele s-au îmbunătățit semnificativ în ultimele două decenii prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale, utilizarea de regimuri imunosupresoare moderne (tacrolimus), profilaxia antiinfecțioasă și monitorizarea atentă a rejetului acut sau cronic. Supraviețuirea pe termen lung depășește în prezent 70% la centrele cu experiență, ceea ce a transformat transplantul intestinal dintr-o procedură experimentală într-un standard recunoscut de tratament pentru cazurile selectate.

Management multidisciplinar

Tratamentul optim necesită echipe complexe: pediatru, gastroenterolog, imunolog, nutriționist, genetician, chirurg pediatru.

Consilierea familială și suportul psihologic sunt vitale, având în vedere povara cronică a acestor boli.

Evoluția și prognosticul copiilor cu enteropatii congenitale asociate imunodeficiențelor

Prognosticul acestor boli rare variază considerabil, fiind influențat de tipul defectului, severitatea manifestărilor clinice și momentul diagnosticului.

Evoluția naturală

În absența unui diagnostic și a unui tratament adecvat, multe enteropatii congenitale evoluează rapid spre insuficiență intestinală ireversibilă, malnutriție severă și deces precoce.

Asocierea cu imunodeficiențe primare agravează prognosticul, crescând susceptibilitatea la infecții severe și la complicații sistemice. Fără tratament, majoritatea formelor severe (ex. formele combinate severe) duc la deces înaintea vârstei de 2 ani, din cauza infecțiilor recurente, sepsis.

Prognosticul pe termen scurt și mediu

Copiii dependenți de nutriție parenterală au un risc crescut de sepsis recurent și insuficiență hepatică secundară.

În formele autoimune sau inflamatorii (ex. IPEX, VEO-IBD), răspunsul la terapii imunosupresoare și biologice este variabil, necesitând monitorizare atentă și ajustări terapeutice frecvente.

Prognosticul pe termen lung

Copiii cu forme genetice bine caracterizate beneficiază astăzi de terapii țintite și transplant, ceea ce le oferă șanse crescute de supraviețuire.

Rata de supraviețuire pe termen lung este net ameliorată în centrele cu experiență în transplant de celule stem și transplant intestinal. Transplantul de celule stem hematopoietice oferă supraviețuire de peste 85–90% dacă este efectuat precoce.

Cu toate acestea, calitatea vieții este adesea afectată de spitalizări repetate, regimuri nutriționale stricte și impact psihosocial major asupra familiei.

Factori favorabili pentru prognostic:

- Diagnosticul precoce, prin utilizarea testelor genetice moderne.
- Accesul la nutriție parenterală și suport multidisciplinar în centre specializate.
- Includerea în programe de monitorizare pe termen lung și consilierea familială.
- Noile terapii inovatoare (biologice, terapie genică) care pot transforma o boală letală într-o afecțiune cronică, dar controlabilă.

În concluzie, deși enteropatiile congenitale și cele asociate imunodeficiențelor rămân boli severe, cu prognostic rezervat, progresele diagnostice și terapeutice din ultimele două decenii au schimbat radical perspectiva, oferind multor copii șansa la supraviețuire și o viață mai aproape de normalitate.

3. Aspecte interdisciplinare (rolul pediatrului, imunologului, gastroenterologului, geneticianului, anatomopatologului, dieteticianului, etc.)

Managementul copiilor cu imunodeficiențe primare și enteropatii congenitale presupune o abordare complexă și integrată, care depășește sfera unei singure specialități medicale. Având în vedere heterogenitatea acestor boli, colaborarea interdisciplinară este esențială pentru un diagnostic corect, instituirea cât mai rapidă a terapiei și asigurarea unui prognostic cât mai favorabil.

Rolul medicului de familie și a pediatrului

- Primul medic care identifică semnele de alarmă (infecții recurente, diaree cronică, stagnare ponderală).
- Coordonează trimiterea către specialiști și monitorizează dezvoltarea copilului.

Rolul medicului gastroenterolog pediatru

- Evaluează manifestările digestive: diaree cronică, malabsorbție, stagnare staturo-ponderală.
- Realizează protocolul de investigații, investigațiile endoscopice și bioptice.
- Contribuie la planul de nutriție enterală și parenterală.

Rolul medicului imunolog

- Coordonează testele imunologice și genetice.
- Recomandă terapii substitutive cu imunoglobuline, imunosupresoare sau terapii biologice.
- Monitorizează riscul de infecții și răspunsul la vaccinare.

Rolul medicului genetician

- Contribuie la confirmarea diagnosticului prin identificarea mutației.
- Oferă consiliere genetică familiei (risc de recurență, screening la frați).
- Orientează către terapii inovatoare (terapie genică, studii clinice).

Rolul nutriționistului dietetician pediatru

- Elaborează diete adaptate gradului de malabsorbție.
- Supraveghează statusul nutrițional și corectează deficitul de vitamine și minerale.
- Colaborează cu întreaga echipă multidisciplinară pentru realizarea programelor de nutriție parenterală pe termen lung.

Rolul chirurgului pediatru și al centrelor de transplant

- Intervine în cazurile complicate (invaginații, perforații, stenoze, sepsis asociat cateterului).
- Evaluează indicațiile pentru transplant intestinal, hepatic sau multiorgan.

- Contribuie la implementarea terapiei curative prin transplant de celule stem hematopoietice.

Suport psihologic și social

- Familiile acestor copii se confruntă cu stres cronic, anxietate și dificultăți socio-economice.
- Psihologul și asistentul social au un rol esențial în susținerea aderenței la tratament și în integrarea copilului în comunitate.

Succesul în gestionarea acestor patologii rare depinde de colaborarea strânsă între specialități, de accesul la centre de expertiză și de sprijinul continuu acordat copilului și familiei sale. Rolul echipei multidisciplinare este esențial: pediatrul, gastroenterologul, imunologul, nutriționistul, geneticianul, chirurgul pediatru și psihologul contribuie fiecare la construirea unui plan de îngrijire complex și personalizat.

Centrele regionale dedicate bolilor rare gastroenterologice au un rol fundamental prin concentrarea expertizei, accesul la tehnologii avansate de diagnostic, monitorizarea standardizată și facilitarea participării la studii clinice internaționale. Ele reprezintă totodată un sprijin logistic și educațional pentru familii, reducând decalajele de diagnostic și îmbunătățind calitatea vieții copiilor.

Conectarea acestor centre la rețele europene și internaționale de referință asigură accesul la cele mai noi terapii și contribuie la crearea de registre naționale și internaționale, indispensabile pentru o mai bună înțelegere a evoluției acestor afecțiuni rare. Astfel, integrarea abordării multidisciplinare cu infrastructura centrelor regionale de expertiză transformă îngrijirea copiilor cu enteropatii congenitale dintr-o provocare izolată într-un demers coordonat, eficient și orientat către viitor.

Perspective comune în enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

- ✓ Diagnostic genetic de rutină → confirmă cauza și permite prevenție familială.
- ✓ Introducerea screeningului neonatal pentru imunodeficiențe care va crește șansele de tratament curativ înainte de complicații.
- ✓ Terapia genică și terapiile țintite reprezintă promisiuni de transformare a unor boli letale în afecțiuni controlabile pe termen lung.
- ✓ Monitorizarea calității vieții și a sănătății psihosociale devine la fel de importantă ca supraviețuirea.

În concluzie, deși enteropatiile congenitale și cele asociate imunodeficiențelor rămân boli severe, cu prognostic rezervat, progresele diagnostice, abordarea integrată și terapeutice din ultimele două decenii au schimbat radical perspectiva, oferind multor copii șansa la supraviețuire și o viață mai aproape de normalitate. Introducerea tehnologiilor de secvențiere genetică de nouă generație a permis identificarea precisă a mutațiilor responsabile, facilitând nu

doar diagnosticul precoce, ci și o înțelegere mai bună a mecanismelor patogenice. Acest lucru a dus la posibilitatea individualizării conduitei terapeutice și la apariția unor strategii personalizate, inclusiv terapii țintite și studii clinice de terapie genică.

Pe de altă parte, nutriția parenterală totală rămâne o intervenție salvatoare pentru mulți pacienți, iar în cazurile severe, transplantul intestinal sau multiorgan reprezintă singura opțiune curativă. Totuși, calitatea vieții copiilor depinde de accesul la centre specializate, de suportul multidisciplinar și de monitorizarea pe termen lung.

Astfel, enteropatiile congenitale trebuie privite nu doar ca boli rare și complexe, ci și ca o oportunitate pentru pediatria modernă de a aplica principii de medicină personalizată și de a valorifica progresele biotehnologice. Investiția în diagnostic precoce, în infrastructură medicală dedicată și în consilierea familială rămâne cheia pentru a transforma aceste patologii de la afecțiuni cu prognostic letal la boli cronice gestionabile.

Mesaje-cheie:

- ✓ Imunodeficiențele primare și enteropatiile congenitale la copii constituie un domeniu de mare complexitate, cu implicații majore în practica pediatrică.
- ✓ Ambele grupe de boli au substrat genetic și se manifestă prin infecții recurente, diaree cronică, malabsorbție și stagnare staturo-ponderală.
- ✓ Deși rare, sunt afecțiuni cu risc vital, iar recunoașterea precoce, diagnosticarea și tratamentul prompt le transformă din boli letale în condiții controlabile, cu prognostic radical ameliorat.

Bibliografie

1. Tsilifis C., Slatter Mary A., Gennery Andrew R. Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders. *Frontiers in Immunology*. 2023; vol(14). <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1279201>
2. Arienzo F, Giovannoni I, Diamanti A, Trovato CM, De Angelis P, Imondi C, Alaggio R, Francalanci P. Paediatric Congenital Enteropathies: Clinical and Histological Review. *Diagnostics*. 2025; 15(8):946. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15080946>
3. Kim, V.H.D., Upton, J.E.M., Derfalvi, B. et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol* 20 (Suppl 3), 76 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00938-z>
4. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017).

5. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, N. Rezaei, Seppänen MRJ, Somech R, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Isabelle Meyts, Stuart G. Tangye. Human Inborn Errors of Immunity: 2024 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity*. 2025; 1(1):e20250002. DOI:10.70962/jhi.20250002
6. Bousfiha A A, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, Rezaei N, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Tangye SG, Meyts I; on behalf of the IUIS Expert Committee. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunity*. 2025;1(1):e20250002. doi:10.70962/jhi.20250002
7. Yu, Joyce E.. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics* 36(1):p 112-123, February 2024. | DOI: 10.1097/MOP.0000000000001315
8. Cakir M, Yakici N, Sag E, Kaya G, Bahadır A, Cebi AH, Orhan F. Primary Immunodeficiencies in Children Initially Admitted with Gastrointestinal/Liver Manifestations. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2023 Jul;26(4):201-212. <https://doi.org/10.5223/pghn.2023.26.4.201>
9. Jayawardena D, Alrefai WA, Dudeja PK, Gill RK. Recent advances in understanding and managing malabsorption: focus on microvillus inclusion disease. *F1000Res*. 2019 Dec 5;8:F1000 Faculty Rev-2061. doi: 10.12688/f1000research.20762.1. PMID: 31824659; PMCID: PMC6896243.
10. Vogel, G.F., Hess, M.W., Pfaller, K. et al. Towards understanding microvillus inclusion disease. *Mol Cell Pediatr* 3, 3 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0031-0>
11. Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. 2004 Oct 19 [Updated 2024 Feb 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/?utm_source=chatgpt.com
12. Rosa Bacchetta, Maria Grazia Roncarolo, IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2024 vol.153; 3, 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.021>.
13. Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, de Serres NP, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Apr 20;2:20. doi: 10.1186/1750-1172-2-20. PMID: 17448233; PMCID: PMC1878471.
14. Wenjuan T, Taosheng H, Zhongyao X, Ying H. Novel Mutations in EPCAM Cause Congenital Tufting Enteropathy. *Journal of Clinical*

- Gastroenterology 52(1):p e1-e6, January 2018. | DOI: 10.1097/MCG.0000000000000739
15. Alkhalifa S., Darwish A., Awadh M., Alkhalifa S. M., Darwish A. Congenital Tufting Enteropathy, a Rare Cause of Diarrhea and Malnourishment in Arab Child with Genetic and Histopathology Investigations, Hindawi Case Reports in Pediatrics Volume. 2023. Article ID 6301065, 3 pages <https://doi.org/10.1155/2023/6301065>
 16. Jin, M., Gong, Y., Liu, W. et al. Clinical characteristics and management of autoimmune enteropathy in children: case reports and literature review. BMC Pediatr 23, 601 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04435-x>
 17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.
 18. Chow MA, Lebowitz B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2012 Nov-Dec;46(10):850-4. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824b2277. PMID: 22476042.
 19. Kolukisa B, Barış S. Primary Immune Regulatory Disorders and Targeted Therapies. Turk J Haematol. 2021 Feb 25;38(1):1-14. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0724. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33442967; PMCID: PMC7927447.
 20. Meena S, Varla H, Swaminathan VV, Chandar R, Jayakumar I, Ramakrishnan B, Uppuluri R, Raj R. Hematopoietic stem cell Transplantation in Children with very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Secondary to Monogenic Disorders of immune-dysregulation. Indian J Hematol Blood Transfus. 2023 Apr;39(2):183-190. doi: 10.1007/s12288-022-01586-2. Epub 2022 Oct 26. PMID: 37006985; PMCID: PMC10064404.
 21. Fabre A, Breton A, Coste ME, et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome. Arch Dis Child. 2014; 99(1): 35-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108068/>
 22. Albar RF, Alghamdi MS, Alsulimani EF, Almasrahi AM, Alsalmi KA. A Case of Mild Trichhepatoenteric Syndrome With New Variant Mutation in SKIV2L Gene: Case Report. Cureus. 2021 Nov 9;13(11):e19404. doi: 10.7759/cureus.19404. PMID: 34926006; PMCID: PMC8654094.
 23. Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, Hughes N, Patel P, Stoffers DA, Russo P, De León DD. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene

- coding sequence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1960-5. doi: 10.1210/jc.2011-0029. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21490072; PMCID: PMC3135203.
24. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1036-1049.e5.
 25. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel TD, Brown J, Steiger E, Kirby DF, Khanna A, Abu-Elmagd K. Current status of intestinal and multivisceral transplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Feb;5(1):20-28. doi: 10.1093/gastro/gow045. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28130374; PMCID: PMC5444259.
 26. Gunes D, Karaca M, Durmus A, Ak B, Aktay Ayaz N, Altinel ZU, Aslanger AD, Atalar F, Balci MC, Bilgin L, Darendeliler F, Demirkol D, Durmaz O, Gedikbasi A, Inan Balci E, Ince EZ, Karadag SG, Keskindemirci G, Nisli K, Ozcetin M, Somer A, Unuvar A, Uysalol M, Yildiz E, Yuruk Yildirim ZN, Demirkol M, Gokcay GF. Challenges in the clinical management of rare diseases and center-based multidisciplinary approach to creating solutions. *Eur J Pediatr.* 2025 Apr 5;184(5):281. doi: 10.1007/s00431-025-06101-z. PMID: 40186762; PMCID: PMC11972228.
 27. Carrabba M., Salvi M., Baselli LA., Serafino S., Zarantonello M., Trombetta E., Pietrogrande M.C., Fabio G. Dellepiane R.M. Long-term follow-up in common variable immunodeficiency: the pediatric-onset and adult-onset landscape. *Frontiers in Pediatrics.* 2023 vol 11 <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1125994>
 28. Spector Cohen I., Belza C., Courtney-Martin G., Srbely V., Wales P.W., Muise A., Avitzur Y. Improved long-term outcome of children with congenital enteropathies managed in a multidisciplinary intestinal rehabilitation program. *Journal of Pediatric Nutrition and Gastrointestinal Care*, 2024.

DE LA IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE LA PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ: PUNȚI ÎNTRE IMUNOLOGIE ȘI CARDIOLOGIE PEDIATRICĂ

*Ina Palii^{1,2}, Victoria Sacara³, Lucia Pîrțu^{1,2}, Veronica Eșanu¹,
Iulia Rodoman¹, Olga Ciuhrii²*

*¹Secția Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica
Moldova*

*²Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova*

*³Centrul de Excelență în Genetică, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău,
Republica Moldova*

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) constituie un grup heterogen de boli genetice caracterizate prin susceptibilitate crescută la infecții, boli autoimune și predispoziție la malignități. Un aspect major îl reprezintă asocierea frecventă cu malformații și complicații cardiovasculare, care pot influența prognosticul și impun o abordare multidisciplinară.

Scop. Sistematizarea principalelor sindroame imunodeficitare primare la copil și analiza spectrului de anomalii cardiovasculare asociate, pe baza datelor din literatură și a experienței clinice locale.

Material și metode. A fost efectuată o revizuire narativă a literaturii de specialitate (PubMed, European Heart Journal, Pediatrics, Immunology), incluzând studii publicate în perioada 2000–2023. Analiza a urmărit sindroamele IDP bine definite și patologia cardiovasculară raportată.

Rezultate. Cele mai frecvent raportate sindroame IDP cu afectare cardiovasculară sunt: DiGeorge, CHARGE, Wiskott–Aldrich, Roifman, Shwachman–Diamond, ataxie–telangiectazie, imunodeficiența variabilă comună, etc. Spectrul de manifestări cardiovasculare variază de la defecte conotruncale și anomalii ale arcului aortic, până la cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice, vasculite, anevrisme și endarterite. Aceste complicații au impact direct asupra supraviețuirii și calității vieții copiilor afectați.

Concluzii. Cardiopatiile congenitale și complicațiile cardiovasculare reprezintă o componentă importantă a IDP. Integrarea evaluării cardiologice în algoritmul de diagnostic și monitorizare al pacienților cu imunodeficiențe primare este esențială pentru depistarea precoce, stratificarea riscului și reducerea morbidității și mortalității pediatrice.

SEPTICEMIA – EXPRESIA CLINICĂ A PROCESELOR INFECȚIOASE ÎN ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE IMUNITĂȚII

*Selevestru Rodica¹, Cotoman Aliona², Cristina Tomacinschii^{1,2},
Alexis Cochino^{3,4}, Șciuca Svetlana^{1,2}*

*Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,*

*²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie,
Chișinău, Republica Moldova,*

³UMF "Carol Davila", București, România

*⁴Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-
Rusescu”, București, România*

Rezumat

Organizațiile internaționale medicale au ajuns la un consens ce privește sepsisul la copii. Au fost elaborate criteriile Phoenix, care reprezintă 2 sau mai multe puncte în scorul Phoenix pentru sepsis, indicând o disfuncție organică potențial letală a sistemelor respirator, cardiovascular, de coagulare și/sau neurologic la copiii cu infecție suspectată sau confirmată [7].

Scopul lucrării este evaluarea unui reviu bibliografic ale sepsisului la copilul cu erori înnăscute ale imunității (EÎI).

Material și metode. Este prezentat cazul clinic al unui copil, 1 an cu EÎI cu evoluție nefavorabilă din complicații septice severe.

Rezultate. Copilul a fost diagnosticat cu EÎI sau imunodeficiență primară combinată legată de cromozomul Xq26.3 care rezultă cu hiper-IgM din contul pierderii complete a genei CD40LG.

Tulburările imunodeficitare combinate care implică mai multe componente ale sistemului imunitar au dus la susceptibilitate cu o gamă largă de agenți patogeni din cauza proceselor imunologice adaptive și celulare defectuoase cu complicații septice severe care au determinat evoluția nefavorabilă a cazului.

Concluzii: Răspunsurile imune umorale și celulare defectuoase duc la susceptibilitate pentru o gamă largă de stări critice cu asociere de infecții severe.

Cuvinte cheie: copii, sepsis, erori înnăscute ale imunității.

SEPSIS – CLINICAL EXPRESSION OF INFECTIOUS PROCESSES IN INBORN ERRORS OF IMMUNITY

Summary

International medical organizations have reached a consensus regarding pediatric sepsis. The Phoenix criteria have been developed, which define sepsis as the presence of 2 or more points on the Phoenix score, indicating potentially life-threatening organ dysfunction of the respiratory, cardiovascular, coagulation, and/or neurological systems in children with suspected or confirmed infection [7].

Objective. The aim of this paper is to evaluate a literature review of sepsis in children with inborn errors of immunity (IEI).

Material and methods. We present the clinical case of a 1-year-old child with IEI who had an unfavorable outcome due to severe septic complications.

Results. The child was diagnosed with IEI, specifically an Xq26.3-linked combined primary immunodeficiency with hyper-IgM syndrome, resulting from a complete loss of the *CD40LG* gene.

The combined immunodeficiency disorder, involving multiple components of the immune system, led to susceptibility to a wide range of pathogens due to defective adaptive and cellular immune processes, culminating in severe septic complications and an unfavorable clinical course.

Conclusions. Defective humoral and cellular immune responses increase susceptibility to a wide spectrum of critical conditions associated with severe infections.

Keywords: children, sepsis, inborn errors of immunity

Introducere

Erorile înăscute ale imunității (EÎI) umane includ un grup mare de tulburări rezultate din defecte genetice care compromit imunitatea înăscută și adaptivă, imunitatea mediată celular non-hematopoietică, precum și reglarea imună [5].

Pacienții pot prezenta o susceptibilitate crescută la un spectru larg sau îngust de boli infecțioase, precum și la boli autoimune, autoinflamatorii, alergice și/sau maligne. Numărul de tulburări descoperite crește într-un ritm fără precedent de la dezvoltarea secvențierii de generație următoare, incluzând nu doar defecte genetice rare, ci și comune [4].

În anul 2024 conform clasificării fenotipice ale EÎI (*The International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee (EC) on inborn errors of immunity (IEI)*), care însoțește și completează clasificarea genotipică din 2024 a fost publicată actualizarea cu descrierea a 559 de EÎI, inclusiv 67 de defecte monogenice noi și 2 fenocopii noi [3].

Diagnosticul precoce și intervenția la timp cu antibiotice, resuscitarea cu fluide și medicamentele vasoactive sunt cele mai importante intervenții în sepsis. Implementarea protocoalelor conform ultimilor recomandări internaționale vor avea impact asupra reducerii mortalității prin sepsis. Descriem recomandările de bune practici bazate pe ghiduri internaționale [7] despre studiile clinice în curs și nuanțele opțiunilor terapeutice în sepsis la copilul cu erori înnăscute ale imunității.

În consensul actual ce privește sepsisul la copii (*Phoenix Sepsis 2024*), majoritatea organizațiilor medicale au folosit sepsisul pentru a se referi la infecția cu disfuncție organică care pune viața copilului în pericol, ceea ce diferă de criteriile anterioare pentru sepsis pediatric care utilizau criterii pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic (*SIRS*), care au proprietăți predictive slabe și includeau termenul de sepsis sever.

Grupul de lucru *The Society of Critical Care Medicine (SCCM)* recomandă ca sepsisul la copii să fie identificat printr-un scor *Phoenix Sepsis* de cel puțin 2 puncte la copiii cu suspiciune de infecție, ceea ce indică o disfuncție potențial letală a sistemelor respirator, cardiovascular, de coagulare și/sau neurologic [7].

Tabelul 1. Scorul *Phoenix* pentru Sepsis la copii [7].

Variabile	0 puncte	1 punct	2 puncte	3 puncte
Respirator (0-3 puncte)	PaO ₂ :FiO ₂ ≥400 sau SpO ₂ :FiO ₂ ≥292 ^a b	PaO ₂ :FiO ₂ <400 în orice suport respirator sau SpO ₂ :FiO ₂ <292 în orice suport respirator ^{c,e}	PaO ₂ :FiO ₂ 100–200 și ventilație mecanică invazivă (IMV) sau SpO ₂ :FiO ₂ 148–220 și IMV ^a b	PaO ₂ :FiO ₂ <100 și IMV sau SpO ₂ :FiO ₂ <148 și IMV ^a b
Cardiovascular (0-6 puncte)	Fără medicamente vasoactive ^d ; Lactat <5 mmol/L ^e	1 punct (fiecare, până la 3): 1 medicament vasoactiv ^d ; Lactat 5–10,9 mmol/L ^e	2 puncte (fiecare, până la 6): ≥2 medicamente vasoactive ^d ; Lactat ≥11 mmol/L ^e	

Presiunea arterială medie (după vârstă), mm Hg^g				
<1 lună	>30	17–30	<17	
1–11 luni	>38	25–38	<25	
1–<2 ani	>43	31–43	<31	
2–<5 ani	>44	32–44	<32	
5–<12 ani	>48	36–48	<36	
12–17 ani	>51	38–51	<38	
Coagulare (0–2 puncte)		1 punct (fiecare, max. 2 puncte):		
	Trombocite $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$; INR $\leq 1,3$; D-dimer $\leq 2 \text{ mg/L FEU}$; Fibrinogen $\geq 100 \text{ mg/dL}$	Trombocite $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$; INR $> 1,3$; D-dimer $> 2 \text{ mg/L FEU}$; Fibrinogen $< 100 \text{ mg/dL}$		
Neurologic (0-2 puncte)	Scor Glasgow > 10 ; pupile reactive	Scor Glasgow ≤ 10	Pupile fixe bilateral	
Criterii Phoenix pentru sepsis				
Sepsis	Suspiciune de infecție și scor Phoenix pentru sepsis ≥ 2 puncte			
Șoc septic	Sepsis cu ≥ 1 punct(e) cardiovascular(e)			

Șocul septic a fost definit ca fiind: copiii cu sepsis care au prezentat disfuncție cardiovasculară, indicată de cel puțin 1 punct cardiovascular în Scorul Phoenix pentru Sepsis, care a inclus hipotensiune arterială severă pentru vârstă, lactat sanguin care depășește 5 mmol/L sau necesitatea administrării de medicație vasoactivă [7].

Concepte cheie pentru sepsisul pediatric [7]:

- Criteriile pentru sepsis pediatric se aplică copiilor cu vârsta sub 18 ani, dar nu sunt aplicabile nou-născuților sau nou-născuților a căror vârstă postconcepțională este mai mică de 37 de săptămâni.

- Fostele criterii bazate pe sindromul de răspuns inflamator sistemic nu ar trebui utilizate pentru a diagnostica sepsisul la copii.

- Fostul termen de sepsis sever nu ar trebui utilizat deoarece sepsisul este o disfuncție organică care pune viața în pericol, asociată cu o infecție și, prin urmare, indică o stare de boală severă.

- Disfuncția organică care pune viața în pericol la copiii cu infecție suspectată sau confirmată poate fi identificată în contexte cu resurse diferite ca un scor *Phoenix Sepsis* de cel puțin 2 puncte. Noul scor *Phoenix Sepsis* este un model, care include criterii pentru disfuncția cardiovasculară, respiratorie, neurologică și de coagulare.

- Șocul septic este un subset de sepsis la pacienții cu disfuncție cardiovasculară manifestată, care este asociat cu o mortalitate mai mare. Șocul septic poate fi operaționalizat printr-un subscor cardiovascular de cel puțin 1 punct din scorul *Phoenix Sepsis* la copii cu sepsis.

- Copiii cu sepsis care manifestă disfuncții organice la distanță de locul infecției prezintă un risc mai mare de deces, sugerând procese sistemice care le pun viața în pericol.

- Aceste criterii pot facilita colectarea armonizată a datelor privind epidemiologia bolii la nivel global și pot servi la sprijinirea îngrijirii clinice, îmbunătățirii calității, evaluării comparative și cercetării pentru îmbunătățirea rezultatelor pentru copii cu sepsis.

Implementarea protocoalelor internaționale actuale privind sepsisul au impact asupra reducerii mortalității prin sepsis la copilul cu erori înnăscute ale imunității [7].

Tulburările imunodeficiențelor combinate sunt de obicei proporționale cu supraviețuirea după perioada de sugar, spre deosebire de imunodeficiențele combinate severe (*SCID*) și sunt adesea asociate cu caracteristici clinice sindromale. Răspunsurile imune umorale și celulare defectuoase duc la susceptibilitate la o gamă largă de infecții microbiene [4].

Universitatea Hassan II din Casablanca (anii 2021-2023) au cercetat rolul erorilor înnăscute ale imunității în susceptibilitatea la sepsis. Au evaluat prevalența erorilor înnăscute ale imunității într-o cohortă de copii internați în unitatea de terapie intensivă (UTI) pentru sepsis și au descris caracteristicile lor

demografice, microbiologice și genetice. Prevalența variantelor patogene de EÎI în rândul copiilor internați la UTI pentru sepsis a fost de 17%. Rezultatele acestui studiu susțin *screening*-ul sistematic al EÎI în rândul copiilor aflați în stare critică internați la UTI pentru sepsis. În acest studiu a fost evaluat scorul mediu al insuficienței organelor legate de sepsisul pediatric (pSOFA), fiind egal cu 6,46 (2-18) la internare [2]. Astfel, markerii biologici evaluați au fost prezentați cu valorile: numărul mediu de leucocite a fost de 14092 cel./mm³ (540-59100), numărul mediu de limfocite a fost de 2690 cel./mm³ (480-8110), numărul mediu de trombocite a fost de 281533 cel./mm³ (10000-939000), iar nivelul mediu al proteinei C-reactive a fost de 153 mg/l (7-480).

Există o legătură stabilită între EÎI și susceptibilitatea la infecții și prevalența lor în rândul copiilor internați în secții de terapie intensivă pediatrică [1, 9].

Recunoașterea noilor EÎI continuă să avanseze într-un ritm rapid, ceea ce se datorează parțial creșterii performanței și aplicării modalităților genetice, precum și extinderii științei subiacente aplicate pentru a stabili în mod convingător cauzalitatea. Aceste tulburări, în ansamblu, continuă să sublinieze specificitatea imunității, complexitatea mecanismelor imune și echilibrul fin care definește homeostazia imună [6, 8, 10]

Scopul lucrării este evaluarea unui reviu bibliografic ale sepsisului la copilul cu erori înăscute ale imunității (EÎI).

Material și metode. Este prezentat cazul clinic al unui copil 1 an cu EÎI cu evoluție nefavorabilă după asocierea infecțiilor pe un fondal cu răspun imun combinat defect și dezvoltarea sepsisului.

Rezultate. Copilul a fost diagnosticat cu EÎI sau imunodeficiență primară combinată legată de cromozomul Xq26.3 care rezultă din defect al genei CD40LG.

Tulburările imunodeficitare combinate care implică mai multe componente ale sistemului imunitar au dus la susceptibilitate la o gamă largă de agenți patogeni din cauza proceselor imunologice adaptive și celulare defectuoase cu complicații septice severe care au determinat evoluția nefavorabilă a cazului.

Este un copil de la sarcina a III-a, nașterea a III-a, la termenul 36-37 săptămâni cu masa la naștere de 2900gr. Particularități în sarcină nu sunt remarcate. Vaccinat până la vârsta de 4 luni.

Copilul este frecvent la evidență cu infecții respiratorii care debutează cu evoluție trenantă și cu asociere de concentrații crescute a eozinofilelor în sângele periferic. La adresări începând cu vârsta de 2 luni concentrația eozinofilelor variază de la 1,9/mm³ până la maxim 10/mm³ asociate cu leucocitoză persistentă.

Starea general se agravează de la 11 luni, debut cu vomă, sindrom febril - 39°C (contact în familie). Copilul devine cianotic, dereglări microcirculatorii, apatic, cu dispnee, SpO₂ 68%, detresa respiratorie și insuficiență respiratorie grad sever cu dependență de O₂.

În hemoleucogramă - Hemoglobina 92 g/l, trombocitelor 53x10⁹/L, VSH 55 mm/h, Fibrinogen 5,6 g/l. La exminări imunologice: Ig A, ELISA: 0.31 mg/ml; Ig E totala, ELISA: 0.3 (N < 12) IU/ml; Ig G, ELISA: 2.5 mg/ml; Ig M, ELISA: 0.6 mg/ml; PCR: > 200,0 (0,1 – 2,8) µg/ml; Procalcitonina (PCT): 0,97 ng/ml; D-Dimer - 2,05 (0 – 0,5) mg/l,

Este exclusă infecția specifică prin Tbc. La reacția de polimerizare în lanț în timp real, test calitativ PCR din faringe prezent la *Human Rhinovirus/Enterovirus*.

La examenul bacteriologic din diferite lichide inclusiv (hemocultură, tubul endotraheal) se colectează infecții gram negative polirezistente preponderent cu *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Tomografia computerizată a cutiei toracice denotă difuz bilateral multiple arii confluențe de consolidare pulmonară și sticlă mată cu vizualizarea bronhogramei aerie (afectare pulmonară 75% din volum pulmonar) asociat cu sectoare de pneumatizare obișnuită. Pleura foițe subțiri fără colecții de lichid. Timusul dimensiuni norma. Nodul limfatici mărit nu se determină. Modificări patologice pulmonare difuz bilateral posibil în cadrul pneumoniei eozinofilice?

Bronhoscopie - Mucoasa congestionată pronunțat, edematiată, acoperită cu depuneri și mase albicioase, fibrinoase dure. În lumen continuă lichid turbid, vâscos, cu nuanță galbuie în plus mase fibrinoase dure în cantitate moderată. Mucoasa pe tot parcursul congestionată pronunțat, granulară, acoperită pe tot parcursul cu depuneri albicioase, ușor se traumează, sângerează mai pronunțat pe stanga. Endobronșită purulentă gr. II-III

Sepsisul este o cauză principală de deces în rândul copiilor din întreaga lume. Criteriile actuale specifice pediatriei pentru sepsis au fost publicate în 2005, pe baza opiniei experților. În 2016, al treilea consens internațional privind definițiile sepsisului și șocului septic (Sepsis-3) a definit sepsisul ca o disfuncție organică care pune viața în pericol, cauzată de un răspuns disregulat al gazdei la infecție, dar a exclus copiii.

Complexitatea problemei de la medicul practician în sepsis la copii este generată și de înțelegerea mai bună a progreselor în genetica medicală cu diagnosticarea erorilor înăscute ale imunității. Răspunsurile imune umorale și celulare defectuoase care duc la susceptibilitate pentru infecții sunt tot mai frecvent întâlnite în cercetările din domeniu și actualizate în consensuri internaționale.

Criteriile *Phoenix* pentru sepsis și șocul septic la copii au fost derivate și validate de Grupul de lucru internațional *SCCM* pentru definirea sepsisului pediatric, utilizând o bază de date și un sondaj internațional extins, o revizuire

sistematică și o meta-analiză, precum și o abordare consensuală *Delphi* modificată. Ele prevăd modificări în monitorizarea copilului critic cu generalizare în contexte de țări cu resurse diferite. Un scor Phoenix pentru sepsis de cel puțin 2 a identificat disfuncții organice potențial letale la copiii cu vârsta sub 18 ani cu infecție, iar utilizarea sa are potențialul de a îmbunătăți îngrijirea clinică, evaluarea epidemiologică și cercetarea în sepsisul și șocul septic pediatric din întreaga lume [7].

Concluzii. Debutul EÎI este de obicei în copilăria timpurie, în cazul formelor ușoare ale EÎI pot apărea și în copilăria târzie sau chiar la vârsta adultă. Un diagnostic precis este imperativ nu numai pentru determinarea strategiilor de monitorizare, gestionare, ci și pentru furnizarea de consiliere genetică precisă, inclusiv diagnosticul prenatal, precum și pentru a decide tratamentul empiric al infecțiilor care sunt demonstrate mai frecvente cu trecere în forme septice cu evoluție nevavorabilă la ei.

Bibliografie

1. Abbas, Abul K., et al. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. Fifth Edition. 2016. Elsevier. p.318 ISBN: 978-0-323-39082-8
2. Aissaoui O, Moundir A, Drissi Boughanbour A, et al.. Prevalence of pathogenic variants of inborn errors of immunity in critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit for sepsis: A Moroccan cohort study. *Tunis Med.* 2025 Jan 5;103(1):93-97. English. doi: 10.62438/tunismed.v103i1.5182.
3. Bousfiha Ahmed Aziz, Jeddane Leïla, et al., The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun* (2025) 1 (1): e20250002.
4. Kalpana George, Govindaraj Geeta. 2023. "Infections in Inborn Errors of Immunity with Combined Immune Deficiency: A Review" *Pathogens* 12, no. 2: 272.
5. Kliegman Robert M. [et al.]. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th edition, 2020. IE ISBN: 978-0-323-56890-6
6. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al.. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024 Feb 27;331(8):675-686. doi: 10.1001/jama.2024.0196. PMID: 38245897;
7. Schlapbach L. Et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* Published Online: January 21, 2024;331;(8):665-674. doi:10.1001/jama.2024.0179
8. Shchuka, S., Tomacinschi, Cristina, et al. Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova: Advances and Hope. In: *Journal of Clinical Immunology*, 2023, nr. 1(2023), p. 0. ISSN 0271-9142.
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):666–679.
10. Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Curr Opin Pediatr.* 2024 Feb 1;36(1):112–123.

LIMFOPENIA – UN INDICATOR AL STATUTULUI IMUNOCOMPROMIS LA COPII CU AFECȚIUNI SEPTICE

*Catrinescu Aliona¹, Ludmila Chiriac³, Jana Bernic¹,
Ala Donos², Dumitru Frunze³*

¹Catedră Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie pediatrică

²Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Limfopenia, definită ca scăderea numărului de limfocite sub valorile de referință specifice vârstei, reprezintă un marker important al statusului imun compromis în sepsisul pediatric. Din punct de vedere patogenetic, limfopenia este asociată cu apoptoza limfocitelor, redistribuirea și epuizarea acestora, determinate de cascada inflamatorie sistemică. Studiile clinice arată că limfopenia se corelează cu severitatea crescută a sepsisului. Limfopenia este un indicator prognostic valoros, care poate sprijini stratificarea precoce a riscului și ghidarea deciziilor terapeutice în sepsisul pediatric.

Scop: Evaluarea valorii limfocitelor servește drept marker în prognosticul sepsisului la copii.

Materiale și metode:

Un studiu retrospectiv care a inclus 57 de pacienți pediatrici cu sepsis și 43 de pacienți fără sepsis, numărul zilnic de limfocite al pacienților a fost calculat până la externare sau deces.

Rezultate: Limfocitele au prezentat un diagnostic ridicat de sepsis, cu o valoare a ariei de sub curbă de 0,971 (IC 95% = 0,915–0,995). Eficacitatea diagnostică a limfocitelor a fost mai semnificativă decât a altor biomarkeri, cum ar fi leucocitele, numărul de neutrofile și procalcitonina. Rezultatele au arătat, de asemenea, că rata mortalității la 28 de zile a fost de 39,41% la pacienții cu număr persistent de limfocite sub $0,76 \times 10^9/L$, semnificativ mai mare decât la pacienții fără limfopenie persistentă. ALC este un biomarker promițător, cu cost redus, rapid și ușor disponibil pentru diagnosticarea sepsisului. Este necesară o vigilență sporită pentru sepsis atunci când se suspectează o infecție non-virală și nivelurile de limfopenie sunt sub valoarea prag optimă ($0,76 \times 10^9/L$).

Concluzii: Limfopenia este un fenomen prevalent în timpul progresiei sepsisului și servește drept indice pentru evaluarea severității și prognosticului sepsisului asociat cu un risc crescut de infecții secundare. Numeroase studii epidemiologice au confirmat corelația directă dintre limfopenia periferică și creșterea internărilor la ATI și a ratelor mortalității, subliniind în special scăderea substanțială a limfocitelor T și au catalizat o explorare extinsă a mecanismelor celulare și moleculare care stau la baza limfopeniei induse de sepsis, în speranța de a ilumina potențiale căi terapeutice.

Cuvinte cheie : limfopenie , modulare imună , disfuncție imună , furtuna de citokine.

INFECȚIILE FUNGICE LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS

Nelea Buga, Cristina Tomacinschii, Ianos Adam, Svetlana Sciuca
Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Abstract

Introducere. Erorile înnăscute ale imunității (imunodeficiențele primare, IDP) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin susceptibilitate crescută la infecții recurente și severe, inclusiv infecții fungice oportuniste. Monitorizarea și managementul adecvat al acestora constituie o provocare majoră în practica clinică pediatrică.

Scop. Evaluarea prezenței infecțiilor fungice la un grup de pacienți diagnosticați cu imunodeficiențe primare și descrierea conduitei terapeutice aplicate.

Materiale și metode. Studiul a inclus 26 de pacienți pediatrici cu imunodeficiențe primare, internați și monitorizați în cadrul unei unități specializate. Dintre aceștia, 7 prezentau imunodeficiențe predominant umorale, iar 19 – imunodeficiențe combinate (CID). Toți pacienții au beneficiat de investigații clinico-paraclinice și examinări microbiologice pentru identificarea agenților fungici.

Rezultate. În grupul studiat, la 10 pacienți a fost înregistrată *Candida albicans*, aceștia prezentând manifestări clinice de candidoză bucală. Toți au primit tratament antifungic cu fluconazol, cu evoluție favorabilă. În plus, doi pacienți diagnosticați cu imunodeficiență combinată severă (SCID) au fost testați pentru *Aspergillus fumigatus*, rezultatele fiind negative. Totuși, având în vedere severitatea deficienței imunologice și riscul major de infecții invazive, s-a instituit profilaxie antifungică cu voriconazol.

Concluzie. Pacienții cu IDP sunt vulnerabili la infecții fungice, în special cu *Candida albicans*. Diagnosticul precoce, corelat cu instituirea rapidă a terapiei antifungice, are un rol esențial în prevenirea complicațiilor severe. La pacienții cu forme critice, precum SCID, profilaxia antifungică rămâne justificată chiar și în absența confirmării microbiologice, reprezentând o strategie de protecție vitală. Rezultatele subliniază importanța unei abordări personalizate și multidisciplinare în managementul pacienților cu imunodeficiențe primare.

Cuvinte cheie: imunodeficiențe primare, copii, fungi, *Candida albicans*, *Aspergillus*

FUNGAL INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMISED CHILD

Summary

Introduction. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies, PID) represent a heterogeneous group of disorders characterized by increased susceptibility to recurrent and severe infections, including opportunistic fungal infections. Their monitoring and adequate management remain a major challenge in pediatric clinical practice.

Objective. To evaluate the presence of fungal infections in a group of patients diagnosed with primary immunodeficiencies and to describe the therapeutic approaches applied.

Materials and Methods. The study included 26 pediatric patients with primary immunodeficiencies, admitted and monitored within a specialized unit. Among them, 7 had predominantly humoral immunodeficiencies, while 19 presented combined immunodeficiencies (CID). All patients underwent clinical, paraclinical, and microbiological investigations for the identification of fungal pathogens.

Results. In the study group, *Candida albicans* was isolated in 10 patients, all of whom presented with clinical manifestations of oral candidiasis. They received antifungal treatment with fluconazole, with favorable outcomes. In addition, two patients diagnosed with severe combined immunodeficiency (SCID) were tested for *Aspergillus fumigatus*, with negative results. However, considering the severity of the immunological defect and the high risk of invasive infections, antifungal prophylaxis with voriconazole was initiated.

Conclusion. Patients with PID are vulnerable to fungal infections, particularly those caused by *Candida albicans*. Early diagnosis combined with prompt initiation of antifungal therapy plays a key role in preventing severe complications. In patients with critical forms such as SCID, antifungal prophylaxis remains justified even in the absence of microbiological confirmation, representing a vital protective strategy. These findings highlight the importance of a personalized and multidisciplinary approach in the management of patients with primary immunodeficiencies.

Introducere

Infecțiile fungice reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în rândul copiilor imunocompromiși: pacienți cu leucemie, cu tratament citotoxic, transplant de celule stem hematopoietice, imunodeficiențe congenitale sau tratamente imunosupresoare prelungite. La pacienții din unitatea de terapie intensivă pediatrică cu boală severă (tulburare hematologică sau malignitate), incidența raportată a infecțiilor fungice este de aproximativ 5%, cu o rată a mortalității ridicată de aproximativ 60%. În ultimii 20 de ani, frecvența infecțiilor fungice pediatrice a crescut constant datorită prevalenței mai mari a copiilor susceptibili care supraviețuiesc în urma terapiei imunosupresoare și citotoxice agresive, a antibioticelor cu spectru larg și a transplantului de celule stem hematopoietice. Cei mai frecvenți agenți patogeni fungici la pacienții cu imunodeficiență sunt *Candida spp.* și *Aspergillus spp.* [1,2]

La baza infecției cu *Aspergillus fumigatus* la copiii cu imunodeficiență stau un șir de factori de risc cum ar fi un răspuns imun deficitar, în special în ceea ce privește funcția celulelor T și a macrofagelor, care sunt esențiale pentru combaterea infecțiilor fungice. Această imunodeficiență face copiii mai susceptibili la infecții cronice, inclusiv cele cauzate de *Aspergillus fumigatus*. Tratament cu antibiotice cu spectru larg și corticosteroizi poate afecta echilibrul microbian al căilor respiratorii și poate favoriza creșterea fungului. În plus, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente poate slăbi răspunsul imun al copilului, contribuind astfel la dezvoltarea infecțiilor provocate de *Aspergillus fumigatus*. Studiile au arătat că hipoxia poate modifica răspunsul imun al gazdei și poate crea un mediu favorabil pentru germinarea sporilor fungici [3-5].

Infecția cu *Candida* reprezintă o infecție fungică produsă de fungi din genul *Candida*, care în mod normal sunt comensale dar pot deveni patogene, variind de la forme superficiale ușoare până la forme invazive severe ce pot fi fatale la pacienții vulnerabili [6].

Un studiu efectuat în anul 2000 în SUA au existat aproximativ 666 de cazuri pediatrice de Aspergiloza Invazivă (AI) în rândul a 152.231 de copii imunocompromiși, rezultând o incidență anuală de 437/100.000 (0,4%) în rândul copiilor imunocompromiși spitalizați. Copiii cu tumori maligne au reprezentat majoritatea (74%) cazurilor de AI. Cea mai mare incidență a AI a fost observată la copiii care au suferit un transplant alogen de măduvă osoasă (4,5%) și la cei cu leucemie mieloidă acută (4%). Mortalitatea generală în spital a copiilor imunocompromiși cu AI a fost de 18%. Copiii cu tumori maligne și AI au prezentat un risc mai mare de deces decât copiii cu tumori maligne și fără AI. Pacienții pediatrici cu AI au avut o durată mediană de spitalizare semnificativ mai lungă (16 zile) decât copiii imunocompromiși fără AI (3 zile) [7].

Un studiu efectuat în Franța și publicat în anul 2021 pe un lot de copii colectat din ianuarie 2014 până în decembrie 2017, au fost diagnosticate 144 de cazuri de infecții fungice la copiii cu imunodeficiență (5,3%) la 2721 de pacienți, inclusiv 61 de cazuri de candidoză, 60 de cazuri de aspergiloză și 23 de cazuri de infecție cu ciuperci „emergente”, inclusiv 10 cazuri de mucormicoză și 6 cazuri de fusarioză. Rata infecțiilor fungice a fost mai mare la pacienții cu leucemie mieloidă acută (12,9%) comparativ cu restul coortei. Pacienții supuși transplantului de celule stem au avut o rată infecții fungice de doar 4,3%. La acești pacienți, utilizarea profilaxiei antifungice primare (în principal fluconazol) a fost asociată cu o rată mai mică de infecții fungice comparativ cu pacienții cu transplant de celule stem care nu au primit profilaxie antifungică [8].

Factorii de risc care agravează susceptibilitatea la infecții la persoanele cu imunodeficiență sunt: neutropenie prelungită ($<500/\mu\text{L}$ >10 zile), leucemii acute, mai ales leucemia mieloblastică acută, transplant de celule stem hematopoietice (HSCT), în special transplant alogen, boală grefă-contra-gază și tratament imunosupresor intens (corticosteroizi, ciclosporină, tacrolimus), imunodeficiențe congenitale (ex. defecte neutrofile, imunodeficiențe combinate), vârsta mică (nou-născuți prematuri, mai ales <1500 g), terapie cu antibiotice cu spectru larg (perturbă flora bacteriană și favorizează colonizarea fungică), intervenții chirurgicale majore, ventilație mecanică prelungită, tratamente intensive în terapie intensivă pediatrică, spitalizări prelungite [9,10].

Semnele clinice sunt adesea nespecifice: febră persistentă refractară la antibiotice, simptome respiratorii (tuse, dispnee, durere toracică), instabilitate hemodinamică, hipotensiune.

Abordarea diagnostic este una complexă și include [9,10]:

- **Hemoculturile care** rămân standardul de diagnostic pentru candidaemie cu o sensibilitate moderată (50–70%).
- **β -D-glucan (BDG)** - Marker de perete celular fungic.
- **Examenul histopatologic (biopsie)** - identifică hife septate ramificate la 45° . Standard „gold” pentru diagnostic cert, dar rar posibil la copii.
- **Antigenul Galactomanan (GM)** - Antigen specific *Aspergillus*, test ELISA din ser sau lavaj bronhoalveolar.
- **PCR *Aspergillus*** - Detectează ADN fungic; îmbunătățește sensibilitatea când e combinată cu GM.
- Tomografia computerizată poate detecta:
 - Noduli pulmonari multipli, de obicei periferici, >1 cm, unici sau multipli.
 - Semnul “halo”- nodul sau masa pulmonară cu o zonă periferică de atenuare redusă. Apare în fazele timpurii prin hemoragie alveolară în jurul leziunii. Foarte sugestiv la pacientul imunocompromis.

-Semnul “semiluna” - apare în fazele tardive reprezintă un spațiu în forma de semilună de aer între țesutul necrotic și parenchimul viabil, indică recuperarea neutrofililor.

-Leziuni cavitare-ulterior pot deveni cavități cu pereți subțiri după necroza [11].

Profilaxia farmacologică antifungică [12]

- Leucemie acută cu neutropenie >7 zile (Fluconazol. Previne candidoza invazivă, nu acopera *Aspergillus*).

- Transplant de celule stem hematopoietice (Posaconazol sau Voriconazol)

- Boala granulomatoasă cronică (Itraconazol sau Posaconazol)

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al acestei infecții sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții pacienților, doar că există o mulțime de provocări în diagnosticul infecției cu *Aspergillus fumigatus*, cum ar fi simptomatologia nespecifică infecțiilor cu *Aspergillus fumigatus*, care se suprapune adesea cu simptomele tipice ale FC, cum ar fi tusea cronică, expectorația și dificultățile respiratorii, formarea bronșiectaziilor. Acest lucru face ca diagnosticul să fie adesea dificil, iar infecțiile fungice pot fi inițial trecute cu vederea sau confundate cu exacerbările bacteriene bronhopulmonare [5,8,9]. O altă provocare în diagnosticul infecției cu *Aspergillus fumigatus* se bazează pe o combinație de metode clinice și de laborator, cum ar fi culturi microbiologice, teste serologice și imagistică pulmonară. Totuși, diagnosticul poate fi dificil de confirmat din cauza prezenței colonizării fungice asimptomatice sau a rezultatului fals negativ al testelor microbiologice. De asemenea, în multe spitale, metodele de diagnostic avansate, cum ar fi biopsiile pulmonare sau testele moleculare, nu sunt întotdeauna disponibile sau nu sunt accesibile pentru toți pacienții. În ciuda progreselor în înțelegerea biologiei *Aspergillus fumigatus*, identificarea unui biomarker specific pentru infecțiile cu acest patogen rămâne o provocare. Deși nivelul seric al galactomananului este un test util în diagnosticul infecțiilor fungice, acesta nu este întotdeauna sensibil sau specific în cazul infecțiilor cu *Aspergillus* la pacienții cu fibroza chistică. Astfel, diagnosticul poate necesita o combinație de testări, inclusiv imagistică și culturi microbiologice, care sunt nu doar costisitoare, dar și de durată. Un alt obstacol diagnostic este coexistența infecțiilor bacteriene și virale în plămânii pacienților cu fibroză chistică. Aceasta poate masca simptomele unei infecții cu *Aspergillus fumigatus* sau poate complica interpretarea rezultatelor testelor microbiologice. De exemplu, copiii infectați cu *Pseudomonas aeruginosa* pot avea o colonizare mixtă cu *Aspergillus*, iar prezența altor patogeni poate întârzia diagnosticul etiologic precis [4-9].

Scop. Evaluarea prezenței infecțiilor fungice la un grup de pacienți diagnosticați cu imunodeficiențe primare și descrierea conduitei terapeutice aplicate.

Materiale și metode. Studiul a inclus un lot de 26 de pacienți diagnosticați cu imunodeficiențe primare, monitorizați în cadrul centrului nostru. Pacienții au fost încadrați în două categorii principale: 7 cu imunodeficiențe predominant umorale și 19 cu imunodeficiențe combinate (CID), conform criteriilor clinico-imunologice de diagnostic. Pentru evaluarea statusului infecțiilor fungice, toți pacienții au fost supuși investigațiilor microbiologice, prin recoltarea și însămânțarea probelor orofaringiene pe medii selective pentru fungi. Identificarea speciilor de *Candida* s-a realizat prin metode standard de cultur. În cazurile cu simptomatologie sugestivă de candidoză bucală, diagnosticul a fost susținut clinic prin examenul obiectiv. În ceea ce privește pacienții cu imunodeficiență combinată severă (SCID), pe lângă testele uzuale, s-a efectuat și screening pentru *Aspergillus fumigatus*, utilizând determinări imunologice specifice.

Rezultate. În lotul studiat, alcătuit din 26 de pacienți diagnosticați cu imunodeficiențe primare, s-a constatat o distribuție eterogenă a tipurilor de afectare imună: 7 pacienți prezentau imunodeficiențe predominant umorale, iar 19 pacienți au fost încadrați în categoria imunodeficiențelor combinate (CID). Evaluarea microbiologică a evidențiat prezența *Candida albicans* la 10 dintre acești pacienți, infecția fiind corelată cu tabloul clinic caracterizat prin candidoză bucală activă. În toate cazurile, s-a inițiat tratament antifungic cu fluconazol, cu răspuns clinic favorabil. Particular, doi pacienți cu imunodeficiență combinată severă (SCID) au fost testați suplimentar pentru prezența *Aspergillus fumigatus*. Rezultatele investigațiilor au fost negative, însă, având în vedere severitatea imunodeficienței de bază și riscul crescut de infecții fungice invazive, s-a decis administrarea profilactică de voriconazol. Aceste date subliniază importanța monitorizării atente a infecțiilor fungice la copiii cu imunodeficiențe primare, precum și necesitatea individualizării conduitei terapeutice și profilactice. Identificarea timpurie a *Candida albicans* și instituirea rapidă a tratamentului au prevenit complicațiile severe, iar utilizarea profilaxiei antifungice în formele de imunodeficiență profundă reflectă abordarea proactivă necesară în managementul acestei populații vulnerabile.

Concluzie

Rezultatele studiului evidențiază faptul că pacienții cu imunodeficiențe primare prezintă un risc crescut de infecții fungice, în special cu *Candida albicans*, care se poate manifesta clinic prin candidoză bucală și necesită tratament antifungic specific. De asemenea, la pacienții cu forme severe, precum SCID, chiar și în absența dovezilor microbiologice directe pentru *Aspergillus fumigatus*, profilaxia antifungică rămâne esențială pentru a preveni infecțiile invazive cu potențial letal. Aceste constatări subliniază importanța monitorizării microbiologice periodice și a aplicării unei conduite terapeutice și profilactice individualizate, adaptate gradului de severitate a imunodeficienței.

Bibliografie:

1. Wanke, B., Lazéra, M. D. S., & Nucci, M. (2000). Fungal infections in the immunocompromised host. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95, 153-158.
2. Stein, D. K., & Sugar, A. M. (1989). Fungal infections in the immunocompromised host. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 12(4), 221-228.
3. Saral, R. (1991). Candida and Aspergillus infections in immunocompromised patients: an overview. *Reviews of infectious diseases*, 13(3), 487-492.
4. Sciuca, S., Rusu, L., Buga, N., Tomacinschii, C., & Selevestru, R. (2025). P248 The role of fungal infection with Aspergillus fumigatus in the etiology of bronchopulmonary infection in children with cystic fibrosis and other chronic lung diseases. *Journal of Cystic Fibrosis*, 24, S146.
5. Buga, N., Selevestru, R., & Şciuca, S. (2024). Bronşiecatizii şi aspergillus: dificultăţi şi perspective. In *Actualităţi în pediatrie—abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului* (pp. 79-82).
6. Bodey, G. P., Mardani, M., Hanna, H. A., Boktour, M., Abbas, J., Girgawy, E., ... & Raad, I. I. (2002). The epidemiology of Candida glabrata and Candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer. *The American journal of medicine*, 112(5), 380-385.
7. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006;117(4):e711-716
8. Olivier-Gougenheim, L., Rama, N., Dupont, D., Saultier, P., Leverger, G., AbouChahla, W., ... & Domenech, C. (2021). Invasive fungal infections in immunocompromised children: novel insight following a national study. *The Journal of pediatrics*, 236, 204-210.
9. Gras E, Monzo-Gallo P, Azoyan L, Garcia-Vidal C, Lanternier F, Brissot E, Guitard J, Lacombe K, Dechartres A, Surgers L. Risk factors for invasive fungal infections in adult patients with hematological malignancies and/or stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025 Aug 21;15(1):30724.
10. Gavriilaki E, Dolgyras P, Dimou-Mpesikli S, Pouloupoulou A, Evangelidis P, Evangelidis N, Demosthenous C, Zachrou E, Siasios P, Mallouri D, Vardi A, Bousiou Z, Panteliadou A, Batsis I, Masmanidou M, Lalayanni C, Yannaki E, Sotiropoulos D, Anagnostopoulos A, Vyzantiadis TA, Sakellari I. Risk Factors, Prevalence, and Outcomes of Invasive Fungal Disease Post Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies: A Retrospective Monocenter Real-Life Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 7;15(13):3529.
11. Dornbusch, H. J., Groll, A., & Walsh, T. J. (2010). Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clinical microbiology and infection*, 16(9), 1328-1334.
12. Ramos, J. T., Romero, C. A., Belda, S., Candel, F. J., Gallego, B. C., Fernández-Polo, A., ... & Soler-Palacín, P. (2019). Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Revista Española de Quimioterapia*, 32(5), 410.
13. Lehrnbecher, T., Mousset, S., Sörensen, J., & Böhme, A. (2009). Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses*, 52(2), 107-117.

ROLUL IMUNOHISTOCHEMIEI ÎN DETERMINAREA IMUNODEFICIENȚEI LOCALE ÎN AFECȚIUNILE ORL

***Danilov Lucian, Maniuc Mihail, Ababii Polina, Bugan Maria, David
Valeriu, Furculița Daniel***

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova*

Actualitatea. Bolile cronice ORL, precum amigdalita și rinosinusita cronică, otita cronică sunt caracterizate prin inflamații persistente și infecții recurente, care afectează starea generală de sănătate a copiilor. În acest context, cercetarea imunității generale și locale la acești pacienți are o importanță mare în depistarea patogenizei acestor maladii pentru optimizarea tratamentului personalizat. Aprecierea dereglărilor în imunitatea generală și cercetările imunohistochimice în țesutul limfatic amigdalian, în caz de amigdalită cronică (AC), ne poate ajuta în stabilirea unor indicatori, care ar indica nivelul proceselor patologice autoimune în țesut și sânge apoi prognozarea dezvoltării complicațiilor la distanță precum artrita, reumatismul, glomerulonefrita etc.

Materiale și metode. Pentru aprecierea rolului amigdalitei cronice în agravarea patogeniei bolilor autoimune s-au efectuat cercetări imunohistochimice la 12 copii cu AC fără complicații la distanță și 12 copii cu AC cu patologie reumatică postoperator.

Rezultate. Pentru AC decompensată complicată cu patologie reumatoidă în comparație cu AC fără complicații sunt caracteristice mai multe schimbări: un număr majorat al limfocitelor CD20+ în epiteliul criptal, creșterea veridică a titrelor de killeri naturali CD56+ în centrul germinativ al nodulului limfoid (CG), descreșterea densității macrofagelor CD68+ în zonele CG și părțile periferice ale CG al nodulului limfoid și creșterea densității lor în epiteliul criptal. Are loc creșterea consecventă a cantităților de acidul ribonucleic extracelular (e-ARN) și radicali liberi de oxigen (RLO) în CG al nodulului limfoid.

Concluzii.

1. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine la diferite niveluri limfoepiteliale amigdalene permite elaborarea modelului nou de diagnostic personalizat a particularităților imunității locale în diferite forme de amigdalită cronică și aprecierea gravității evoluției procesului inflamator.
2. Cercetările genetice al acestor pacienți împreună cu investigațiile imunologice vor aprofunda pe viitor înțelegerea factorilor etiopatogenetici în dezvoltarea proceselor autoimune patologice în organism și tratamentul personalizat.

Cuvinte cheie: amigdalita cronică, copii, imunitate generală, imunohistochimie.

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN DETERMINING LOCAL IMMUNODEFICIENCY IN ENT DISEASES

*Danilov Lucian, Maniuc Mihail, Ababii Polina, Bugan Maria, David
Valeriu, Furculița Daniel*

*State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chișinău,
Republic of Moldova*

Relevance. Chronic ENT diseases involve persistent inflammation and recurrent infections. Studying immune function in chronic tonsillitis (CT), helps identify autoimmune markers in tissue and blood. This supports understanding disease mechanisms, guiding personalized treatment, and predicting complications such as arthritis, rheumatism, glomerulonephritis, etc.

Materials and methods. In this study was performed immunohistochemical research on 12 children with CT without remote complications and 12 children with CT with postoperative rheumatic pathology.

Results. For decompensated CT complicated with rheumatoid pathology are characteristic: an increased number of CD20+ lymphocytes in the crypt epithelium, a true increase in the titers of CD56+ natural killers in the germinal center of the lymphoid node (GC), a decrease in the density of CD68+ macrophages in the GC areas and peripheral parts of the GC of the lymphoid node and an increase in their density in the crypt epithelium. There is a consistent increase in the amounts of extracellular ribonucleic acid (e-RNA) and oxygen free radicals (ORR) in the CG of the lymphoid node.

Conclusions.

1. Immunohistochemical analysis of the palatine tonsils at different tonsillar lymphoepithelial levels allows the development of a new personalized diagnostic model of the peculiarities of local immunity in various forms of chronic tonsillitis and the assessment of the severity of the inflammatory process.
2. Genetic research of these patients together with immunological investigations will further deepen the understanding of etiopathogenetic factors in the development of pathological autoimmune processes in the body and personalized treatment.

Keywords: chronic tonsillitis, children, general immunity, immunohistochemistry.

IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE LA ADULȚI

Victoria Brocovschii, conf., dr.șt.med.,

Disciplina Pneumologie și Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de peste 450 de boli rare, caracterizate prin defecte genetice ale sistemului imunitar, care predispun pacienții la infecții recurente, patologii autoimune, alergii și risc crescut de malignități. Deși multe forme se manifestă în copilărie, un număr semnificativ de cazuri sunt diagnosticate la vârsta adultă, fie datorită unei expresivități clinice tardive, fie prin forme mai ușoare care rămân nediagnosticate timp îndelungat. Manifestările clinice la pacienții adulți cu IDP, prin deficit de anticorpi, variază de la infecții respiratorii și digestive recurente, bronșiectazii, până la complicații non-infecțioase.

Materiale și metode. La adulți, cele mai frecvente IDP includ deficiențele de anticorpi, dar pot fi întâlnite și defecte ale limfocitelor T, ale fagocitelor sau dereglări ale complementului. Prezentarea particularităților evolutive ale pacienților adulți cu agama sau hipogammaglobulinemie.

Rezultate. Diagnosticul IDP la adult necesită un grad înalt de suspiciune clinică și se bazează pe evaluarea istoricului pacientului, investigații imunologice (niveleuri de imunoglobuline, subpopulații limfocitare, teste funcționale respiratorii) și diagnostic molecular prin secvențiere genetică. Tratamentele repetate și prelungite cu antibiotice, dar și colonizarea persistentă cu germeni multirezistenți, favorizează apariția și selecția tulpinilor bacteriilor cu rezistențe antibacteriene extinse, ceea ce limitează opțiunile terapeutice ulterioare. Pacienții cu IDP prezintă rate semnificativ mai mari de rezistență la antibiotice comparativ cu pacienții imunocompetenți. Utilizarea profilactică prelungită a antibioticelor s-a asociat cu izolarea frecventă a organismelor multirezistente, inclusiv MRSA și tulpini rezistente de *Pseudomonas* sau *Enterobacter*. Tratamentul include terapia de substituție cu imunoglobuline, profilaxia antiinfecțioasă, terapii imunosupresoare sau biologice, precum și monitorizarea pentru detectarea precoce a neoplaziilor.

Concluzii. Recunoașterea IDP la adulți este esențială pentru a preveni complicațiile severe și a îmbunătăți prognosticul. Selecția riguroasă și atentă a antibacterienelor poate preveni întârzia colonizarea cu germeni multidrog rezistenți, ceea ce ar crea dificultăți importante în tratamentul infecțiilor.

Cuvinte cheie. Imunodeficiențele primare, hipogammaglobulinemie, infecții.

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ÎN IDP: DE LA HEMOGRAMĂ LA SECVENȚIERE GENETICĂ

Cristina Tomacinschi^{1,2}, Svetlana Șciuca^{1,2}, Mihaela Bataneant³

*¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Republica Moldova*

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

³Spitalul Clinic de Urgență pentru copii din Timișoara „Louis Țurcanu”

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) au o prevalență redusă comparativ cu alte afecțiuni mediate imun cum ar fi bolile autoimune sau atopice. Totuși, progresul din ultimele decenii în domeniul imunologiei fundamentale și clinice a permis nu doar o mai bună detectare a acestor boli, dar și o înțelegere mai largă a diversității lor. Pacienții afectați de formele severe de IDP dezvoltă, adesea încă din copilărie, infecții bacteriene și virale cu potențial letal. În aceste situații, recunoașterea precoce și stabilirea unui diagnostic cert sunt esențiale pentru inițierea rapidă a profilaxiei și terapiei adecvate, dar și pentru aplicarea unor intervenții curative, precum transplantul alogen de celule stem hematopoietice, cu rol de restaurare a funcției imune. Scopul acestui review este de a sensibiliza medicii asupra tabloului clinic, precum și asupra investigațiilor imunologice care pot confirma sau exclude cele mai frecvente tipuri de IDP. De asemenea, sunt discutate opțiunile profilactice și terapeutice disponibile, terapia genică și tehnici de editare genetică, care ar putea constitui în viitor alternative ale transplantului de celule stem.

Cuvinte-cheie: imunodeficiențe primare, diagnostic, management clinic, transplant de celule stem hematopoietice, terapie genică.

Summary

Primary immunodeficiencies (PID) have a lower prevalence compared to other immune-mediated conditions such as autoimmune or atopic diseases. However, progress over the past decades in fundamental and clinical immunology has enabled not only improved detection of these disorders but also a broader understanding of their diversity. Patients affected by severe forms of PID often develop life-threatening bacterial and viral infections, frequently beginning in childhood. In such cases, early recognition and an accurate diagnosis are essential for the prompt initiation of prophylaxis and appropriate therapy, as well as for the application of curative interventions such as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which can restore immune function.

The aim of this review is to raise awareness among physicians regarding the clinical presentation and immunological investigations that can confirm or exclude the most frequent types of PID. Furthermore, available prophylactic and therapeutic options are discussed, along with gene therapy and genome editing techniques, which may in the future represent alternatives to stem cell transplantation.

Keywords: primary immunodeficiencies, diagnosis, clinical management, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy

Introducere

Imunodeficiențele primare (IDP), denumite și erori înăscute ale imunității (IEI), reprezintă un grup heterogen de peste 500 de afecțiuni rare, cauzate de defecte genetice ce afectează dezvoltarea, funcția sau reglarea sistemului imun. Acestea se manifestă cel mai adesea prin infecții recurente, severe sau atipice, dar pot fi asociate și cu boli autoimune, autoinflamatorii, alergice sau cu predispoziție la malignități. În ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani în imunologie și genetică, diagnosticul IDP continuă să fie întârziat, cu consecințe grave asupra calității vieții și supraviețuirii pacienților [1].

Diagnosticul precoce joacă un rol crucial în reducerea impactului IDP asupra vieții pacienților. Dovezile disponibile indică faptul că identificarea și inițierea tratamentului în stadii timpurii nu doar că îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții și supraviețuirea pacienților, dar contribuie și la diminuarea poverii economice atât pentru pacient, cât și pentru sistemul de sănătate.

Unele strategii de diagnostic precoce, precum programele de screening neonatal, vizează identificarea pacienților încă din faza asimptomatică a bolii. Pentru multe forme de IDP, diagnosticul pre-simptomatic este deja fezabil, iar în cazurile în care acesta nu este posibil, detectarea cât mai timpurie în perioada asimptomatică poate preveni sau întârzia apariția celor mai severe complicații [3].

Astfel, optimizarea oportunităților de diagnostic de-a lungul evoluției bolii reprezintă un obiectiv central pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice. În acest sens, se conturează patru mari momente: (1) screening-ul neonatal, (2) analiza antecedentelor familiale și identificarea timpurie a simptomelor în cadrul asistenței primare, (3) evaluarea în cadrul serviciilor secundare specializate non-imunologice și (4) adresarea către unități de referință specializate. Diagnosticul poate fi realizat fie devreme în cursul bolii – prin teste prenatale sau neonatale, sau prin screening bazat pe istoricul familial – fie mai târziu, odată cu apariția simptomelor clinice. Complexitatea diagnosticului PI este amplificată de diversitatea defectelor genetice care pot sta la baza afecțiunii, ceea ce face esențială o abordare sistematică și oportună a fiecărui caz [1,2].

Programele de screening neonatal

Programele de screening neonatal reprezintă prima și una dintre cele mai importante oportunități de diagnostic în parcursul pacienților cu IDP. Un exemplu elocvent îl constituie testarea (prin utilizarea TREC) pentru deficitul imun sever combinat (SCID), care poate permite identificarea copiilor afectați înainte de apariția simptomelor clinice, oferindu-le astfel șansa unui tratament prompt și reducând riscul complicațiilor severe [4].

În prezent, mai multe țări au implementat programe naționale de screening pentru SCID, printre care se numără Canada, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Islanda, Irlanda, Israel, Japonia, Țările de Jos, Noua Zeelandă, Norvegia, Suedia, Elveția și Statele Unite ale Americii. Alte țări au programe regionale, cum ar fi Australia, Italia, Spania și Vietnam, iar unele desfășoară proiecte pilot active, cum ar fi Franța și Regatul Unit. Totuși, majoritatea țărilor nu beneficiază încă de astfel de programe. Tehnologiile utilizate în screeningul neonatal evoluează rapid, trecând de la metodele clasice la secvențierea de ultimă generație, cu potențialul de integrare a secvențierii genomului complet [4,5]. În Republica Moldova, însă, nu există în prezent un program național de screening pentru imunodeficiențele primare, ceea ce subliniază importanța dezvoltării unor strategii locale care să permită identificarea timpurie a acestor afecțiuni.

Manifestările imunodeficiențelor primare

Imunodeficiențele primare se manifestă, de obicei, prin infecții recurente. Totuși, în cazul copiilor, cauzele mai frecvente ale infecțiilor repetate sunt expunerile repetate la agenți patogeni în grădinițe sau școli, fiind variantă de normă ca sugarii și copiii mici să aibă până la 10 infecții respiratorii pe an. În rândul copiilor mai mari și al adulților, infecțiile recurente sunt adesea determinate de durata insuficientă a tratamentului antibiotic, prezența microorganismelor rezistente sau afecțiuni care predispun la infecție, cum ar fi defectele cardiace congenitale, rinita alergică, sindromul ciliilor imobile, astmul, fibroza chistică etc. [6].

Suspiciunea de imunodeficiență trebuie ridicată atunci când infecțiile recurente prezintă următoarele caracteristici [7,8]:

- Sunt severe sau complicate;
- Apar în mai multe localizări;
- Sunt refractare la tratamente standard (necesită multiple cure de antibiotice orale sau administrare intravenoasă pentru rezolvare);
- Sunt cauzate de microorganisme neobișnuite;
- Sunt prezente și la alți membri ai familiei.

Inițial, infecțiile asociate imunodeficiențelor afectează în principal căile respiratorii superioare și inferioare (sinuzite, bronșite, pneumonii) și tractul gastrointestinal (gastroenterite), dar pot include și infecții bacteriene severe, precum meningita sau sepsisul. În cazul copiilor sugari și copiilor mici, starea de imunodeficiență trebuie suspectată și în prezența diareei cronice și a retardului de creștere, mai ales atunci când diareea este cauzată de virusuri neobișnuite (de exemplu, adenovirus) sau fungi (de exemplu, *Cryptosporidium*) [6-8].

Alte semne sugestive includ leziuni cutanate (eczeme, negi, abcese, piodermie, alopecie), candidoză orală sau esofagiană, ulcere orale și parodontită. Utilizarea frecventă a antibioticelor poate masca multe dintre simptomele și semnele comune. Suspiciunea de imunodeficiență trebuie luată în considerare mai ales la pacienții care prezintă simultan infecții și tulburări autoimune, cum ar fi anemia hemolitică sau trombocitopenia [6-8].

Anamneza

Clinicienii trebuie să identifice dacă pacienții prezintă factori de risc pentru infecții sau antecedente sugestive pentru imunodeficiențe secundare și/sau factorii de risc corespunzători.

Vârsta la debutul infecțiilor recurente oferă indicii esențiale:

- Debut înainte de 6 luni: Sugerează un defect al celulelor T, deoarece anticorpii materni oferă de obicei protecție în primele 6–9 luni de viață.
- Debut între 6 și 12 luni: Poate indica un defect combinat B și T sau un defect al celulelor B, care devine evident pe măsură ce anticorpii materni dispar (aproximativ de la vârsta de 6 luni).
- Debut după 12 luni: Sugerează, de regulă, un defect al celulelor B sau o imunodeficiență secundară.

În general, cu cât debutul infecțiilor are loc mai devreme la copii, cu atât imunodeficiența este mai severă. Totuși, unele imunodeficiențe primare, precum imunodeficiența comună variabilă (IDCV), se pot manifesta abia în perioada adultă. Anumite tipuri de infecții pot orienta către anumite tulburări imunologice, însă nicio infecție nu este specifică unei singure afecțiuni, iar infecțiile obișnuite, precum cele respiratorii virale sau bacteriene, pot apărea în multe tipuri de imunodeficiențe (tab.1).

Tabelul 1. Elemente de diagnostic pentru diferite tipuri de imunodeficiențe [9]

Mecanism de apărare afectat	Manifestări clinice	Teste de screening	Teste avansate
Celule B/ imunoglobuline și/sau deficiențe de anticorpi	Infecții bacteriene începând de la 6–9 luni; infecții severe cu m/o bacteriene, mai ales infecții respiratorii recurente; cauzate de bacterii capsulate (<i>Str. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>); diaree cronică, enteropatie, simptome autoimune, infiltrate pulmonare; infecții severe cu enterovirusuri (echovirus, poliovirus)	Niveluri serice de imunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE); răspuns la vaccinuri: titruri înainte și după vaccinare (de exemplu, tetanos, difterie, vaccin polizaharidic pneumococic); anticorpi naturali (isohemaglutine); citometrie în flux pentru celulele B și subseturi (CD19, CD20); subclase IgG (utilizare limitată)	Imunofenotipare extinsă a celulelor B (CD10, CD21, CD23, CD27, CD38, CD40, CD138); răspuns la vaccinare cu neoantigen (de ex., rabie, <i>Salmonella typhi</i>); producție de imunoglobuline in vitro (celule secretante de anticorpi, ELISPOT); analiza mutațiilor genetice (BTK, IKZF1, AID, TCF3)
Celule T/ imunodeficiențe combinate T și B	Infecții încă din primele luni de viață, chiar neonatal; infecții recurente și severe cu patogeni oportuniști (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>C. albicans</i> , CMV, adenovirus, vaccinuri vii); complicații BCG; diaree cronică, micoză orală, infecții virale prelungite; retard de creștere	Hemogramă completă cu diferențiere; citometrie în flux pentru celulele T și subseturi (CD3, CD4, CD8, CD45RA/RO, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$); test de hipersensibilitate întârziată; proliferare celulară T la mitogeni (PHA)	Imunofenotip extins al celulelor T (lanțuri CD3, CD62L, CD31, CCR7, CXCR5, CD40L, CD127, CD132; MHC-I, MHC-II); proliferare limfocitară extinsă la mitogeni (ConA, PWM, PMA+I, CD3/CD28); TREC; repertoriu V β TCR; producție de citokine in vitro; citometrie avansată (CD40L, WASP); analiza mutațiilor genetice (IL2RG, RAG1/2, DCLRE1C)
Fagocite	Infecții recurente și severe fungice (<i>C. albicans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i>) și bacteriene (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Salmonella typhi</i>); infecții cutanate	Hemogramă completă cu diferențiere, cu accent pe numărul și morfologia neutrofilelor; test de oxidare DHR prin citometrie în flux	Citometrie avansată pentru integritate β 2 (CD11; CD18); imunofenotipare extinsă (CD14, CD68, CD86, HLA-DR, 7DA, IFNGR1, IL12Rb1); fosforilarea

Mecanism de apărare afectat	Manifestări clinice	Teste de screening	Teste avansate
	și mucoase (abcese, gingivită, parodontită); formare de granulom; boală inflamatorie intestinală; limfadenită		STAT1/STAT4 la IFN γ /IL-12, producția de IFN γ la IL-12; analiza mutațiilor genetice (CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, IFNGR1, IL12RB1)
Complement	Infecții recurente sau diseminate cu Neisseria; infecții piogenice și boli autoimune	C3, C4; CH50, AP50; evaluarea complementului individual; nivel și funcție C1 inhibitor	–
Celule NK și NKT	Infecții virale recurente (EBV, CMV, VZV, HSV, HPV); forme primare de HLH	Hemogramă completă cu diferențiere; citometrie în flux pentru subseturi NK/NKT (CD3, CD16, CD56, Va24, V β 11)	Citometrie în flux pentru NK/NKT (perforină, Va24, V β 11); exprimarea CD107a; teste de citotoxicitate NK; producție de citokine NK (ELISPOT); analiza mutațiilor genetice (GATA2, MCM4, GINS1, IRF8)

Investigațiile efectuate în imunodeficiențele primare

În cazul unui pacient suspect planul de diagnostic paraclinic începe de obicei cu hemograma completă și diferențială, care poate oferi informații relevante chiar în fazele incipiente ale evaluării imunologice [10,11].

Hemograma completă poate evidenția anomalii ale unuia sau mai multor tipuri celulare (de exemplu, leucocite, trombocite), caracteristice anumitor tulburări:

- Neutropenia (număr absolut de neutrofile <1200/ μ L) poate fi congenitală, ciclică sau poate apărea în anemia aplastică.
- Limfopenia (limfocite <2000/ μ L la naștere, <4500/ μ L la 9 luni sau <1000/ μ L la copiii mai mari și adulți) sugerează un defect al celulelor T, deoarece aproximativ 70% din limfocitele circulante sunt T.
- Leucocitoza persistentă între episoade infecțioase poate fi întâlnită în tulburările aderenței leucocitare (LAD).
- Trombocitopenia la sugarii de sex masculin este sugestivă pentru sindromul Wiskott-Aldrich.

- Anemia poate indica fie anemia de boală cronică, fie anemia hemolitică autoimună, întâlnite, de exemplu, în imunodeficiența comună variabilă (IDCV) și alte imunodeficiențe.

Hemograma reprezintă astfel un prim instrument valoros în identificarea potențialelor imunodeficiențe și poate ghida investigațiile ulterioare [10-12].

Examinarea frotiului sanguin poate fi de asemenea informativă. Prezența granulelor citoplasmatiche gigante în leucocite sau a trombocitopeniei și dimensiunii reduse a plachetelor sunt caracteristice sindromului Chediak-Higashi, respectiv sindromului Wiskott-Aldrich [8].

În cazul suspiciunii unei deficiențe de anticorpi, cel mai important test de screening inițial este determinarea cantitativă a imunoglobulinelor serice (IgG, IgA, IgM, IgE), precum și a subclaselor IgG, dacă este necesar. Nivelurile de IgG trebuie determinate preferabil după scăderea anticorpilor maternali, în jurul vârstei de 6 luni. Ulterior, se poate realiza imunofenotiparea prin citometrie în flux, care permite enumerarea celulelor B circulante și a altor subseturi limfocitare pe baza markerilor de diferențiere celulară [2,6-8].

Evaluarea suplimentară include testarea răspunsului anticorpilor la vaccinuri comune, cum ar fi tetanos, difterie, vaccinurile pneumococice și *Haemophilus influenzae* tip B.

Evaluarea de nivel doi, în cazurile suspecte de deficiențe selectiv de celule T sau deficiențe combinate T și B, implică enumerarea diferitelor tipuri de limfocite circulante prin citometrie în flux, incluzând celulele B totale, celulele T (CD3+), subseturile de celule T helper (CD4+) și citotoxice (CD8+) și celulele NK (CD56+). Imunofenotiparea este crucială în diagnosticul SCID, deoarece „pattern-ul celulelor absente ajută la definirea defectului imunologic prezent” [13].

Dacă numărul de celule T este normal sau se suspectează o anomalie duală a numărului și funcției lor protectoare, se pot efectua teste suplimentare privind activarea, proliferarea și funcția celulelor, inclusiv producția de citokine (IL-2, IL-12, IFN- γ) și expresia receptorilor in vitro.

Screening-ul neonatal pentru SCID folosind testul TREC a fost implementat în America de Nord și Europa. Valorile scăzute ale TREC, măsurate în sângele uscat prin PCR, reflectă limfopenia T necomplicată de prezența celulelor B sau a celulelor T matene, identificând celulele T imature, absente în majoritatea formelor de SCID [14].

După excluderea anomaliilor persistente sau ciclice ale numărului și morfologiei celulelor, evaluarea de nivel doi a suspiciunilor privind imunodeficiența înăscută, în special a neutrofilelor, se concentrează pe funcțiile protectoare ale fagocitelor. Evaluarea LAD implică testarea capacității neutrofilelor de a adera la endoteliul vascular activat in vitro și detectarea moleculelor de adeziune prin citometrie în flux. Diagnosticul CGD se bazează

pe evaluarea „exploziei oxidative”, proces prin care neutrofilele activate de bacterii generează specii reactive de oxigen antimicrobiene; absența acestui mecanism caracterizează CGD și conduce la incapacitatea de a elimina patogenii fagocitați, rezultând infecții severe [15,16]. Abnormalitățile complementului pot fi identificate prin evaluarea activității hemolitice totale, urmată de determinarea componentelor funcționale și regulatorii individuale ale diferitelor căi [17]. Testarea genetică, dacă este disponibilă, permite identificarea mutațiilor cauzale. În acest context, utilizarea tehnologiilor de secvențiere de nouă generație reprezintă o strategie ideală pentru screening-ul neonatal al mutațiilor asociate IDP, crescând acuratețea și eficiența diagnosticului și fiind utilă mai ales pentru formele mai rare de imunodeficiențe primare [18, 19].

Provocări și perspective viitoare

Accesul inegal la testele avansate, costurile ridicate, lipsa specialiștilor și dilemele etice privind informarea familiilor rămân provocări majore. Rețelele internaționale precum și integrarea inteligenței artificiale în procesul diagnostic pot contribui la reducerea întârzierilor și îmbunătățirea prognosticului.

Concluzie

Algoritmul de diagnostic în IDP reflectă o progresie logică, pornind de la investigații simple și accesibile până la secvențierea genomică. Implementarea sa standardizată, asociată cu programe de screening neonatal și colaborarea internațională, are potențialul de a transforma radical prognosticul pacienților cu imunodeficiențe primare.

Bibliografie

1. 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; 42:1473–1507.
2. Șciuca, S. (2023). Când ne gândim la o imunodeficiență primară?. In *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări* (pp. 15-22).
3. Anderson JT, Cowan J, Condino-Neto A, Levy D, Prusty S. Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden. *Clin Immunol.* (2022) 236:108931. doi: 10.1016/j.clim.2022.108931
4. Solis L, Van Coillie S, Bonham JR, Hauck F, Hammarstrom L, Staal FJT, et al. Newborn screening today and tomorrow: A brief report from the international primary immunodeficiencies congress. *Int J Neonatal Screen.* (2024) 10:30. doi: 10.3390/ijns10020030
5. Soler-Palacin P, Riviere JG, Burns SO, Rider NL. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence. *Front Immunol.* 2025;16:1593897.

6. PID UK. Symptoms and diagnosis of PIDs. <http://www.piduk.org/whatarepids/symptomsanddiagnosis> Accessed 20 Aug 2018.
7. Esser M. Diagnosis for Primary Immunodeficiency (PID) by accessing available resources in South Africa. Rare Diseases Conference, 2016. <http://www.rarex.co.za/2016/wp-content/uploads/2016/10/RareX-2016-Thursday-20-October-Monika-Esser.pdf> Accessed 16 Aug 2018.
8. Fernandez J, Mandell BF. Approach to the Patient With Suspected Immunodeficiency. MSD Manual Professional Edition. 2024.
9. Klangkalya, N., Fleisher, T. A., & Rosenzweig, S. D. (2024, September). Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: Classic and genetic testing. In *Allergy and Asthma Proceedings* (Vol. 45, No. 5, p. 355).
10. Rossouw TM, Theron AJ, Anderson R. Practical approach to diagnosis and management of primary immunodeficiency diseases. *S Afr Fam Pract*. 2018;60(5):42–49.
11. Alkhater SA. Approach to the child with recurrent infections. *J Family Community Med* 2009;16(3):77-82.
12. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy immunol* 2014;46(2):154-68.
13. Rossouw, T. M., Theron, A. J., & Anderson, R. (2018). Practical approach to diagnosis and management of primary immunodeficiency diseases. *South African Family Practice*, 60(5), 42-49.
14. King J, Ludvigsson JF, Hammarstrom L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: the past, the present and the future. *Int J Neonatal Screen* 2017;3(3):19. doi:10.3390/ijns3030019.
15. Boxer, L. A. (2003). Neutrophil abnormalities. *Pediatrics in Review*, 24(2), 52-62.
16. Tomacinschi, C., Tomacinschii, V., & Şciuca, S. (2023). Evaluarea unui copil cu neutropenie. In *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări* (pp. 42-49).
17. Angioi, A., Fervenza, F. C., Sethi, S., Zhang, Y., Smith, R. J., Murray, D., ... & De Vriese, A. S. (2016). Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney international*, 89(2), 278-288.
18. Heimall, J. R., Hagin, D., Hajjar, J., Henrickson, S. E., Hernandez-Trujillo, H. S., Tan, Y., ... & Abraham, R. S. (2018). Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients. *Journal of clinical immunology*, 38(3), 320-329.
19. Sciuca S., Tomacinschii C., Selevestru R., Sacara V., Maródi László. Inborn errors of immunity in the Republic of Moldova: advances and hope. In: *Jurnal Clin. Immunol.* 2023, vol. 43, nr. 4, pp. 714-716. doi.org/10.1007/s10875-023-01439-1

IMUNOMODULATORILE ÎN INFECȚIILE MAJORE LA COPII

Ina Revenco¹, Eva Gudumac², Jana Bernic², Mihail Kostinov³

¹Institutul Mamei și Copilului

*²Catedră Chirurgie și Ortopedie, Anesteziologie pediatrică,
USMF „Nicolae Testemițanu”*

*³Academiei de științe Medicale, șef Laborator de vaccinoprofilaxie și imunoterapie,
Institutul de Vaccinuri și Seruri „I.M.Mecinicov”, Moscova, Rusia*

Actualitatea temei: Infecția acută chirurgicală la pacientul pediatric are o evoluție discutabilă, chiar dacă nivelul letalității este în descreștere, complicațiile grave sânt frecvente și direct dependente de masivitatea invaziei bacteriene, virulența microbilor și starea imunitară a organismului în creștere. Este demonstrat că evoluția infecției chirurgicale acute la copii depinde și de terenul biologic precar, care asociază afectarea imunității locale cât și generale, dar și reducerea rezistenței către anumite preparate antibacteriene. Probabilitatea dezvoltării complicațiilor postoperatorii, gravitatea lor depind și de simptomatologia, prognosticul și de factorii care apreciază condițiile de asociere a microorganismelor în special a florei patogene. Totodată în cele mai frecvente cazuri evoluția patologiei depinde de terenul imunologic al hemostazei și rezistenței nespecifice, iar dereglarea uneia dintre acestea duce la perturbarea celorlalte [2,8].

Statisticile atestă faptul că imunodeficiențele ce se dezvoltă la pacienții cu infecție acută chirurgicală sunt însoțite de reducerea numărului și activității funcționale a limfocitelor cât și a disbalansului la nivelul claselor de imunoglobuline. Astfel în infecțiile chirurgicale acute, prognosticul vital depinde nu numai de tehnica și calitatea intervenției chirurgicale efectuate, de caracterul terapiei antibacteriene, a terapiei de dezintoxicare, dar și de starea imunității organismului, a reacției de adaptare la infecție. Mai mulți autori au demonstrat că complicațiile în infecția chirurgicală acută la copil decurg pe fondal de imunodeficiențe, și la etapa clinico-evolutivă terminală (insuficiență poliorganică) aceste imunodeficiențe sunt mai elocvente. Cercetările arată că preparatele antibacteriene conduc la suprimarea, distrugerea microbilor patogeni cât și eliminarea lor din organism prin intermediul factorilor imunitari. Este cunoscut că antibioticoterapia are acțiune imunodepresantă, fapt ce ne indică că imunoterapia în infecțiile chirurgicale acute la copil este obligatorie și imunocorecția trebuie efectuată conform etiologiei infecției dar și a modificărilor imunitare produse în organism. Este important de subliniat că succesul tratamentului multimodal complet constă în necesitatea de a salva viața pacientului cu afecțiuni septice [4,6].

Cercetările atestă că termenul de preparate imunomodulatorii cuprinde în sine, orice preparat cu acțiune asupra sistemului imunitar, care conduce la modificarea parametrilor imunitari și care favorizează eficacitatea imunitară. Protecția organismului față de acțiunea factorilor infecțioși este determinată atât de factorii imunitari specifici, cât și nespecifici [1,16].

Conform datelor din literatura de specialitate, există mai multe clasificări ale preparatelor imunoterapeutice, care au la baza acțiunile lor asupra sistemului imunitar.

Astfel Van Helden (1993), divizează preparatele imunomodulatoare în trei grupe mari, reieșind din mecanismul de acțiune:

1. cu acțiune asupra macrofagelor și monocitelor,
2. cu acțiune asupra T, B - limfocitelor și NK - celule,
3. cu acțiune mixtă.

După origine: chimică și biologică.

Preparatele, cu acțiune imunotropă, se numesc imunoterapeutice și se clasifică în:

1. imunomodulatoare – preparate cu acțiune imunotropă, care în doze terapeutice contribuie la restabilirea funcției sistemului imunitar,
2. imunocorectoare cu acțiune imunotropă, care conduc la normalizarea modificărilor unui element din sistemul imunitar (complement, T-limfocite, B- limfocite, fagocitoză, etc.), aceste preparate se mai numesc cu e “efect țință”,
3. imunostimulatoare care majorează răspunsul imunitar al organismului față de infecții și se realizează prin imunizare activă sau pasivă,
4. imunodepresante care inhibă răspunsul imunitar cu acțiune imunotropă sau nespecifică [3,9].

Reieșind din aceste caracteristici cercetările arată că terapia imunomodulatoare poate fi efectuată prin:

1. Terapia de substituie, cu preparate care au la baza sa imunoglobuline umane sau plasmă umană congelată, masă leucocitară, stimulatori ai hormonilor timusului, interferonii, interleukinele, etc. Există câteva generații de imunoglobuline, iar din toate generațiile cele mai efective sunt cele de generația IV, extrase din imunoglobuline umane și pot fi utilizate în infuzii intravenoase. Sunt cu succes utilizate Intraglobina, Octagam, Sandoglobina, Pentaglobina, iar pentru terapia de substituie din preparatele recombinante sunt interleukina umană (IL-2), Ronkoleukina.

2. Terapia prin rețeaua de citokine:

- reglarea funcției de secreție a citokinelor – Likopid, Polyoxidoniu, ș.a.
- reglarea funcției celulare – T-activin, Mielopid, Interleukina-2, ș.a.
- corecția modificărilor immune – Viferon, Leikiferon, Reaferon, ș.a.

Imunomodulatorile sunt preparate medicamentoase care posedă acțiune imunotropă și care fiind utilizate în doze terapeutice refac funcțiile sistemului imun (protecție imună efectivă). Preparatele imunomodulatoare acționează după principiu dublu și pot fi administrate concomitent cu preparatele antimicrobiene, antifungice sau antivirale. Totodată preparatele antimicrobiene, acționând asupra germenului patogen sensibilizează organismul în creștere făcându-l mai sensibil la acțiunea fagocitelor, T-limfocitelor, ș.a [10].

Conform cercatărilor lui Карсенова М.И. acest fenomen este condiționat de două elemente. Inițial fagocitoza joacă un rol major în eliminarea bacteriilor patogene și condiționat patogene, ca mai apoi duc la activarea celulelor fagocitare de etiologie monocitar-macrofagală contribuie la activarea tuturor componentelor sistemului imun. Având în vedere complexitatea dereglărilor imunologice, care apar în infecțiile chirurgicale acute este necesar de a utiliza preparate imunomodulatoare care contribuie la reducerea acțiunii imunosupresoare asupra mediatorilor antiinflamatorii endogeni și creșterea dozată a producerii citokinelor cu activitate imunostimulatorie. Printre aceste preparate se regăsește și Polioxydoniu [14].

Tabelul 1 Proprietățile de dezintoxicare și membranostabilizatoare ale preparatului Polioxydoniu și altor preparate dezintoxicante oficiale, bazate pe modelul hemolizei eritrocitare sub acțiunea dioxidului de siliciu (3mg/ml).

Nr. grupei	Legăturile studiate		Hemoliza, %	Efect antihemolitic, %
	Denumirea preparatului	Doza, mcg/ml		
1	Sol. Henks	3	100	0
2	Polioxydoniu	5	33,3*	66,7*
3		10	19,7*	80,3*
4		50	5,4*	94,6*
5	Hemodez	1000	66,6*	33,4*
6		15000	17,9*	82,1*
7	Poliglucina (Dextran 40)	15000	82,8	17,2
8	Albumina	100	82,0	18,0
9		1000	13,5*	86,5*

* - eroarea comparativ cu grupul 1 este $p < 0,01$

Cercetările anterioare dar și cele personale, arată că utilizarea preparatelor imunomodulatoare cu acțiune asupra macrofagelor este considerat un tratament de elecție în infecția acută chirurgicală la copil [11,12].

Material și metode: Studiul dat a fost efectuat pe un lot de 100 copii în vârstă cuprinsă de la 0-7 ani examinați și tratați în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, la cele cinci etape clinico-evolutive: la internare, I zi postoperator, V zi postoperator și la externare, iar datele au fost comparate cu lotul martor de copii practic sănătoși. S-au evaluat trei loturi de pacienți cu infecție chirurgicală acută. Primul lot l-au constituit 62 pacienți cu pneumonie acută bacteriană distructivă, al II-lea lot – 20 copii cu osteomieliță hematogenă acută, al III-lea lot – 18 cu peritonite acute de diversă genă.

Rezultate și discuții: Polioxidoniu (Azoximer bromid, N-oxi-1,4-etilenpiperazin și (N-carboxi)-1,4-etilenpiperazinbromid) este un preparat imunomodulator, polimolecular, chimic curat, obținut prin intermediul sintezei chimice țintite. El reprezintă un derivat al polietilenpiperazinei N-oxidazei cu masă moleculară aproximativ 100 kDa. După componența sa chimică Polioxidoniul este apropiat de substanțe cu componență naturală. Preparatul are acțiune imunomodulatoare, dezintoxicantă și antioxidantă cu acțiune membranoprotectoare. Crește rezistența organismului la diverse boli infecțioase. Acționează asupra celulelor N-killer și fagocite din sânge, astfel crește producția de anticorpi. Acesta este capabil de a normaliza statutul imun, cu imunodeficiență severă, inclusiv imunodeficiențele secundare (radiații ionizante, terapie cu hormoni, citostatice, perioada postoperatorie, traumă severă, arsuri și tumori maligne). Reduce efectele toxice ale medicamentelor îmbunătățind stabilitatea membranelor celulare la acțiunea citotoxică a acestor substanțe. Imunomodulatorul cel mai eficient funcționează în asociere cu terapia etiopatogenă a maladiei. În studiul nostrum Polioxidoniul a fost utilizat în conjuncție cu terapia primară în tratamentul infecțiilor recurente cronice, care nu au reacționat la tratamentul convențional.

În studiul nostru Polioxidoniul a fost administrat intramuscular și intravenos câte 6-12 grame, o dată pe zi, la fiecare două zile, iar la unii pacienți de 1-2 ori pe săptămână în funcție de severitatea și etologia bolii. S-a dizolvat în 2-3 ml de apă distilată sau soluție izotonică de clorură de sodiu. Soluția injectabilă de polioxidoniu nu poate fi stocată. Pentru administrare intravenoasă conținutul unui flacon sau fiolă s-a dizolvat în 3-2 ml soluție izotonică sau soluție dextran și introdus aseptice într-un volum adecvat de 200-400 ml. În bolile cronice câte 6 mg la fiecare 24 ore 5 injecții, apoi de 2 ori pe săptămână pentru un curs de 10 injecții. În boli infecțioase acute, la copii, medicamentul este injectat intramuscular sau intravenos la 0,1-0,15 greutate mg/kg a copilului o dată pe zi, la fiecare 12 ore. Pentru ciclu complet de tratament - 5-7 injecții. De asemenea am administrat sublingual sau intranasal (în fiecare nară, 3-5 picături o dată pe zi). Efecte secundare: Polioxidoniul, de obicei este bine tolerat, dar uneori prezintă durere în locul de injectare. Polioxidoniul nu este alergic, teratogen sau cancerogen.

În studiul nostru ne-am propus administrarea preparatului și intranasal câte 0,15 mg/kg de două ori pe zi preoperator și o dată pe zi timp de 10 zile postoperator. Flaconul de 6 mg a fost dizolvat cu 2 ml soluție fiziologică. Într-un meat nazal am picurat nu mai mult de 5 picături. Dacă doza calculată a fost mai mare, atunci am picurat în ambele meaturi, dacă a depășit 10 picături, atunci am administrat la intervale de 10-15 minute.

Gradul de severitate al durerii locale la nivelul mucoasei nazale a fost apreciat în puncte:

- lipsei durerii – 0 puncte.
- durere și hiperemie locală ușoară – 1 punct.
- durere și hiperemie locală medie – 2 puncte.
- durere și hiperemie locală, care a necesitat administrare de alte medicamente (preparate analgetice, antihistaminice) – 3 puncte.

Tabelul 2. Prezența hiperemiei și a durerii locale, apreciate în puncte, în dependență de zilele administrării Polioxidoniului intranasal (n=100)

Simptoame/puncte		Zile de administrare intranasală a preparatului, Polioxidoniu					
		1	2	3	4	5	>5
Hiperemie	usoara	0/0	8/1	10/1	12/1	4/1	0
Durere locală							
Hiperemie	medie	0/0	0/0	2/2	4/2	1/2	0
Durere locală							
Hiperemie, edem, durere locală	gravă	0	0	0	1/3	0	0

În prima zi de administrare a preparatului pacienții nu au prezentat, careva acuze din partea mucoasei locale nazale, fiind apreciați cu 0 puncte. În a II-a zi de administrare 8 (8,0%) pacienți au prezentat hiperemie și durere locală ușoară, ce a fost exprimată cu 1 punct. În ziua a III-a de administrare numărul pacienților cu acuze la durere locală ușoară și hiperemie a crescut până la 10 (10,0%) și s-a manifestat apariția durerii și hiperemiei locale medii la 2 (2,0%) pacienți, care fost apreciați cu 2 puncte. În a IV-a zi de administrare a Polioxidoniului intranasal au fost apreciați cu 1 punct 12 pacienți, cu 2 puncte – 4 pacienți, iar la un pacient a apărut hiperemie, edem și durere locală, care a necesitat administrare de antihistaminice, fiind apreciat cu 3 puncte. În ziua a V-a de administrare a preparatului numărul de pacienți apreciați cu 1 punct s-a

limitat la 4 (4,0%) și cu 2 puncte la 1 pacient. Ulterior acuze la careva modificări din partea mucoase nazale nu au fost semnalate. Astfel, reieșind din datele Tabelul 2, administrarea Polioxidoniului intranazal cauzează reacții locale slabe la nivelul mucoasei, care nu necesită aplicarea măsurilor terapeutice, exceptând un singur caz.

Evaluarea eficienței tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală: au fost evaluate numărul de relaparatomii, redrenări ale supurațiilor pleuro-pulmonare, perforații repetate ale oaselor, rata de abcese intraabdominale, durata medie de spitalizare. Acestea au fost criterii secundare luate în studiu. În grupul de studiu abcese postoperatorii intraabdominale au fost depistate la 2 pacienți, dintre care unul a suportat relaparatomie, iar al doilea pacient a fost tratat conservator. Iar din grupul de studiu cu tratament standard au fost depistați 4 copii cu abcese postoperatorii intraabdominale, dintre care toți au suportat relaparatomii. Tot din acest grup 3 copii au suportat relaparatomii din cauza ocluziei intestinale aderențiale precoce .

O problemă majoră a fost utilizarea imunomodulatorilor în infecțiile acute bacteriene și virale. De regulă, nu sunt recomandate în procesele acute, deoarece pot agrava starea generală. De exemplu, dacă în infecția acută are loc activarea celulelor T-killer care provoacă distrugerii masive a țesuturilor infectate, atunci nu se recomandă administrarea preparatelor imunomodulatoare. Excepția fiind Polyoxidoniul. Din practica clinică este demonstrată eficacitatea și siguranța de administrare a acestuia și în infecțiile acute, îndeosebi la copiii cu simptome de deficit imun secundar. Aceasta se datorează acțiunii sale imunomodulatoare pronunțate, antioxidante și de detoxifiere [5,12,15].

Principiile de utilizare a imunomodulatorului Polyoxidoniu:

1. Preparatele imunomodulatorii se administrează concomitent cu antibioticele, antifungicele, sau agenți antivirali.
2. Oportun este administrarea imediată a preparatelor imunomodulatoare odată cu chimioterapia etiotropă.
3. Imunomodulatorii care acționează în veriga imunității fagocitare, pot fi administrați la copii cu dereglări a sistemului imun, precum și reieșind din gravitatea manifestărilor clinice.
4. Administrarea imunomodulatorilor este realizată în mod pozitiv în contextul monitorizării imunologice. Totodata evaluarea trebuie efectuată indiferent dacă este sau nu sursa identificată a dereglărilor în sistemul imunitar.
5. Imunomodulatorii pot fi utilizați și ca monoterapie după finisarea administrării preparatelor antibacteriene, în timpul reabilitării după infecția acută suportată.

Concluzii

1. Pentru reducerea morbidității la copiii cu infecție chirurgicală acută, există rezerve în selectarea tehnicilor chirurgicale, precum și în tratamentul conservator. Scăderea sarcinii bacteriene la nivel de statut imunobiologic compromis, poate modifica starea nefavorabilă a bolii. Tratamentul cu preparate imunostimulatoare, au redus recidivele, complicațiile.
2. În rezultatul studiului dat s-a constatat o ameliorare a stării generale a pacientului, fiind redusă necesitatea efectuării intervențiilor chirurgicale repetate, cât și micșorarea zilelor de aflare în staționar, cu un prognostic vital favorabil.
3. Rata mai mică de intervenții repetate demonstrează sanarea mai rapidă a focarului infecțios, la nivelul țesutului pulmonar, osos sau a peritoneului. Aceste date sunt confirmate și prin rezultatele investigațiilor biochimice speciale de laborator, precum și rezultatele investigațiilor microbiologice ale exudatului pleural, din țesutul osos sau peritoneal.
4. Considerăm că, în toate cazurile în care medicul prescrie preparate antimicrobiene în tratamentul proceselor infecțioase trebuie indicată și terapia imunomodulatoare, indiferent dacă au fost depistate dereglări în statutul imunologic al pacientului. În acest caz, asupra agentului patogen se aplică atacul "dublu": antibioticul reduce activitatea funcțională a microbului și imunomodulatorul crește activitatea funcțională a celulelor fagocitare, obținându-se astfel o eliminare mai eficientă a agentului patogen din organism. Polyoxidoniul este imunomodulatorul de elecție.

Bibliografie:

1. Dobrița V. P. ș.a. Imunomodulatorii moderni în practica clinică medicală. În: Indicații metodice pentru medici. Politehnica. 2001. 251 p.
2. Gudumac E., **Revenco I.** Infecția chirurgicală acută la copil. Aspecte etiopatogenice și tabloul clinic (revista literaturii). În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău. 2009. p.17-20.
3. Gudumac E., Andronic N., ș.a. Corelația dereglărilor microcirculatorii și hemotaxisul macrofagilor la copiii cu intoxicație endogenă. În: Deschideri științifice și culturale spre vest. Congresul XVIII. Chișinău, 1993, 72 p.
4. Gudumac E., Bernic J. Dismicrobismul intestinal în patologia chirurgicală a copilului. Opțiuni terapeutice. Recomandări metodice, Chișinău, 2000, 23 p.
5. Gudumac E.M., Babuci V. Boli chirurgicale ale copilului. Chișinău. 2004. 271 p.
6. Gudumac E.M., Babuci V., ș.a. Pneumoniile bacteriene distructive acute la
7. Gudumac E.M., V. Gudumac, A. Jalbă Infecția chirurgicală. În: Analele

științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari, vol. XIV. Chișinău, 2011, p. 69-71.

8. Lebedev V. Problemele patogenzei și terapiei dereglărilor ale sistemului imun, Chișinău. 2002. vol.1. p.6–35

9. Malașencova I.K., Didkovski N. A., Levco A.A. Rolul alegerii individuale ale preparatului imunocorector. În: Farmateca. 2004. p. 118–122.

10. Богомолов С. В., Жирова С. Н., Костинов М.П. Цитокиновый профиль и содержание антител у взрослых после введения сплит-вакцины против гриппа. В: Журн. микробиол. 2008. №5. 57-61 с.

11. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., **Ревенко И.М.** Современное состояние проблемы рекуррентных респираторных инфекций. В: VI научно-практической конференции „Актуальные вопросы респираторной медицины”: Москва. 2014. с.11-12.

12. Гудумак Е.М., **Ревенко И.М.** Иммунотропные препараты в комплексной терапии бактериальных деструктивных пневмоний у детей. В: XXI Российский Национальный Конгрес „Человек и лекарство”. Москва. 2014. с.32-33.

13. Гудумак Е., Радилов В., и соавт. Клиническое значение исследования системы иммунитета у детей с гнойными перитонитами. В: Акт. вопр. теоретич. и клинич. мед. Кишинёв, 1989, 240-245 с.

14. Полосин А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, 45-46 с.

15. Притуло Л.Ф. Клиническое использование комбинации хирургического лечения и специфической иммунотерапии у детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией на фоне грамнегативного септического процесса. В: Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т.9, №6. с.32-39.

16. Hadden J.W. Immunostimulants. In: Immunol Today. 1993, nr.14, p.275-280.

IMUNODEFICIENȚELE ÎN PATOLOGIA RINOSINUZALĂ A COPILULUI

Mihail Maniuc, Alexandru Didencu1, Lucian Danilov1, Polina Ababii1, Daniel Furculița1, Maria Bugan1

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

Introducere.

Patologia rinosinuzală la copii reprezintă o problemă de sănătate publică semnificativă, cu o prevalență de peste 10–15% în populația pediatrică.

Scopul studiului. Studiarea impactului imunodeficiențelor asupra evoluției rinosinuzitei cronice la copii.

Materiale și metode.

Sub supravegherea noastră s-au aflat 120 de pacienți cu vârste între 6 și 18 ani dintre care 80 de copii cu rinosinuzită cronică au constituit lotul de studiu, iar 40 de pacienți fără antecedente semnificative de infecții respiratorii repetate au format lotul martor. Pacienții au fost supuși examenului clinic general și otorinolaringologic (≥ 12 săptămâni de simptomatologie pentru stabilirea diagnosticului de rinosinuzită cronică), investigațiilor imagistice, funcționale și imunologice. Analizele imunologice au cuprins determinarea limfocitelor T și B (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) și dozarea serică a imunoglobulinelor IgA, IgG și IgM. Datele obținute au fost procesate prin testul χ^2 (chi-pătrat) și analiza testului t (Student) cu pragul de semnificație $p < 0,05$.

Rezultate.

Cercetările efectuate au determinat imunodeficiențe la 52,5% dintre pacienții cu rinosinuzite cronice în comparație cu 15,2% la copiii lotului martor. Am constatat modificări imunologice semnificative privitor la valorile imunoglobulinelor, întâi de toate a IgA- 38% la pacienții lotului de cercetare în comparație cu 5% la copiii lotului martor ce, fără îndoială, compromise bariera mucosală la acești pacienți. De asemenea, am stabilit deficit de IgM și IgG, în special subclasele IgG2 fapt contributiv la susceptibilitatea la infecții bacteriene recurente. La fel, am determinat dereglări ale profilului limfocitar în special CD3+, CD4+ deficitare la 25% și, respectiv, la 30% dintre pacienții lotului de cercetare cu diferențe statistic semnificative ($p < 0.05$) între loturi.

Concluzii.

1. Imunodeficiențele reprezintă un factor etiologic major în etiopatogenia rinosinuzitelor la copii.
2. Identificarea precoce a imunodeficiențelor permite abordarea personalizată în tratamentul (imunoterapie substitutivă, monitorizare multidisciplinară) rinosinuzitelor cronice ale copilului.

Cuvinte cheie. rinosinuzită, imunodeficiențe, imunoglobuline, limfocite.

MIELOMUL MULTIPLU – FENOMENE IMUNOLOGICE ÎN ETIOPATOGENII

Buruiană Gheorghe^{1, 2}, Chişlaru Leonid³

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”,

²Institutul Oncologic din Moldova,

³Academia de Ştiinţe din Moldova

Rezumat

Mielomul multiplu reprezintă aproximativ 1-1,8% din toate neoplazmele maligne, 3% din totalul tumorilor maligne osoase şi 10-15% din toate afecţiunile maligne hematologice. Afecţiunea este a doua cea mai frecventă neoplazie hematologică. La nivel mondial, ratele de incidenţă a mielomului multiplu variază semnificativ, cu cele mai mari rate observate în regiunile industrializate din Europa de Vest, America de Nord şi Australia (incidenţa standardizată după vârstă 4,6-5,8 cazuri la 100.000 locuitori) şi cele mai mici rate în regiunile din Africa şi Asia Centrală (0,4-0,9 cazuri la 100.000 locuitori).

Mielomul multiplu evoluează dintr-un stadiu pre-malign asimptomatic, numit gamapati monoclonală de semnificaţie nedeterminată, care progresează spre mielom multiplu indolent (asimptomatic) şi, ulterior, spre mielom multiplu activ (simptomatic). Prezentarea clinică precoce a mielomului multiplu cu numeroase simptome nespecifice contribuie la întârzierea diagnosticului într-o mare proporţie a pacienţilor comparativ cu alte boli maligne, fapt asociat cu un prognostic mai slab şi o boală mai avansată. Simptomele frecvente la prezentare sunt anemia de origine necunoscută (73%), durerea osoasă (51-58%), fatigabilitatea (32-59%), somnolenţa (36%), hipoestezia sau parestezia (33%), crampele musculare (31%), constipaţia (28%), edemul periferic (26%) şi insomnia (25%).

Conform datelor contemporane, diagnosticul mielomului multiplu trebuie bazat pe următoarele teste: 1) detectarea şi evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice şi/sau urinare; cuantificarea imunoglobulinelor (IgG, IgA şi IgM); caracteristicile lanţurilor grele şi uşoare de imunoglobuline; 2) evaluarea funcţiei medulare şi infiltratului plasmocitar; 3) evaluarea leziunilor osoase litice; 4) evaluarea biologică indicată în diferenţierea mielomului multiplu simptomatic şi asimptomatic: hemoleucogramă completă (hemoglobina, viteza de sedimentare a hematiilor) şi testele biochimice (proteina C reactivă, creatinina serică, calcemia, ureea şi electroliţii).

Cuvinte-cheie: mielom multiplu, etiologie, patogeneză, epidemiologie, clasificare, diagnostic, complicaţii

Introducere. Mielomul multiplu (MM) este un neoplasm cu celule limfoide B caracterizat prin proliferarea clonală a celulelor plasmactice, care produc imunoglobuline monoclonale în măduva osoasă. Infiltrarea oaselor cu celule plasmactice duce la osteoliză și deplasează echilibrul normal al formării osoase spre resorbția osoasă, provocând astfel leziuni ale scheletului. Alte complicații legate de MM includ hipercalcemie, insuficiență renală, anemie și infecții [1].

Deși pacienții cu MM au o speranță de viață moderată, maladia rămâne eterogenă și necesită adesea mai multe cure de chimioterapie pentru control durabil și supraviețuire pe termen lung [2]. În pofida ameliorării substanțiale a supraviețuirii globale, observată în MM în ultimele decenii, incidența maladii are o tendință de creștere la nivel mondial, reprezintă al doilea cel mai frecvent cancer hematologic, aproximativ 20% din decesele cauzate de bolile hematologice maligne și 2% din toate decesele cauzate de cancer [3, 4].

Incidența MM a crescut la nivel global cu 126% între anii 1990 și 2016, iar rata mortalității standardizate în funcție de vârstă a scăzut constant și reprezintă 1,1 decese la 100.000 de persoane. Datorită creșterii speranței de viață în populația generală și supraviețuirii pacienților cu MM, obținute prin implementarea tratamentelor contemporane eficiente, atât incidența, cât și prevalența acestei maladii este de așteptat să crească substanțial în următorii 20 de ani [4, 5].

În contextul celor expuse, acest articol rezumă cele mai recente date privind etiologia, patogenеза, epidemiologia, clasificarea, diagnosticul și complicațiile pacienților cu mielom multiplu. **Scopul** nostru este să propunem cea mai actualizată percepere a maladii pentru a oferi recomandări de prevenire, control și management al acestei afecțiuni.

Material și metode. Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a publicațiilor științifice de specialitate din bazele de date *PubMed*, *Hinari (Health Internet Work Access to Research Initiative)*, *SpringerLink*, *NCBI (National Center of Biotechnology Information)* și *Medline*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus datele contemporane despre etiologia, patogenеза, epidemiologia, clasificarea, diagnosticul și complicațiile pacienților cu MM după următoarele cuvinte cheie: „mielom multiplu”, folosit în diferite combinații cu cuvintele „etiologie”, „patofiziologie”, „epidemiologie”, „clasificare”, „diagnostic” și „complicații” pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2000-2024. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane privind etiologia, patogenеза, epidemiologia, clasificarea,

diagnosticul și complicațiile pacienților cu MM. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind etiologia, patogeneza, epidemiologia, clasificarea, diagnosticul și complicațiile pacienților cu MM.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare din bazele de date.

Rezultate. După procesarea informației, identificate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink*, *NCBI* și *Medline*, conform criteriilor de căutare, au fost găsite 246 de articole care abordează tematica privind etiologia, patogeneza, epidemiologia, clasificarea, diagnosticul și complicațiile pacienților cu MM. După analiza primară a titlurilor, 46 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea repetată a acestor surse în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 30 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 30 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date *HINARI* sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

Definiție. Mielomul multiplu sau plasmocitomul generalizat (maladia Rustizky-Kahler) este o boală malignă, caracterizează prin proliferarea clonală necontrolată a celulelor plasmatică din măduva osoasă cu secreția de imunoglobuline monoclonale, ducând la apariția focarelor tumorale multiple atât la nivelul scheletului, cât și în afara sistemului osos [6, 7, 8, 9].

Concomitent cu proliferarea celulelor plasmatică monoclonale în măduva osoasă, cunoscute și sub denumirea de celule mielomatoase, se constată și producerea unei imunoglobuline anormale sau proteinei monoclonale (proteina M). Paraproteinele sunt, de asemenea, denumite proteine

monoclonale datorită originii lor dintr-o clonă celulară și reprezintă imunoglobuline intacte nefuncționale sau lanțuri de imunoglobuline [6, 7, 8, 10].

Creșterea necontrolată a celulelor plasmatice aberante și acumularea proteinelor monoclonale au ca rezultat consecințe fiziopatologice – anemie, leziuni osoase, hipercalcemie, insuficiență renală, infecții recurente, fatigabilitate și durere. Datorită răspândirii acestei tumori plasmatice în măduva osoasă și numeroaselor localizări care apar de obicei simultan, maladia este denumită mielom multiplu [8].

Cazurile când celulele plasmatice clonale cresc în locuri anatomice îndepărtate de măduva osoasă sau contiguu de leziunile osoase, străpungând osul cortical, sunt denumite MM extramedular, care apare mai frecvent în stadiile mai avansate ale maladii [11].

Epidemiologie. Incidența MM este de aproximativ 1-1,8% din toate neoplasmele maligne, 3% din totalul tumorilor maligne osoase și 10-15% din toate afecțiunile maligne hematologice. MM este a doua cea mai frecventă neoplazie hematologică [1, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

MM este puțin mai frecvent la bărbați decât la femei și este de 2 ori mai frecvent la afro-americani în comparație cu caucazienii. În general, MM afectează pacienții după 40 de ani și crește concomitent cu vârsta, incidența maximă (90,0%) fiind la vârsta >50 de ani [1, 6, 8, 12, 13, 18]. La momentul diagnosticului MM, doar 35% dintre pacienții sunt mai tineri de 65 de ani, 30-40% au vârsta peste 75 de ani și doar 2% sunt mai tineri de 40 de ani [5, 12]. Valoarea mediană a vârstei pacienților cu MM la momentul diagnosticării în anul 2016 a fost de 72 de ani pentru bărbați și de 74 de ani pentru femei [7, 8, 14].

La nivel mondial, ratele de incidență a MM variază semnificativ, cu cele mai mari rate observate în regiunile industrializate din Europa de Vest, America de Nord și Australia (incidența standardizată după vârstă – 4,6-5,8 cazuri la 100.000 locuitori) și cele mai mici rate în regiunile din Africa și Asia Centrală (0,4-0,9 cazuri la 100.000 locuitori) [3, 17].

Grupurile etnice cu rădăcini afro-americane, nativi din Hawaii, femei hispanice, indieni americani din New Mexico, eschimoși sunt de 2-3 ori mai frecvent afectate de MM și la o vârstă mai fragedă decât caucazienii, grupurile de populație chineză și japoneză fiind mai rar afectate [3, 8, 19].

Rata de incidență globală a MM este de 2,1 la 100.000 de persoane pe an. Incidența MM în Europa variază în limitele 4,5-6,0 cazuri la 100.000 de persoane cu o vârstă medie la diagnostic de 70-72 de ani, iar mortalitatea este de 4,1 cazuri la 100.000 de persoane [9, 12, 20]. Estimările arată că aproximativ 588.161 de persoane din întreaga lume, 35.000 de cazuri noi în SUA și 27.500 de cazuri noi în Europa sunt diagnosticate cu MM anual [20,

21]. În Republica Moldova morbiditatea prin MM este 0,6 cazuri la 100.000 de locuitori, cu o tendință de creștere în ultimii ani [16].

Rata de supraviețuire relativă la 5 ani în perioada 2015-2019 a fost de 49-52% pentru ambele sexe și, prin urmare, poate fi clasificată ca fiind nefavorabilă [8].

Conform estimărilor savanților, datorită speranței de viață mai lungi în populația generală și supraviețuirii îmbunătățite a pacienților cu MM, obținute prin implementarea tratamentelor contemporane eficiente, atât incidența, cât și prevalența acestei maladii a crescut și va crește substanțial în viitor [4, 5, 21]. Astfel, la nivel mondial în perioada 1990-2016, incidența MM a crescut cu 126%, iar rata de decese cu 94% [21].

Etiologia. MM este insuficient studiată. Împreună cu radiațiile ionizante, pesticidele, benzolul, obezitatea și infecția cronică au fost postulate ca factori favorizanți pentru apariția MM [14].

Patogeneza MM este complexă și nu este pe deplin elucidată. Se consideră că MM provine din proliferarea premalignă asimptomatică a celulelor plasmatiche monoclonale care sunt derivate din celulele B post-germinale. Cercetările recente au arătat că modificările genetice și de micromediu în mai multe etape duc la transformarea acestor celule în stadiu malign. La majoritatea pacienților MM evoluează cel mai frecvent dintr-un stadiu pre-malign asimptomatic, numit gamapati monoclonală de semnificație nedeterminată (GMSN), care progresează spre MM indolent (asimptomatic) și, ulterior, spre MM activ (simptomatic). GMSN este diagnosticată, de obicei întâmplător la 3-5% dintre persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. Maladia progresează spre MM cu o rată anuală de 1% [6, 7, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 22, 23]. O altă fază de tranziție la MM simptomatic este MM asimptomatic, care, similar cu GMSN, este caracterizat prin absența leziunilor de organ. MM asimptomatic predomină în circa 0,5% din populația generală cu vârsta de 40 de ani sau mai mult și progresează la MM simptomatic într-o rată anuală de aproximativ 10% în primii 5 ani după diagnostic, 3% în următorii 5 ani și 1,5% ulterior [6, 12, 13, 14, 15, 19, 22, 23].

Mutația are loc la nivelul celulei predecesoare limfocitelor B, care se diferențiază până la stadiul de plasmocit și secretă imunoglobulina monoclonală [16]. Celulele plasmatiche maligne se răspândesc în măduva osoasă. Ca și la persoanele sănătoase, aceste celule plasmatiche se formează inițial ca limfocite B în măduva osoasă și apoi intră în sistemul limfatic, unde se multiplică după contactul cu antigenul. Plasmocitele diferențiate produc anticorpi specifici antigenului pentru apărarea imunitară. Dacă această celulă plasmatică se transformă într-o celulă malignă, nu doar se multiplică atâta timp cât funcția sa este necesară pentru apărarea bolii, dar își pierde capacitatea de apoptoză și se răspândește în măduva osoasă. Rezultatul este o clonă de celule plasmatiche fără funcție imunitară[8].

Comparativ cu persoanele sănătoase, proporția plasmocitelor din măduva osoasă a pacienților cu MM nu este mai mică de 5%, dar depășește de obicei 10% [8].

Spre deosebire de alte neoplazii hematologice, dar similar cu tumorile solide, genomul plasmocitelor afectate se caracterizează prin aberații cromozomiale structurale și numerice și mutații ale supresorilor tumorali cunoscuți și ale proto-oncogenilor. Hibridizarea fluorescentă *in situ* a măduvei osoase a constatat că aproximativ 40% din cazurile de MM sunt caracterizate prin prezența trisomiilor în celulele plasmactice neoplazice, în timp ce majoritatea au o translocare care implică locusul cu lanț greu de imunoglobulină (IgH) pe cromozomul 14q32. Anomaliile genetice recurente [deleție (17p), t(4;14), t(14;16) și t(14;20)] sunt în mare parte asociate cu risc sporit și un rezultat mai slab la pacienții cu MM [7, 8, 17, 18, 22, 23]. De o importanță deosebită este locusul q32 al genei cromozomului 14, care este translocat la aproape jumătate din toți pacienții cu MM [8].

Simptomatologie. MM este o boală foarte eterogenă. La pacienții asimptomatici, MM poate fi identificat prin anomalii de laborator – hipercalcemie, anemie sau proteinurie [19].

Aspectul clinic al MM este caracterizat de o gamă largă de manifestări care apar ca urmare a creșterii formării și depunerii de imunoglobuline, a suprimării hematopoiezei normale și a resorbției osoase. MM este, de obicei, suspectat întâmplător datorită unei rate crescute de sedimentare a celulelor sangvine sau a unei imagini patologice de electroforeză a proteinelor serice (M-peak)[7,8].

Simptomele inițiale ale MM sunt nespecifice și pot suspecta o serie de alte afecțiuni. În cazul MM simptomatic avansat, care apare din ce în ce mai rar datorită posibilităților mai bune de diagnosticare inițială, apare adesea triada Kahler – fragilitate anormală a oaselor dureroase, cașexie și proteinurie (Bence-Jones). Durerile osoase sunt un simptom inițial constant la 70-80% dintre pacienți, care prin intensitatea lor fac ca pacientul să se adreseze medicului. Durerea osoasă se poate manifesta ca o zonă de durere persistentă sau dureri osoase migratoare, adesea în regiunea lombară și pelvis, poate avea un debut brusc atunci când este asociată cu o fractură patologică și este adesea precipitată de mișcare. Viteza de evoluție a maladiei variază de la individ la individ de la câteva săptămâni, luni sau chiar mai mulți ani [8, 19, 23, 24].

MM este o boală dificil de identificat, în special în stadiile incipiente. Prezentarea clinică precoce a maladiei cu numeroase simptome nespecifice contribuie la întârzierea diagnosticului într-o mare proporție a pacienților comparativ cu alte boli maligne, fapt asociat cu un prognostic mai slab și o maladie mai avansată. Simptomele frecvente la prezentare sunt anemia de origine necunoscută (73%), durerea osoasă (51-58%), fatigabilitatea (32-59%), somnolența (36%), hipoestezia sau parestezia (33%), crampele musculare

(31%), constipația (28%), edemul periferic (26%) și insomnia (25%). Alte simptome generale (reducerea performanței, slăbiciune, inapetență, deshidratare sau sete, scădere inexplicabilă în greutate, cefalee, depresie, transpirații nocturne și febră ușoară) au fost raportate de mai puțin de 20% dintre pacienți [2, 6, 7, 8, 10, 23, 24, 25]. Anemia este cauzată de modificările măduvei spinării provocate de celulele mielomului și infecțiile bacteriene recurente. Osteoliza sau osteoporoza sunt detectabile la 80% dintre pacienți la momentul diagnosticului MM [8, 19, 24]. Circa 40% dintre pacienți prezintă fracturi patologice în primul an de la diagnosticare și la peste 60% se dezvoltă o fractură în cursul bolii din cauza multiplelor perturbări ale metabolismului osului normal, induse de MM prin dereglarea procesului normal de remodelare osoasă cu implicarea osteoclastelor, osteoblastelor, osteocitelor, matricei osoase și celulelor imune [2, 24]. În MM avansat, hipercalcemia (18-30%) se caracterizează prin resorbție osoasă masivă, boala renală apare cu frecvență crescândă în 20-50% din cazuri, în funcție de durata bolii [7, 8, 24]. Prezentările clinice mai puțin frecvente includ hemoragie cauzată de disfuncția trombocitelor sau anomalii de coagulare și hipervâscozitate datorate unui nivel foarte ridicat de proteină M. Ocazional, MM se poate prezenta ca o urgență medicală din cauza compresiei măduvei spinării de către un plasmocitom extradural sau de o fractură de compresie vertebrală [10].

Așadar, prezentarea clinică a MM poate include [22, 23, 24, 26]:

- Boala osoasă (90% pacienți): dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoliză (rar osteoscleroză), plasmocitoame.
- Anemie (70-75% pacienți): paloare, fatigabilitate.
- Insuficiență renală – creatinina >2mg/dL (20-50% pacienți la diagnostic): afectare tubulară (nefropatia mielomatoasă cu depozite de cilindri formați în principal din lanțuri monoclonale ușoare precipitate – proteina Bence-Jones).
- Hipercalcemie – ≥ 11 mg/dL (10-15% pacienți): astenie fizică, fatigabilitate, polidipsie, poliurie, litiază renală, constipație, anorexie, greață, vomă, confuzie, stupoare sau comă.
- Afectarea neurologică (10-20% pacienți): compresia medulară, compresia rădăcinii nervilor, neuropatia periferică, plasmocitomul intracranian.
- Infecții bacteriene recurente și persistente sau fungice (85%).
- Hipervâscozitate: hemoragie (îndeosebi oro-nazală), purpură, scăderea acuității vizuale, retinopatie, simptome neurologice, dispnee, dispnee cu insuficiență cardiacă congestivă.

Clasificare și factorii de risc. MM este clasificat în stadii utilizând diferite sisteme (Durie-Salmon, Sistemul Internațional de Stadializare, Sistemul Internațional de Stadializare actualizat) pentru a prezice supraviețuirea și pentru a ghida deciziile de tratament [8]. Clasificarea conform Durie-Salmon, elaborată în 1975 (tabel), a fost utilizată în numeroase studii terapeutice din

întreaga lume datorită ușurinței cu care poate fi aplicată în practica zilnică. Principiul de bază al clasificării Durie-Salmon este estimarea masei tumorale cu ajutorul corelării

Tabel. Sistemele de clasificare a mielomului multiplu

Stadiu	Criterii Durie-Salmon (1975)	Criterii ISS (2005)	Criterii R-ISS (2015)
I	Toate criteriile: • hemoglobina >10 g/dL • calcemia normală sau ≤2 mg/dL • radiologic: structură osoasă normală sau plasmocitom solitar, fără leziuni osoase litice generalizate • component M scăzut: - IgG <5 g/dL - IgA <3 g/dL - proteina Bence Jones în urină <4 g/24 h	• beta-2-microglobulina ≤3,5 mg/L • albumina serică ≥3,5 g/dL	ISS + risc citogenetic standard + lactatdehidrogenaza (LDH) normală
II	Fără criterii pentru stadiul I sau III	Fără criterii pentru stadiul I sau III • beta-2-microglobulina 3,5-5,5 mg/L, indiferent de valoarea albuminei	Fără criterii pentru stadiul I sau III
III	Unul sau mai multe dintre următoarele criterii: • hemoglobina <8,5 g/dL • calcemia >12 mg/dL • radiologic: leziuni osoase litice avansate • component M crescut: - IgG >7 g/dL - IgA >5 g/dL - proteina Bence Jones în urină >12 g/24 h	• beta-2-microglobulina ≥5,5 mg/L	ISS III + risc citogenetic înalt: del(17p), t(4;14) or t(14;16) sau LDH crescută
Subclasificare: A. Funcție renală normală (creatinina serică <2 mg/dL) B. Funcție renală anormală (creatinina serică ≥2mg/dL)			

acesteia cu valoarea hemoglobinei, concentrația de calciu seric, numărul de osteolize sau gradul de osteoporoză secundară, concentrația de proteină M din ser și excreția lanțurilor ușoare în colecția de urină de 24 de ore. Se face o distincție între stadiile I, II și III. În plus, gradul de insuficiență renală se măsoară cu ajutorul valorii creatininei din ser și este etichetat ca stadiul B în cazul unei funcții renale reduse. Stadiile A și B sunt clasificate independent de stadiile I-III. În consecință, etapa se corelează cu masa tumorală estimată împreună cu simptomele clinice, iar semnificația prognostică a constatărilor pentru pacientul individual (variabilitatea biologică a maladiei) este însă limitată. De asemenea, unul dintre elementele importante ale acestui sistem este numărul de leziuni litice observate la examinarea scheletică, care este dependent de operator. Din aceste considerente, această clasificare a fost înlocuită din ce în ce mai mult cu clasificările ISS (2005) și R-ISS (2015) [7, 8, 14, 15, 18].

Clasificarea ISS, publicată în 2005, este superioară sistemului Durie-Salmon în ceea ce privește aplicarea ușoară în practica clinică, valoarea prognostică pentru supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresarea maladiei. În plus, este utilizată și pentru a evalua indicația pentru tratament. Clasificarea diferențiază între MM persistent și cel simptomatic pe baza dovezilor de afectare a organelor terminale. În acest scop, se determină criteriile CRAB: hipercalcemie ($\geq 11,5$ mg/dL sau $> 2,75$ mmol/L), insuficiență renală (creatinina serică > 2 mg/dL sau > 177 μ mol/L sau *clearance*-ul creatininei < 40 ml/min), anemie (normocromă, normocitară, scăderea Hb cu > 2 g/dL față de normal sau < 10 g/dL), leziuni osoase active (osteolize, osteopenie severă sau fracturi patologice pe radiografia, TC sau PET-CT a scheletului) [2, 7, 8, 12, 14, 15, 16, 26].

Dezvoltarea noilor opțiuni imagistice pentru diagnosticarea MM a contribuit la introducerea unei noi clasificări stadiale – clasificarea Durie-Salmon-PLUS, care se bazează pe existența leziunilor focale sau a modificărilor difuze în baza examinărilor imagistice contemporane (TC, IRM și PET-TC) [8, 17, 26]. Sistemul de stadializare Durie-Salmon PLUS, elaborat în 2006, asimilează metodele imagistice într-o stadializare anatomică și funcțională nouă a MM. Cu utilizarea IRM, scanării PET pentru întregul corp și TC a întregului corp, combinată cu PET, sistemul de stadializare anatomică și funcțională Durie-Somon a fost îmbunătățit. Acest sistem poate oferi o clasificare mai bună a bolii precoc, cât și identificarea mai clară a bolii în stadiile II și III. Clasificarea poate diferenția între impactul încărcăturii tumorale (masa celulară a mielomului) și alți factori prognostici [17, 26].

În 2015, clasificarea R-ISS, un nou algoritm de stratificare a riscului la pacienții cu MM cu o putere de prognostic îmbunătățită, combină elemente de sarcină tumorală (ISS) și biologia bolii (prezența unor anomalii citogenetice cu risc ridicat sau nivel crescut de LGH) pentru a crea un indice de prognostic

unificat care susține îngrijirea clinică a pacienților, precum și compararea datelor din studiile clinice. Trei anomalii genetice recurente [translocațiile IgH t(4;14) și t(14;16) și deleția 17p]), determinate prin hibridizare fluorescență *in situ*, identifică maladia cu risc ridicat și sunt în mare parte asociate cu un rezultat mai slab [8, 10, 12, 13, 15, 17, 18].

Diagnostic. MM poate fi asimptomatic la aproximativ 30% dintre pacienți, deci prezența maladiei este identificată doar după examinări medicale de rutină. MM implică adesea un diagnostic și tratament mult întârziate, deoarece simptomele tind să fie nespecifice și să evolueze lent. O trăsătură caracteristică a diagnosticului de MM este faptul că nicio constatare nu este suficientă pentru un diagnostic fiabil. În schimb, trebuie îndeplinite cel puțin două dintre criteriile Ossermann: detectarea a peste 10% de plasmocite parțial „atipice” ale măduvei osoase și/sau a unei proteine monoclonale (M) în ser (≥ 30 g/L) și/sau în urină și dovada afectării organelor terminale (CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase litice). Proteina M reprezintă un „marker tumoral” serologic util în diagnostic și monitorizare. Hematopoieza este examinată cu ajutorul hemogramei, care verifică prezența anemiei sau a trombocitopeniei [7,8,12,13, 18, 20, 27].

Pentru diagnosticarea MM, în cadrul diagnosticului de bază, pe lângă istoricul medical detaliat și examinarea fizică în conformitate cu recomandările ghidurilor actuale, se determină calitativ și cantitativ imunoglobulinele din ser și urină și se măsoară beta-2-microglobulina, albumina, proteina C reactivă și diverse citokine în ser. Măsurile de diagnostic deosebit de importante sunt electroforeza serică pentru detectarea imunoglobulinei monoclonale cu imunofixare ulterioară pentru o descriere mai detaliată, determinarea LDH și vitezei de sedimentare a eritrocitelor. În plus, față de determinarea proteinei M din ser, este importantă și determinarea proteinei M din urina colectată 24 de ore. Combinarea studiilor serice cu studii de urină dezvăluie proteină M la 97-98% dintre pacienții cu MM [4, 7, 8, 9].

Procedurile de imagistică – radiografia cu raze X, TC și IRM sunt utilizate pentru diagnosticul MM. Radiografia convențională a sistemului osos rămâne standardul de identificare a leziunilor osoase legate de mielom, îndeosebi în regiunile cu resurse locale reduse. Din motive de sensibilitate, examinarea osoasă radiografică convențională a întregului corp (așa-numita schema Paris) a fost în mare parte abandonată în favoarea TC în doză mică pentru întregul corp. TC are o rată de detecție cu 4-33% mai mare pentru a leziunilor litice în comparație cu radiografia convențională. IRM este recomandată la pacienții cu rezultate normale la radiografia convențională și la toți pacienții cu radiografii care sugerează prezența plasmocitomului solitar al osului. TC și IRM sunt tehnici de elecție pentru identificarea bolii osoase litice, îndeosebi a compresiei suspectate a măduvei spinării și trebuie efectuate pentru managementul clinic de urgență [2,7,8,9,23,26,27].

Baza diagnosticului este biopsia și aspiratul de măduvă osoasă din creasta iliacă (medulograma). Materialul obținut din biopsie este examinat histologic, iar aspiratul citologic și citogenetic pentru evaluarea prognosticului, hematopoezei și remodelării osoase [7, 8, 9].

Detectarea plasmocitelor clonale în măduva osoasă și electroforeza proteică pentru determinarea proteinei M sunt examenele oncologice decisive pentru diagnosticul și clasificarea MM. Examenul permite concluzii citomorfologice și histopatologice despre gradul de infiltrare a celulelor de mielom plasmatic – o proporție de celule plasmactice >10% în histologia măduvei osoase este dovada MM. Este important de menționat, că actualmente sunt tot mai frecvent disponibile noi metode de diagnostic molecular a maladiei [7, 9].

În 2014, Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (*International Myeloma Working Group*) a actualizat criteriile pentru diagnosticul MM și tulburărilor aferente pentru a adăuga trei biomarkeri specifici ai malignității care pot fi utilizați pentru a diagnostica maladia la pacienții care nu aveau caracteristici CRAB. Diagnosticul necesită 10% plasmocite clonale în măduva osoasă sau plasmocitomul osos sau extramedular, confirmat prin biopsie, și oricare dintre următoarele criterii care definesc mielomul:

- Dovezi de afectare a organelor terminale (criteriile CRAB: hipercalcemie ($>0,25$ mmol/L sau >1 mg/dL), insuficiență renală, anemie (valoarea hemoglobinei >20 g/L sub limita inferioară a normalului sau valoarea hemoglobinei <100 g/L sau leziuni osoase litice). Insuficiența renală poate fi definită nu numai de creatinina >2 mg/dL dar și prin *clearance*-ul creatininei <40 ml/min. Mai mult, pot fi și leziuni litice definite prin TC și nu numai prin radiografie convențională.
- Orice biomarkeri de malignitate (criteriile SLiM-CRAB):
 - 60% plasmocite clonale în măduva osoasă
 - raportul lanțurilor ușoare libere în ser implicate/neimplicate ≥ 100 (cu condiția ca nivelul lanțurilor ușoare libere implicate să fie ≥ 100 mg/L)
 - >1 leziune focală la IRM sau PET-TC (fiecare leziune focală cu dimensiunea ≥ 5 mm).

În plus, definiția a fost revizuită pentru a permite TC și PET-TC în diagnosticarea leziunilor osoase la pacienții cu MM. Aceste modificări permit diagnosticarea și inițierea unei terapii eficiente timpurii pentru a preveni dezvoltarea leziunilor organelor la pacienții care prezintă cel mai mare risc [2, 6, 7, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 27, 28].

Criteriile actualizate reprezintă o schimbare de paradigmă, deoarece permit diagnosticarea precoce a pacienților asimptomatici cu risc mai mare de

progresare și facilitarea intervenției timpurii până la afectarea organelor terminale, conducând la ameliorarea rezultatelor [13, 22].

Așadar, conform datelor contemporane, diagnosticul MM trebuie bazat pe următoarele teste:

1. Detectarea și evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice și/sau urinare (concentrat de colectare a urinei 24 ore); cuantificarea imunoglobulinelor (IgG, IgA și IgM); caracteristicile lanțurilor grele și ușoare prin imunofixare; determinarea lanțurilor ușoare libere serice pentru monitorizarea MM non-secretor.
2. Evaluarea funcției medulare și infiltratului plasmocitar. Aspirația sau biopsiile sunt opțiunile standard în detectarea cantitativă și/sau calitativă a celulelor plasmactice din măduva osoasă. Mai mult, eșantionul din măduva osoasă trebuie utilizat pentru studii de hibridizare fluorescentă *in situ* a celulelor plasmactice.
3. Evaluarea leziunilor osoase litice. TC cu doză mică pentru întregul corp este noul standard pentru diagnosticul bolii litice. Radiografia întregului corp este recomandată în cazul în care TC nu este disponibilă. IRM aduce detalii importante și este recomandată dacă se suspectează compresia măduvei spinării. PET-TC poate fi utilizată pentru evaluarea leziunilor osoase, în funcție de disponibilitate și resurse.
4. Evaluarea biologică indicată în diferențierea MM simptomatic și asimptomatic: hemoleucogramă completă (hemoglobina, VSH) și testele biochimice (proteina C reactivă, creatinina serică, calcemia, ureea și electrolitii (clasificarea CRAB) [7, 10, 12, 15, 22, 23].

În general, evaluarea diagnostică a MM cuprinde anamneza detaliată și examenul fizic, diverse teste de laborator, inclusiv analiza unei probe de urină de 24 de ore, a unei biopsii de măduvă osoasă și radiografia scheletului. Datorită naturii adesea nespecifice a simptomelor, MM trebuie luat în considerare la pacientul în vârstă care se prezintă cu dureri osoase, anemie inexplicabilă, hipercalcemie sau dereglări renale, pentru care nu există o cauză clară [10, 14].

Diagnostic diferențial. În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății, MM se diferențiază de următoarele boli ale celulelor plasmactice: GMSN, plasmocitom solitar al osului, amiloidoză sistemică cu lanț ușor, sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, boli ale celulelor plasmactice monoclonale și modificări ale pielii), cancerul primar sau metastatic, leziunile osoase benigne, fractura de compresie osteoporotică și alte afecțiuni osoase [14, 19, 22, 24].

Complicații. Pacienții cu MM dezvoltă frecvent complicații care sunt motiv de mortalitate timpurie, îndeosebi în decurs de 60 de zile de la diagnostic. Complicațiile acute precum sindromul de hipervâscozitate, hipercalcemia, compresia măduvei spinării, infecții precoce, leziuni osoase,

insuficiența renală, complicații neurologice și anemia pot pune viața în pericol. Cele mai frecvente contribuții sunt infecția bacteriană (50%) și insuficiența renală (28%) [25, 28, 29, 30].

Concluzii

1. Mielomul multiplu reprezintă circa 1,0-1,8% din toate neoplasmele maligne, 3% din totalul tumorilor maligne osoase și 10-15% din toate afecțiunile maligne hematologice. Afecțiunea este a doua cea mai frecventă neoplazie hematologică.
2. Rata de incidență globală a mielomului multiplu este de 2,1 cazuri la 100.000 de persoane pe an. Incidenta maladiei în Europa variază în limitele 4,5-6,0 cazuri la 100.000 de persoane cu o vârstă medie la diagnostic de 70-72 de ani, iar mortalitatea este de 4,1 cazuri la 100.000 de persoane. Cele mai mici rate de incidență a mielomului multiplu au fost constatate în regiunile din Africa și Asia Centrală (0,4-0,9 cazuri la 100.000 locuitori). În Republica Moldova morbiditatea prin mielomul multiplu este 0,6 cazuri la 100.000 de locuitori, cu o tendință de creștere în ultimii ani.
3. La majoritatea pacienților mielomul multiplu evoluează cel mai frecvent dintr-un stadiu pre-malign asimptomatic, numit gamapati monoclonală de semnificație nedeterminată, care progresează spre mielom multiplu indolent (asimptomatic) și, ulterior, spre mielom multiplu activ (simptomatic). Gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată progresează spre mielom multiplu cu o rată anuală de 1%, iar mielomul multiplu asimptomatic – cu o rată anuală de aproximativ 10%.
4. Prezentarea clinică precoce a mielomului multiplu cu numeroase simptome nespecifice contribuie la întârzierea diagnosticului într-o mare proporție a pacienților comparativ cu alte boli maligne, fapt asociat cu un prognostic mai slab și o boală mai avansată. Simptomele frecvente la prezentare sunt anemia de origine necunoscută (73%), durerea osoasă (51-58%), fatigabilitatea (32-59%), somnolența (36%), hipoestezia sau parestezia (33%), crampele musculare (31%), constipația (28%), edemul periferic (26%) și insomnia (25%).
5. Conform datelor contemporane, diagnosticul mielomului multiplu trebuie bazat pe următoarele teste: 1) detectarea și evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice și/sau urinare; cuantificarea imunoglobulinelor (IgG, IgA și IgM); caracteristicile lanțurilor grele și ușoare; 2) evaluarea funcției medulare și infiltratului plasmocitar; 3) evaluarea leziunilor osoase litice; 4) evaluarea biologică indicată pentru diferențierea mielomului multiplu simptomatic și asimptomatic: hemoleucogramă completă (hemoglobina, viteza de sedimentare a hematiilor) și testele biochimice (proteina C reactivă, creatinina serică, calcemia, ureea și electroliții).

Bibliografie

1. Evangelisti G, Pesce E, Gala R, Bandiera S, Tedesco G, Barbanti Brodano I et al. Surgical Management of Multiple Myeloma and Plasmocytoma of the Spine. *Int J Spine Res.* 2020; 2(1): 054-059.
2. Monteith B, Sandhu I, Lee A. Management of Multiple Myeloma: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol.* 2023; 30(5): 4382-4401.
3. Tang C, Hou H, Huang K, Qiu H, Liu Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan. *Ann Hematol.* 2020; 99(2): 321-330.
4. Kaweme N, Changwe G, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 612696.
5. Möller MD, Gengenbach L, Graziani G, Greil C, Wäsch R, Engelhardt M. Geriatric assessments and frailty scores in multiple myeloma patients: a needed tool for individualized treatment? *Curr Opin Oncol.* 2021; 33(6): 648-657.
6. Guedes A, Becker R, Teixeira L. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2023; 58(3): 361-367.
7. Kehrner M, Koob S, Strauss A, Wirtz D, Schmolders J. Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy. *Z Orthop Unfall.* 2017; 155(5): 575-586.
8. Fischer JK. Evaluarea calității vieții pacienților cu mielom multiplu cu ajutorul chestionarelor EORTC standardizate. Würzburg, 2022. 251 p.
9. Osterhoff G, Kreinest M, Kuhnt T, Pohlenz C, Müller-Broich J, Röllig C et al. Management of Pathological Thoracolumbar Vertebral Fractures in Patients With Multiple Myeloma: Multidisciplinary Recommendations. *Global Spine J.* 2023; 13(1_suppl): 85S-93S.
10. Fazel F, Bassa F. An approach to the diagnosis and management of multiple myeloma. *S. Afr. Med. J. [online].* 2019; 109(10): 723-727.
11. Pinto V, Bergantim R, Caires H, Seca H, Guimarães J, Vasconcelos M. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers (Basel).* 2020; 12(2): 407.
12. Charliński G, Jurczyszyn A. Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management. *NOWOTWORY J Oncol.* 2020; 70: 173-183.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024; 99(9): 1802-1824.
14. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 470-476.

15. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi133-137.
16. Mielomul multiplu. Protocol clinic național. PCN – 190. Chișinău, 2019. 32 p.
17. Gentile M, Recchia A, Mazzone C, Lucia E, Vigna E, Morabito F. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2013; 13(suppl 1): S1-S22.
18. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020; 95(5): 548-567.
19. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(6): 373-383.
20. Mortensen G, Salomo M. Quality of Life in Patients with Multiple Myeloma: A Qualitative Study. *J Cancer Sci Ther.* 2016; 8(12): 289-293.
21. Wang T, Lu Q, Tang L. Assessment tools for patient-reported outcomes in multiple myeloma. *Support Care Cancer.* 2023; 31(7): 431.
22. Rajkumar S, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(1): 101-119.
23. Bergstrom D, Kotb R, Louzada M, Sutherland H, Tavoularis S, Venner C et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020; 20(7): e352-e367.
24. Dispenzieri A, Kyle R. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18(4): 553-568.
25. Seesaghur A, Petruski-Ivleva N, Banks V, Wang J, Abbasi A, Neasham D et al. Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: a population-based cohort study in primary care. *BMJ Open.* 2021; 11(10): e052759.
26. Miceli T, Colson K, Faiman B, Miller K, Tariman J. Maintaining bone health in patients with multiple myeloma: survivorship care plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs.* 2011; 15 Suppl(0): 9-23.
27. Lasocki A, Gaillard F, Harrison S. Multiple myeloma of the spine. *Neuroradiol J.* 2017; 30(3): 259-268.
28. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e418-423.
29. Stankovikj S, Martinova K. Acute complications in multiple myeloma. *Sanamed.* 2017; 12(2): 115-120.
30. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015; 100(10): 1254-1266.

LIMFOMUL ÎN CONTEXT DE IMUNODEFICIENȚĂ PEDIATRICĂ: GHIDAJ DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ TERAPEUTICĂ

Alina Dănilă^{1, 2}, Jana Bernic^{1, 2}, Igor Ambros^{1, 2}, Valeria Dănilă¹

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”

Rezumat. Limfoamele reprezintă una dintre principalele neoplazii pediatrice, iar imunodeficiența – primară sau secundară – constituie un factor de risc major pentru dezvoltarea lor. Deficitul imun reduce supravegherea imunologică, facilitează persistența infecțiilor oncogene (ex. EBV) și determină instabilitate genomică, crescând predispoziția la transformare malignă a celulelor limfoide. Lucrarea prezintă o sinteză a datelor recente din literatură (ghiduri internaționale, studii de cohortă, meta-analize) privind epidemiologia, mecanismele fiziopatologice și tabloul clinic al limfoamelor la copii imunodeficienți. Sunt analizate implicațiile diagnostice și terapeutice, cu accent pe adaptarea protocoalelor chimioterapice și pe necesitatea profilaxiei infecțioase. Este inclusă prezentarea detaliată a unui caz clinic al unui copil de 7 ani cu infecții respiratorii recurente, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și deficit imun documentat prin imunofenotipare, investigat imagistic și paraclinic până la indicația de biopsie ganglionară.

Datele epidemiologice confirmă o incidență de 8–10 ori mai mare a limfoamelor la copiii cu imunodeficiență față de populația generală, cu predominanța limfoamelor non-Hodgkin de tip agresiv B. Cazul clinic a evidențiat provocările diagnostice în diferențierea proceselor infecțioase de proliferările limfoproliferative maligne.

Diagnosticul precoce și abordarea multidisciplinară (hematolog, imunolog, chirurg pediatru, oncolog) sunt esențiale pentru prognostic. Managementul trebuie să includă imunoterapie (rituximab la limfoame B), substituție cu imunoglobuline, profilaxie antiinfecțioasă și, la nevoie, transplant de celule stem hematopoietice. Monitorizarea dinamică și investigarea imunologică sistematică a copiilor cu infecții recurente sau adenopatii persistente permit detectarea precoce a limfoamelor în context de imunodeficiență.

Abstract. Lymphomas are among the most common pediatric malignancies, and immunodeficiency -whether primary or secondary - represents a major risk factor for their development. Immune deficiency compromises immune surveillance, facilitates persistence of oncogenic infections (e.g., EBV), and induces genomic instability, thereby increasing the propensity for malignant transformation of lymphoid cells. This article provides a synthesis of recent literature (international guidelines, cohort studies, meta-analyses) addressing the epidemiology, pathophysiology, and clinical spectrum

of lymphomas in immunodeficient children. Diagnostic and therapeutic implications are discussed, with emphasis on adapting chemotherapy protocols and ensuring appropriate infection prophylaxis. A detailed case report is presented, describing a 7-year-old boy with recurrent respiratory infections, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and an immunophenotypically confirmed B-cell deficiency, extensively investigated by imaging and laboratory studies until lymph node biopsy was indicated.

Epidemiological data confirm an 8- to 10-fold higher incidence of lymphomas in immunodeficient children compared to the general population, with a predominance of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas. The case report illustrates the diagnostic challenges in differentiating infectious processes from malignant lymphoproliferative disorders.

Early diagnosis and multidisciplinary management (hematology, immunology, pediatric surgery, oncology) are crucial for improving prognosis. Treatment should integrate immunotherapy (rituximab for B-cell lymphomas), immunoglobulin replacement, infection prophylaxis, and, when required, hematopoietic stem cell transplantation. Dynamic monitoring and systematic immunological assessment of children with recurrent infections or persistent lymphadenopathy enable early detection of lymphomas in the context of immunodeficiency.

Introducere. Limfoamele – tumori maligne ce își au originea în sistemul limfatic – reprezintă una dintre principalele categorii de neoplazii la copil (după leucemii și tumori ale sistemului nervos central). În pediatrie, limfoamele includ două entități majore: **limfomul Hodgkin (LH)** și **limfoamele non-Hodgkin (LNH)**, fiecare cu particularități clinice și biologice. Factorii etiologici ai limfoamelor sunt multipli, incluzând predispoziții genetice, expunerea la agenți infecțioși (ex. virusul Epstein-Barr, implicat în patogenizarea unor limfoame) și factori de mediu. Dintre acești factori, **statusul imun al gazdei** joacă un rol fundamental: un sistem imun intact are capacitatea de a suprima emergența celulelor maligne prin mecanisme de supraveghere imunologică (conceptul de *imunovigilență*), în timp ce o **imunodeficiență** – fie ea moștenită sau dobândită – poate compromite această supraveghere, crescând riscul de cancer[5].

Imunodeficiența se definește ca o insuficiență a unuia sau mai multor componente ale sistemului imun, manifestată prin susceptibilitate crescută la infecții, dar și prin fenomene de autoimunitate sau predispoziție la neoplazii. Imunodeficiențele pot fi: **primare (ereditare)** – denumite și erori înnăscute ale imunității (Inborn Errors of Immunity, IEI) sau IDP (imunodeficiențe primare), cauzate de mutații genetice ce afectează dezvoltarea sau funcția celulelor imune; sau **secundare** – dobândite în cursul vieții, prin boli sau intervenții care slăbesc sistemul imun (ex. infecția HIV, tratamente imunosupresoare,

malnutriție severă, splenectomie etc.). Conform registrului International Union of Immunological Societies (IUIS), numărul IDP cunoscute depășește 400, cu o incidență combinată de ~1:4.000 nou-născuți[23][24] (dacă includem și formele moderate, precum deficiența selectivă de IgA, prevalența poate ajunge la 1:1.200 indivizi[23]). Un element comun al acestor deficiențe este asocierea cu cancerul: pacienții cu IDP au un risc global de cancer de aproximativ 1,4–1,6 ori mai mare decât populația generală (ajustat pe vârstă)[4], riscul fiind mult mai mare pentru cancerele sistemului imun hematopoietic (limfoame și leucemii) decât pentru tumori solide[25][26]. Într-adevăr, studii ample (ex. analiza bazei de date a rețelei americane USIDNET) au arătat că la pacienții cu IDP incidența limfoamelor este de 8–10 ori mai mare comparativ cu populația generală de aceeași vârstă, făcând din limfom tipul de cancer cu cea mai mare creștere de risc la acești pacienți[4][25]. La copii, această predispoziție se manifestă timpuriu: de pildă, un studiu a raportat că ~5% dintre copiii cu IDP vor dezvolta o malignitate înainte de vârsta de 20 de ani[27][28].

Mecanismele prin care imunodeficiența favorizează oncogeneza limfomatoasă sunt variate. Un prim mecanism este **incapacitatea sistemului imun de a controla infecțiile oncogene**. EBV este exemplul prototip: la indivizii imunocompetenți, infecția cu EBV (care țintește limfocitele B) este ținută sub control de răspunsul robust al celulelor T citotoxice; în schimb, la copiii cu deficiențe de celule T (ex. SCID, infecție HIV necontrolată) sau cu mutații care afectează interacțiunea T-B (ex. sindrom XLP), EBV scapă de sub control, determinând proliferări policlonale masive care pot progresa spre limfoame B monoclonale[8][9]. Un al doilea mecanism major este **instabilitatea genetică intrinsecă**: în sindroamele de defect de reparare a ADN-ului (precum ataxia-telangiectazie, sindromul Bloom, sindromul Nijmegen), celulele acumulează leziuni genomice și translocatii, ducând la transformare malignă limfoidă (tipic, leucemii acute sau limfoame de linie T și B) la vârste fragede[29][30]. Al treilea mecanism notabil este **disregularea homeostaziei limfocitare și inflamația cronică**: anumite IDP nu se manifestă prin infecții recurente, ci prin proliferare limfocitară exagerată sau autoimunitate; de exemplu, în sindromul ALPS (deficitul căii FAS apoptotice) există o expansiune cronică a limfocitelor autoreactive, splenomegalie și policlonalitate limfoidă care în timp facilitează apariția de limfoame (risc de ~14 ori mai mare de LNH și ~150 ori mai mare de LH față de populația generală)[31].

Această lucrare își propune să ofere o **perspectivă integrată** asupra problematicii limfoamelor la copii imunodeficienți, cu accent pe aspectele practice de interes pentru chirurgia pediatri (implicați în diagnosticul și managementul complicațiilor chirurgicale ale limfoamelor), oncologii pediatrie (care trebuie să adapteze protocoalele terapeutice) și imunologi (responsabili de diagnosticul și tratamentul imunodeficienței de bază). Vom

începe prin a trece în revistă datele epidemiologice relevante, apoi vom propune o clasificare a imunodeficiențelor asociate cu limfoame, vom descrie mecanismele fiziopatologice implicate, tabloul clinic și exemple tipice, metodele de diagnostic (inclusiv algoritmi de investigație), principiile terapeutice (chimioterapie adaptată, profilaxia infecțiilor, terapii biologice, transplant) și vom discuta complicațiile și prognosticul. În final, vom formula concluzii și vom evidenția direcțiile de viitor. Abordarea noastră se bazează exclusiv pe literatura științifică actualizată (ghiduri, studii clinice, meta-analize și serii de cazuri), integrând peste 50 de surse bibliografice conform stilului Vancouver.

Date epidemiologice. În populația generală pediatrică, limfoamele reprezintă aproximativ 10–15% din totalul cancerelor la copil, cu o incidență anuală estimată de ~15 cazuri la 1 milion de copii pentru LNH și ~10 cazuri/milion pentru LH, incidența crescând la adolescență[32][33]. Dintre copiii sănătoși, foarte puțini (<0,05%) vor dezvolta limfom înainte de 20 de ani. În schimb, la copiii cu imunodeficiențe (fie primare, fie secundare), riscul de limfom crește substanțial. Evaluând riscul global de cancer, s-a constatat că pacienții cu IDP au un risc absolut de ~4,7–5,7% de a face un cancer pe durata vieții[34], ceea ce echivalează cu un **exces de risc relativ** ~1,5× față de populația generală ajustat pe vârstă[4]. Acest exces provine în principal din cancerele sistemului imun: un studiu din 2018 (Brower și colab.) a evidențiat că pacienții cu IDP au o incidență a limfoamelor crescută de **8 până la 11 ori** comparativ cu martorii, în funcție de subtipul de imunodeficiență[35]. Un alt studiu amplu (USIDNET, n=3658 pacienți IDP) a raportat o creștere și mai pronunțată: la bărbații cu IDP riscul de limfom a fost de ~10 ori mai mare, iar la femei de ~8,3 ori mai mare față de populația generală[4][25]. Această diferență de gen este explicată parțial de prevalența unor IDP X-linkate la băieți (ex. XLP, WAS) și de observarea surprinzătoare că, în sindroamele autozomal recesive (ex. ataxia-telangiectazie), băieții au avut incidențe mai mari de neoplazii decât fetele[36].

Din perspectiva **cauzelor imunodeficienței**, distribuția epidemiologică a limfoamelor variază astfel: - **Imunodeficiențe primare (IDP):** Copiii cu anumite IDP au risc de cancer de până la 25%[3]. Un registru francez citat de literatura de specialitate arată că ~4% din copiii cu IDP dezvoltă malignități, însă acest procent urcă la 10–25% în subgrupurile cu defecte severe (ex. defecte de limfocite T, sindroame de instabilitate genomică)[37]. Limfoamele constituie două treimi din cancerele la pacienții cu IDP[2], fiind de departe cele mai frecvente, urmate de leucemii și apoi de tumori solide rare (ex. carcinom gastric în CVID, carcinoame hepatice în unele deficite). De pildă, în imunodeficiența comună variabilă (CVID), cea mai comună IDP la adult (dar și la adolescent), s-a raportat un risc de ~12–18 ori mai mare de a dezvolta cancer (în special limfom și cancer gastric) față de populația generală[38]. Un alt exemplu este

sindromul Wiskott-Aldrich (WAS): pacienții cu WAS netratat au o incidență cumulativă de 13–22% de tumori maligne de-a lungul vieții (majoritatea limfoame)[39]. Sindroamele de instabilitate cromozomală prezintă cele mai înalte riscuri: la pacienții cu ataxie-telangiectazie (AT) s-a estimat că cel puțin 10–15% vor dezvolta un limfom sau leucemie în copilărie/adolescență[15] (unele surse indicând riscuri chiar mai mari, de ~30% pe durata vieții[16][40]), iar la cei cu sindromul Nijmegen riscul de limfom B este extrem de ridicat în copilărie (peste 40% conform unor serii). Un studiu pakistanez recent a găsit că printre copiii cu cancer dintr-un centru oncologic, ~1,4 la mie aveau o IDP subiacentă, majoritatea fiind AT (37,5% din IDP identificate) și hipergammaglobulinemie IgE (Hyper-IgE)[41], sugerând că în populațiile cu consangvinitate ridicată IDP contribuie la o proporție semnificativă de cancere pediatrice. Deși geografic există variații (ex. limfomul Burkitt endemic în Africa la copii imunosupresați de malarie și EBV), predispoziția fundamentală dată de IDP transcende regiunile. - **Imunodeficiențe secundare:** Cea mai frecventă cauză de imunodeficiență secundară la copil este infecția cu HIV (SIDA pediatrică), urmată de imunosupresia iatrogenă (transplant de organ, chimioterapie pentru alte boli, terapie biologică pentru boli autoimune). În era pre-terapie antiretrovirală (pre-ARV), copiii cu HIV aveau un risc enorm de a dezvolta limfoame – în special limfom Burkitt, limfom difuz cu celule B mari și limfom primar cerebral – riscul de LNH la copiii cu SIDA fiind de zeci de ori mai mare decât la copiii HIV-negativi. Introducerea terapiei ARV a redus dramatic incidența sarcomului Kaposi și a LNH cu grad înalt la pacienții HIV-pozitivi, însă nu a eliminat riscul de limfom Hodgkin: chiar și la pacienți HIV cu încărcătură virală nedetectabilă și reconstituție imună parțială, riscul de LH rămâne ~9 ori mai mare decât în populația generală[42]. Pentru copiii, datele sunt limitate, dar se știe că limfomul rămâne una din cele mai frecvente malignități asociate HIV pediatric, alături de leucemia acută. În ceea ce privește **transplantul de organ solid (SOT)**, PTLT este principala complicație malignă: global, ~2–3% dintre copiii transplantați de organ dezvoltă PTLT[43], însă incidența variază cu tipul de organ – transplantul de intestin (care necesită imunosupresie intensă și este de obicei la vârste mici EBV-seronegative) are incidențe de PTLT raportate de 10–20%, urmat de transplantul de plămân și inimă (5–15%), ficat (~5%) și rinichi (1–3%)[44][45]. Cea mai mare parte (90–95%) din PTLT apare în primii 2–3 ani post-transplant și este asociată cu infecția primară EBV la un receptor pediatric seronegativ[43]. În sfârșit, copiii tratați cu **imunosupresoare pentru boli autoimune/inflamatorii** (ex. poliartrită juvenilă, boli inflamatorii intestinale) prezintă un risc ușor crescut de limfom comparativ cu populația generală, deși este dificil de separat contribuția medicației (ex. anti-TNF, azatioprină, metotrexat) de cea a bolii subiacente; s-a descris așa-numitul “limfom asociat metotrexatului” la copii cu artrită juvenilă,

adesea EBV-pozitiv, care paradoxal poate regresa la întreruperea imunosupresorului.

Referitor la **subtipurile de limfom observate**, există diferențe între copiii imunocompetenți și cei imunodeficienți. La copilul fără imunodeficiență, ~40% din limfoame sunt LH (predominant la >10 ani) și ~60% LNH (subtipuri principale: Burkitt ~40% din LNH, limfom limfoblastic ~25%, limfom anaplastic cu celule mari ~10–15%, restul DLBCL și alte rare)[46]. La copiii imunodeficienți, proporția înclină și mai mult spre LNH de tip agresiv cu celule B (limfom Burkitt, limfom imunoblastic/difuz mare B, limfom plasmablastic) și către limfoproliferări neclasice (PTLD polimorf). De exemplu, la copiii cu HIV, limfomul Burkitt constituia înainte de ARV ~50% din limfoame, dar și LH a devenit proeminent în era ARV. PTLD-urile la <5 ani post-transplant sunt de obicei DLBCL monomorf sau proliferări policlonale B, în timp ce LH post-transplant (entitate distinctă EBV-pozitivă) apare rar, de obicei >5 ani de la transplant[47][48]. În IDP primare, analiza a peste 450 de cazuri din literatură arată că majoritatea covârșitoare au fost **limfoame B** (circa 90%), limfoamele T fiind rare și asociate în special cu deficite de reparare a ADN (ex. ataxia-telangiectazie) sau alte defecte ale liniei T[49]. Limfomul Hodgkin clasic apare și el cu frecvență crescută la unii pacienți IDP (ex. ALPS, CVID), de obicei în adolescență, și este adesea EBV-pozitiv (spre deosebire de copiii imunocompetenți, la care ~70% din LH pediatrice sunt EBV-negative). Tabelul de mai jos rezumă câteva exemple de **imunodeficiențe primare și riscul lor oncogenic**:

Prezentare de caz clinic. În Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică este spitalizat un băiat de 7 ani, copilul este născut la termen de 36–37 săptăm., cu masa 2900 g, natural; SII, NII, sarcina a decurs fără particularități, alimentat la sân până la vârsta de 1,5 ani, diversificarea a început în jur de 6–7 luni. Vaccinat conform calendarului de vaccinare. Acuze la spitalizare la prezența infecțiilor respiratorii frecvente în ultimul an, cu tratamente de lungă durată ambulator și staționar, ultima spitalizare în noiembrie 2024 în spitalul raional, unde urmează tratament pentru pneumonie polisegmentară bilaterală, externat la domiciliu cu tratament. La domiciliu prezintă sindrom febril, care greu cedează la tratament, radiografic persistă infiltrația peribronșică și se indică examinarea prin CT torace. În cadrul CT torace se determină – modificări în S1, S2 plămân drept, caracteristice mai mult pentru bronhopneumonie în rezorbție completă, bronșită, limfadenopatie în mediastinul anterior inferior. Splenomegalie pronunțată, focar hipodensiv în parenchim splinei (chist cu conținut proteic sporit? formațiune de volum?). În legătură cu prezența modificărilor splenice este îndreptat în clinica de chirurgie pediatrică, IMC. Rezultatele investigațiilor paraclinice: Alaninaminotransferaza: 70,5 U/L; Aspartataminotransferaza: 52,1 U/L; Bilirubina directă: 0,6 μmol/L; Bilirubina totală: 9,2 μmol/L; Calciu: 2,52

mmol/L; Calciu ionizat: 4,19 mg/dl; Creatinina în ser: 47 μ mol/L; Glucoza: 4,4 mmol/L; Magneziu: 0,85 mmol/L; Potasiu: 4,66 mmol/L; Proteina totală: 78,5 g/L; Sodiu: 139 mmol/L; Ureea: 4,4 mmol/L; APTT: 21,1 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 5,6 sec., Fibrinogen: 3,498 g/L); INR: 1,08; Protrombina după Quick: 82,8 %; Hemoleucograma (Eritrocite: 5,0 10^{12} /L, Leucocite: 14,37 10^9 /L, Hemoglobina: 137 g/L, Hematocrit: 42,0 %, Neutrofile: 70,4 % [13 nes] Limfocite: 21,5 %, Monocite: 6,3 %, Eozinofile: 1,2 %, Bazofile: 0,6 %); Număratoarea trombocitelor: 323 10^9 /L; VSH: 7 mm/h; Analiza generală a urinei (Cantitatea: 50 ml, Culoarea: galbenă, Densitatea: 1018, Proteine: negativ, Epiteliiu plat: 0–2, Leucocite: 1–2, Reacția: acidă, Transparența: transparentă); Identificarea corpurilor cetonici, metoda calitativă: negativ; α -fetoproteina: 5,0 ng/ml; D-Dimer: 0,48 mg/L; Determinarea PCR: 10,2 (Ref. Value 0,1–2,8) μ g/ml [HIPRO]; Procalcitonin (PCT): 0,28 ng/ml. USG org. interne (27.01.25): În vecinătatea chistului lienal se vizualizează formațiune hipocogenă 34×40 mm și alte multiple zone hipocogene 20×15 mm, situate pe întreaga arie a splinei – conținutul epiteliului neomogen. În spațiul dintre ficat și pancreas se vizualizează formațiuni hipocogene 33×17 mm, asemănătoare cu ganglioni limfatici după structură și posibil mai mici. Limfonoduli mezenteriali multipli hiperplaziați 16×9 mm. Concluzie: splenomegalie cu formațiuni hipocogene multiple, limfadenopatie generalizată. Chist splenic. CT abdominal cu contrast (30.01.25) – Date imagistice CT pentru prezența formațiunii chistice septate intralienale. Prezența multiplelor leziuni patologice intralienale difuze – posibil limfom lienal primar? Hepato-splenomegalie. Modificări osteosclerotice la nivelul corpului vertebral L1 și L3 de geneză neclară. Este îndreptat de consultul medicului fiziatru, după investigațiile de rigoare se exclude patologia specifică. În martie 2025, pacientul se adresează repetat cu clinica de pneumonie polisegmentară bilaterală. Sindrom endotoxic. IR gr. II, este spitalizat, în cadrul investigațiilor se atestă: Hemoleucograma (Leucocite: 14,37 10^9 /L, Neutrofile: 72,10 %, Limfocite: 21,80 %, Monocite: 6,10 %, Hemoglobina: 114,00 g/L, Eritrocite: 4,41 10^{12} /L, Hematocrit: 32,40 %); Alaninaminotransferaza: 302,8 U/L; Aspartataminotransferaza: 253,1 U/L; Creatinina în ser: 48 μ mol/L; Glucoza: 5,2 μ mol/L; Feritina: 246,9 ng/ml; Ureea: 3,1 mmol/L. Investigarea bacteriologică a sputei (Germen patogen 1: Candida albicans; Flora comensală a căilor respiratorii superioare; Titre 1: 10^4); Determinarea anticorpilor Anti-Chlamydia pneumoniae IgG, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgG anti-EBV-VCA, ELISA: pozitiv 0,830 (cut-off 0,340); Determinarea anticorpilor IgG anti-Mycoplasma pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-Chlamydia pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-EBV-VCA, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-Mycoplasma pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea Imunoglobulinei A, ELISA: 2,5 mg/ml; Determinarea Imunoglobulinei E

totală, ELISA: 106,9 (N < 90) IU/ml; Determinarea Imunoglobulinei G, ELISA: 15,5 mg/ml; Determinarea Imunoglobulinei M, ELISA: 1,5 mg/ml; Determinarea PCR: 18,4 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]. Evaluarea paraclinică în dinamică: Alaninaminotransferaza: 808,9 U/L; Aspartataminotransferaza: 876,9 U/L; Calciu: 2,39 mmol/L; Creatinina în ser: 46 µmol/L; Gama-glutamilttransferaza: 205 U/L; Glucoza: 4,0 mmol/L; Lactat dehidrogenaza: 446 U/L; Potasiu: 4,55 mmol/L; Sodiu: 141 mmol/L; Ureea: 2,7 mmol/L; APTT: 24,8 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 7,4 sec., Fibrinogen: 2,458 g/L); INR: 1,24; Protrombina după Quick: 60,0 %. Investigația sângelui la markeri serologici ai infecției HIV/SIDA, test-rapid: NEGATIV. Pe fonul tratamentului efectuat în staționar, parametrii biochimici s-au ameliorat. Radiografia cutiei toracice, 8×10 în (20×24) – în regim digital: volumul pulmonar obișnuit. Desenul pulmonar accentuat, infiltrația peribronhovasculară, opacifieri pneumonice nu sunt. Conturul mediastinal și diafragmal clar. Sinusurile pleurale libere. ICT – 0,44. Este consultat de către medicul hematolog, în legătură cu prezența limfadenopatiei mediastinale și abdominale centimetrică se indică puncția sternală. Concluzie: măduva osoasă este foarte bogată celular. Seria granulocitară este lărgită 83 %, granulație toxică ++. Suma seriei eozinofile constituie 14 %; megacariocitele sunt mult majorate. Trombocitele în limitele normei. La moment nu se determină afectarea sistemică a sângelui. Se externează la domiciliu cu recomandări pentru continuarea tratamentului conservativ ambulator.

În luna aprilie 2025 se spitalizează repetat cu clinica de infecție respiratorie – pneumonie parahilară bilaterală. În cadrul investigațiilor: Hemoleucograma (Leucocite: 28,2 10⁹/L, Eritrocite: 4,22 10¹²/L, Hemoglobina: 12,3 g/dl, Hematocrit: 36,3 %, Limfocite: 21,2 %, Monocite: 6,6 %, Neutrofile: 70,2 % [neseg-20] Eozinofile: 2 %); VSH: 22 mm/h; Alaninaminotransferaza: 136,1 U/L; Aspartataminotransferaza: 107,6 U/L; Bilirubina directă: 0,6 µmol/L; Bilirubina totală: 9,9 µmol/L; Creatinina în ser: 50 µmol/L; Glucoza: 6,7 µmol/L; Lactat dehidrogenaza: 309 U/L; Magneziu: 1,02 mmol/L; Potasiu: 4,81 mmol/L; Proteina totală: 68,2 g/L; Sodiu: 139 mmol/L; Ureea: 5,2 mmol/L; APTT: 21,0 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 7,3 sec., Fibrinogen: 2,497 g/L); INR: 1,17; Protrombina după Quick: 68,7 %; Determinarea Imunoglobulinei A, ELISA: 1,77 mg/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei E totală, ELISA: < 20,0 (N < 90) IU/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei G, ELISA: 7,4 mg/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei M, ELISA: 1,19 mg/ml [HIPRO]; D-Dimer: 1,49 mg/L; Determinarea PCR: 37,8 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]; D-Dimer: 1,48 mg/L; Determinarea antistreptolizinei-O: 163,9 (Ref. Value 0,0–200,0) UI/ml [HIPRO]; Determinarea factorului reumatic: < 5,0 (Ref. Value 0,0–30,0) IU/ml [HIPRO]; Determinarea PCR: 48,1 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]; Procalcitonin (PCT): 0,24 ng/ml.

Reeșind din evoluția clinică se indică bronhoscopia cu scop diagnostic:
 Concluzie: Coardele vocale simetrice. Traheia intubată cu videobronhoscop 5,3 mm. Intubarea traheei liberă. Mucoasa congestionată. Inelele simetrice, rigide. Carina piramidală. În lumenul bronhiilor principali și segmentari bilateral foarte multă spută tulbure, vâscoasă, lipicioasă, albicioasă, care formează dopuri. Lumenul bronhiilor permeabil liber pe tot parcursul. Mucoasa pe tot parcursul cu congestie, ușor se traumează, cu semne de atrofie pe alocuri. Ostatemurile bronhiilor cu contracția adecvată. A fost colectat conținut endobronșial pentru analiză bacteriologică. S-a efectuat lavaj al bronhiilor cu sol. Aminocapronici 5 % și sol. Dioxidini bilateral câte 2,0 ml bilateral.
Concluzie endoscopică: endobronșită cataral-purulentă II–III bilaterală. Investigarea bacteriologică a lichidelor bronșice: Candida albicans; Flora comensală a căilor respiratorii superioare.

Evaluarea imagistică în dinamică – Radiografia cutiei toracice: Volumul pulmonar obișnuit la moment comparativ cu radiografia precedentă – Desenul pulmonar însărcinat, infiltrația peribronho-vasculară. Hilul drept lărgit evident, omogenizat. Pe dreapta infrahilar se atestă suspiciune la infiltrația pneumonică în stadiul de rezorbție incompletă. Sinusurile pleurale libere. ICT – 0,42.

Concluzie: Bronhopneumonie pe dreapta în stadiul de rezorbție incompletă? Bronșită. Bronșiolită obliterantă pe dreapta? Se recomandă de efectuat CT pulmonar pentru concretizarea diagnosticului (fig. 1, fig. 2).



Fig.1 Radiografia toracelui.
Pneumonie parahilară bilaterală.



Fig.2 Tomografia toracelui.
Limfadenopatie parahilară bilaterală.

Prezența afecțiunii fungice pulmonare este suspectă pentru prezența imunodeficienței, astfel a fost investigat prin imunofenotipare limfocitară: Leucocite – $11,9 \times 10^9$ (refer. 4,5–13,5), Limfocite – $3,7 \times 10^9$ (refer. 1,5–6,5), B limfocite CD19+CD3 – 3 % (refer. 12–20), T limfocite CD3+CD19 – 86 % (refer. 66–76), T helperi CD3+CD4+CD8 – 59 % (refer. 33–41), T citotoxice/supresori CD3+CD8+CD4 – 23 % (refer. 27–35), Kileri naturali

CD16+CD56 – 8 % (refer. 9–16). Indicele imunoreglator: CD4/CD8 – 2,6 (refer. 1,0–1,4) și (CD4+CD8)/CD3 – 1,0 (refer. 0,87–1,1), Complement C3*: 203 (refer. 75–135) și Complement C4*: 59,7 (refer. 9–36).

Concluzie – Deficit de linie B (CD19+) – sugestiv pentru hipoiimunoglobulinemie sau deficit parțial de maturare B (trebuie corelat cu IgG/IgA/IgM serice). Dominanță T-helper (CD4) cu raport CD4/CD8 crescut → răspuns imun proinflamator. NK ușor reduși – pot diminua clearance-ul viral și tumoral, dar nu este critic dacă restul imunității funcționează.

Profilul sugerează: răspuns imun celular activat (CD4+, raport CD4/CD8 crescut), deficit relativ de celule B (poate fi tranzitoriu), activare complement → compatibil cu proces inflamator acut.

Pacientul este consultat de medicul specialist reumatolog, se exclude patologia autoimună și este îndreptat către oncopediatru în legătură cu mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici abdominali, este indicat repetarea CT torace și abdominal și biopsia ganglionilor limfatici abdominali/mediastinali.

CT torace + contrast (evaluare în dinamică) – date imagistice sugestive pentru noduli pulmonari solizi în S9 pe dreapta și S5 pe stânga. Bronșită. Limfadenopatie mediastinală și hilară supracentimetrică – posibil modificări în cadrul limfomului? În rest absența modificărilor patologice în regiunea toracelui și mediastinului.

CT abdomen + contrast (evaluare în dinamică) – date imagistice sugestive pentru prezența formațiunii chistice septate intralienale. Hepatosplenomegalie de grad moderat. Limfadenopatie difuză retroperitoneală supracentimetrică și modificări osteosclerotice la nivelul corpului vertebral L1 și L2 – în cadrul limfomului? (Fig. 3, Fig.4)



Fig.3 CT abdominal. Limfadenopatie mezenterică difuză



Fig.4 CT abdominal. Formațiune chistică lienală. Modificări parenchimotoase.

Diagnosticul de etapă fost: Limfadenopatie mediastinală și mezenterică. Limfom? Copil frecvent bolnav (Pneumonii recidivante frecvente, cu evoluție trenantă) Sindrom hipertermic prelungit. (38,4-38,6C).

Imunodeficiență (confirmată prin imunofenotipare limfocitară). Afectare hepatosplenică - hepatosplenomegalie. Chist lienal. Modificări osteosclerotice a corpului vertebral L1-L2 (posibil în cadrul limfomului). Retard staturo-ponderal.



Fig.5 Aspect intraoperator.
Laparatomie mediană superioară.
Limfadenopatie mezenterială difuză.
Formațiune de folum
(limfadenopatie)

Acest diagnostic a servit drept indicație pentru intervenție chirurgicală – Laparatomie. Revizia organelor abdominale Biopsie de ganglion/tumor abdominal (Fig.5).

Rezultatul histologic – **Limfom Hodgkin**. Pacientul a fost transferat în Secția specializată pentru tratament specializat.

În concluzie, epidemiologia indică clar că **imunodeficiența la copii este un factor de risc major pentru limfoame**, influențând atât probabilitatea apariției cât și distribuția subtipurilor. Această relație puternică justifică vigilența sporită în monitoriz area copiilor cu imunodeficiențe cunoscute pentru semne de limfom și, invers, investigarea imunologică atentă a oricărui copil care se prezintă cu un limfom “atipic” (vârstă foarte mică, asociere cu infecții neobișnuite, istoric familial sugestiv).

Bibliografie:

- [1] Malignități hematologice la copii cu imunodeficiențe primare – doaj
<https://doaj.org/article/91d3ada2568748e7858423e1d126fda8>
 [2] [6] [49] [50] [51] Frontiers | A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity)
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00777/full>
 [3] [19] [36] [37] [41] [59] [60] Low incidence of primary immunodeficiency-associated cancers in children at a tertiary care pediatric hospital in Pakistan: a blessing in disguise or wet behind

<https://ecancer.org/en/journal/article/1733-low-incidence-of-primary-immunodeficiency-associated-cancers-in-children-at-a-tertiary-care-pediatric-hospital-in-pakistan-a-blessing-in-disguise-or-wet-behind-the-ears>

[4] [5] [23] [24] [25] [26] Cancer Rates Raised in Patients With Primary Immunodeficiency Diseases

<https://www.cancernetwork.com/view/cancer-rates-raised-patients-primary-immunodeficiency-diseases>

[7] [10] [11] [12] [17] [20] [21] [32] [33] [47] [48] Immune Deficiency/Dysregulation-Associated EBV-Positive Classic Hodgkin Lymphoma

<https://www.mdpi.com/2072-6694/17/9/1433>

[8] [9] [54] [55] [57] [58] Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease - PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6349415/>

[13] [PDF] complicații oncologice și limfoproliferative la copilul https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/22538/1/Complicatii_oncologice_si_limfoproliferative_la_copilul_imunocompromis.pdf

[14] Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)09261-9/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)09261-9/fulltext)

[15] Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1731462/>

[16] [40] Ataxia-Telangiectasia | St. Jude Care & Treatment <https://www.stjude.org/care-treatment/treatment/neurological-disorders/ataxia-telangiectasia.html>

[18] ATM germ line pathogenic variants affect outcomes in children with <https://ashpublications.org/blood/article/144/11/1193/516719/ATM-germ-line-pathogenic-variants-affect-outcomes>

[22] Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) - Immune Deficiency Foundation <https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/types-of-pi/wiskott-aldrich-syndrome-was>

[27] Diversity of malignancies in patients with different types of inborn . <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9743521/>

[28] Age distribution of malignancies in children with CVID vs general... https://www.researchgate.net/figure/Age-distribution-of-malignancies-in-children-with-CVID-vs-general-population_fig2_339871027

[29] [30] [38] [52] [53] [61] Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives - PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5028721/>

[31] Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview - PMC <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10415410/>

[34] Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530267/>

[35] Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range
<https://ashpublications.org/blood/article/116/8/1228/27848/Are-antibody-deficiency-disorders-associated-with>

[39] Diffuse Large B Cell Lymphoma in Wiskott-Aldrich Syndrome
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4192205/>

[42] [63] Cancers | Free Full-Text | Lymphoproliferations in People Living with HIV: Oncogenic Pathways, Diagnostic Challenges, and New Therapeutic Opportunities
https://www.mdpi.com/2072-6694/17/13/2088/review_report

[43] Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Pediatric ...
<https://ajronline.org/doi/10.2214/AJR.04.1546>

[44] Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric kidney ...
<https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.1087864/full>

[45] Post-transplant Lymphoproliferative Syndrome in the Pediatric Liver
[https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)07041-1/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)07041-1/fulltext)

[46] Limfomul limfoblastic la copii - Limfom Australia
<https://ro.lymphoma.org.au/tipuri-de-limfom/limfom-la-copii/limfomul-limfoblastic-la-copii/>

[56] Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.03136/full>

[62] Imunodeficiența comună variabilă – fenotipuri clinice și metode de
<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/aleriologia/imunodeficienta-comuna-variabila-fenotipuri-clinice-si-metode-de-evaluare-paraclinica-id-7862-cmsid-99?srsId=AfmBOor83dlf0F6niNytaxoPG5ZNOXM2WZq2ZIVWLawUKqLH9rq-BgSt>

[64] Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart ...
[https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(10\)00045-8/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(10)00045-8/abstract)

[65] Terzi, Olga, Dănilă, Alina. Tumori mediastinale la copil. Prezentare de caz clinic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 625

[66]. Dănilă, Alina. Mediastinul – baze morfologice. Practici medico-chirurgicale. Chirurgia cancerului mediastinal la copil. In: *Pediatria fără frontiere*. 30-31 mai 2025, Chișinău. Chișinău: Print-Caro, 2025, pp. 32-42. ISBN 978-5-85748-167-7

SISTEMUL FAGOCITAR LA COPIL

**Hîncu Cristina^{1,2}, Efros Dorina^{1,2}, Tomacinschiu Cristina^{1,2}, Adam Ianoș¹,
Selevestru Rodica¹, Șciuca Svetlana^{1,2}**

*¹Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

Rezumat

Sistemul fagocitar include atât granulocite (neutrofile, eozinofile și bazofile), cât și fagocite mononucleare (monocite și macrofage tisulare). Aceste celule recunosc și ingeră particulele mari, elimină microorganismele și le prezintă celulelor sistemului imunitar adaptive. Tulburările clinice moștenite și dobândite ale funcției fagocitare rezultă din defectele uneia sau mai multor etape implicate în distrugerea microbiană.

Scopul lucrării este evaluarea paraclinică de primă linie a copiilor internați cu infecții respiratorii severe în diagnosticul posibil de imunodeficiență primară (IDP).

Materiale și metode: S-a preconizat un studiu de diagnostic posibil al IDP inițiat cu examinarea paraclinică a copiilor frecvent bolnavi internați în secțiile Institutului Mamei și Copilului. Prelucrarea datelor și analizele statistice au fost efectuate cu programa Epi Info.

Rezultate: Examinarea hemoleucogramei recomandate de primă linie în diagnosticul **posibil** de IDP la copiii din studiu au relatat diferențe semnificative între loturile de vârstă conform valorilor medii ale limfocitelor (F stat = 2,94, $p < 0,05$) și mai puțin după valorile medii ale leucocitelor (F stat = 1,05, $p > 0,05$), neutrofilelor (F stat = 2,26, $p > 0,05$).

Concluzii: Evaluarea sistemului fagocitar la copiii cu infecții recurente este prima linie în diagnosticul **posibil** de imunodeficiență primare.

Cuvinte cheie: Sistemul fagocitar, copil, Imunodeficiență primare

THE PHAGOCYTIC SYSTEM IN CHILDREN

*Hîncu Cristina^{1,2}, Efros Dorina^{1,2}, Tomacinschi Cristina^{1,2}, Adam Ianoș¹,
Selevestru Rodica¹, Șciuca Svetlana^{1,2}*

*¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,
Department of Pediatrics,*

*²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic
of Moldova*

Summary

The phagocytic system includes both granulocytes (neutrophils, eosinophils, and basophils) and mononuclear phagocytes (monocytes and tissue macrophages). These cells recognize and ingest large particles, eliminate microorganisms, and present them to cells of the adaptive immune system. Inherited and acquired clinical disorders of phagocytic function result from defects in one or more steps involved in microbial killing.

The aim of this study is the first-line paraclinical evaluation of children hospitalized with severe respiratory infections, in the context of a possible diagnosis of primary immunodeficiency (PID).

Materials and Methods: A diagnostic-oriented, observational study was conducted at the Mother and Child Institute, targeting frequently ill pediatric patients admitted to various clinical departments with severe respiratory infections. The study was initiated with first-line paraclinical evaluations, including basic hematological, biochemical, and immunological parameters, to assess the possibility of an underlying primary immunodeficiency. Data preprocessing and statistical analysis were performed using Epi Info software.

Results: The complete blood count (CBC), recommended as a first-line investigation in the possible diagnosis of primary immunodeficiency (PID), revealed significant differences in mean lymphocyte counts across age groups in the study population (F-stat = 2,94, $p < 0,05$). In contrast, less pronounced differences were observed in mean leukocyte counts (F-stat = 1,05, $p > 0,05$) and neutrophil counts (F-stat = 2,26, $p > 0,05$), which did not reach statistical significance.

Conclusions: Phagocytic system evaluation in children with recurrent infections is a key step in the diagnosis of potential primary immunodeficiencies. Early identification of abnormalities in innate immune function is essential for guiding further diagnostic steps and improving clinical outcomes.

Keywords: Phagocytic system, child, primary immunodeficiencies

Introducere

Sistemul fagocitar include atât celule din seria granulocitară (neutrofile, eozinofile și bazofile) cât și fagocite mononucleare (monocite și macrofage tisulare). Neutrofilele și fagocitele mononucleare au funcții principale comune, inclusiv recunoașterea și ingerarea particulelor mai mari de $0,5\mu\text{m}$ într-o veziculă cunoscută sub numele de fagosom, eliminarea microorganismelor și prezentarea lor celulelor sistemului imunitar adaptiv. Fagocitele participă în principal la răspunsul imun înnăscut, dar ajută și la inițierea imunității dobândite. Astfel, sistemul fagocitar joacă un rol esențial nu doar în eliminarea microorganismelor patogene, ci și în îndepărtarea celulelor îmbătrânite, lezate sau aflate în proces de apoptoză, contribuind astfel la menținerea homeostaziei țesuturilor [25].

Neutrofilele asigură suportul efector rapid și eficient al sistemului imunitar înnăscut. Acestea circulă în fluxul sanguin doar aproximativ 6 ore, dar la întâlnirea cu semnale chemotactice specifice, aderă la endoteliul vascular și transmigrează în țesuturi. Acolo, neutrofilele fagocitează și distrug microbii, acestea eliberează semnale chemotactice care recrutează un număr mai mare de neutrofile și atrag celulele dendritice, alături de alți factori esențiali pentru inițierea răspunsului imun adaptativ [19]. Acestea se află adesea în prima linie de apărare împotriva infecțiilor. Neutrofilele, cunoscute și sub denumirea de leucocite polimorfonucleare, sunt generate în celulele stem hematopoietice ale măduvei osoase. Se estimează că zilnic sunt produse aproximativ $1.000-1.500 \times 10^6$ neutrofile pe litru de sânge, iar durata lor medie de viață este de 7-10 zile. Doar 2-5% din neutrofilele produse intră în circulație, în timp ce restul rămân în rezervorul de stocare al măduvei osoase [1, 10].

Neutrofilele au un rol esențial în medierea inflamației acute și în protecția gazdei împotriva agenților patogeni microbieni. Pentru ca această funcție compensatorie să fie eficientă, este necesară producerea unui număr suficient de neutrofile în măduva osoasă, precum și mobilizarea și migrarea adecvată a acestora în circulație și către locul infecției.

Monocitele reprezintă un tip de leucocite care derivă din celulele progenitoare ale măduvei osoase. Monocitul face parte din răspunsul imun înnăscut și are rolul de a regla homeostazia celulară, în special în contextul infecțiilor și inflamațiilor. Acestea reprezintă aproximativ 5% din celulele nucleate circulante în sângele adult normal. Monocitele se conțin într-un număr mai mic în sânge comparativ cu neutrofilele, variind între 500 și 1000 pe microlitru de sânge [1].

Tempul de înjumătățire al monocitelor circulante este de aproximativ una până la trei zile. Acestea migrează din măduva osoasă în sânge și se infiltrează în țesuturile afectate, proces denumit diapedeză, pentru a combate patogenii. Monocitele funcționează atât ca fagocite, ingerând microorganisme și celule deteriorate, cât și ca celule prezentatoare de antigen, activând astfel

răspunsul imun. Monocitele care migrează din circulație în țesuturi se diferențiază și se maturizează în macrofage. Acestea sunt celule rotunde, cu un nucleu caracteristic în formă de rinichi și un diametru cuprins între 25 și 30 μm . Odată maturate, monocitele pot da naștere unor tipuri specializate de macrofage, în funcție de localizarea tisulară, precum histiocitele (în țesutul conjunctiv), celulele microgliale (în sistemul nervos central) sau osteoclastele (în os), de regulă, acestea își măresc dimensiunea. Monocitele produc diverse citokine care joacă un rol esențial în recrutarea altor celule ale sistemului imunitar, modularea răspunsului inflamator și restabilirea homeostaziei, facilitând astfel procesele de vindecare tisulară [9].

Cum am menționat anterior, în timpul reacțiilor inflamatorii monocitele pătrund în țesuturile extravasculare și se diferențiază în celule numite macrofage, care, spre deosebire de neutrofile, supraviețuiesc în aceste țesuturi perioade îndelungate. Așa dar, monocitele sanguine și macrofagele au două etape ale aceleiași linii celulare care este adesea numită sistemul fagocitar mononuclear.

Macrofagele îndeplinesc mai multe roluri importante în apărarea gazdei: produc citokine care induc și reglează inflamația, ingerează și distrug microbii, îndepărtează țesutul mort și inițiază procesul de reparare a țesuturilor. Macrofagele sunt, de asemenea, celule efectoare importante atât în brațul mediat celular, cât și în brațul umoral al imunității [1].

Macrofagele sunt celule importante ale sistemului imunitar înăscut. Ca toate celulele imune, macrofagele sunt derivate dintr-o celulă stem hematopoietică pluripotentă din măduva osoasă. De la mijlocul gestației, pe tot parcursul vieții, macrofagele sunt prezente în toate țesuturile jucând un rol fundamental în menținerea echilibrului tisular [14].

Macrofagele rezidente pot rămâne în țesuturi ani de zile, în timp ce altele recirculă prin țesuturile limfoide secundare, unde pot funcționa ca celule prezentatoare de antigen. Dezvoltarea macrofagelor este promovată de factorul de stimulare a coloniilor de macrofage. Acestea se diferențiază în subpopulații celulare distincte, în funcție de localizarea tisulară, sub influența semnalelor specifice emise de celulele rezidente ale fiecărui țesut [1, 5].

Celulele dendritice sunt derivate din celulele stem hematopoietice pluripotente din măduva osoasă. Acestea aparțin unui grup de celule prezentatoare de antigen care includ celulele B și macrofagele. Celulele dendritice funcționează ca celule santinelă în sistemul imunitar și sunt distribuite în tot corpul, inclusiv în piele, sângele periferic, mucoase, țesuturile interstițiale limfoide și zonele de țesut non-limfoid ale corpului [26].

Celulele dendritice răspund la microorganismele patogene prin producerea de numeroase citokine care îndeplinesc două funcții principale: inițiază inflamația și stimulează răspunsurile imune adaptive. Prin identificarea germenilor și interacțiunea cu limfocitele, în special cu celulele T. Celulele

dendritice sunt o punte importantă între imunitatea înăscută și cea adaptivă [1].

Celulele dendritice sunt un set distinct de celule dendritice amiotrofice distribuite în multe țesuturi ale corpului, care se diferențiază fie de precursorii mieloizi, fie de cei limfoizi. Celulele dendritice mieloide sunt prezente în epidermă, mucoase și zone cu celule T ale organelor limfoide secundare. Celulele dendritice limfoide sunt limitate la țesuturile limfoide secundare. Celulele dendritice care exprimă molecule MHC clasa II migrează către ganglionii limfatici prin intermediul sistemului limfoid care transportă antigen. Acolo ele suprareglează moleculele costimulatoare necesare pentru activarea celulelor T (CD40, CD80, CD86). În ganglionii limfatici, acestea apar ca celule dendritice interdigitante în paracortex și sunt foarte eficiente în prezentarea antigenului către celulele T CD4+ naive [5].

Eozinofilele reprezintă aproximativ 2–5% din totalul leucocitelor și fac parte din linia granulocitară comună cu neutrofilele, bazofilele și monocito-macrofagele. Un număr de eozinofile în sângele periferic de până la 500 celule/ μL ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$) este, în general, considerat în limite normale. Nivelurile diurne variază invers proporțional cu nivelurile plasmatice de cortizol: picul apare noaptea, iar valoarea minimă dimineața [15]. Eozinofilele sunt abundente în infiltratele inflamatorii ale reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat și tardiv, contribuind la multe dintre procesele patologice din bolile alergice [1]. Granulele lor conțin un nucleu cristaloid de proteină bazică, care poate fi eliberată prin exocitoză, nimicind mai mulți agenți patogeni, de asemenea distrug paraziții extracelulari, inclusiv helminții. Eozinofilele recunosc țintele prin intermediul anticorpilor legați, în special IgE, de care se leagă prin intermediul Fc ϵ R2. Degranularea eozinofilelor este declanșată de ligarea Fc ϵ R2 sau Fc γ R2. Granulele conțin, de asemenea, fosfataze, histaminază și aril sulfatază, care reduc reacțiile inflamatorii [5].

Scopul acestei cercetări este de a studia subiectul erorilor înăscute de imunitate în populația pediatrică, implimentarea chestionării active conform criteriilor propuse de *Fundația Jeffrey Modell* copiilor cu afecțiuni respiratorii severe pentru creșterea suspiciunii unui diagnostic posibil de imunodeficiență primară. Evaluarea paraclinică a copiilor internați cu infecții respiratorii severe recomandate unui diagnostic posibil de imunodeficiență primară.

Materiale și metode.

În cercetare au fost intervievați 181 copii și mamele lor internați în secția de Pneumologie și Chirurgie Septică din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova pe parcursul anilor 2022–2023, cu vârsta medie $2,81 \pm 0,26$ ani cu intervalul de la 3 luni – 17 ani.

Au fost chestionate prin interviu direct mamele copiilor internați cu infecții severe. În mare parte, chestionarul s-a bazat pe cele 10 semne de alarmă conform *Jeffrey Modell Foundation (JMF)* sugestive pentru suspectarea

copiilor cu IDP [7, 8]. Luând în considerare criteriile *JMF*, IDP se poate suspecta la pacientul care îndeplinește cel puțin 2 din 10 semne.

Examinările microscopice evaluate la copiii din studiu au constatat în numărarea la microscop.

Prelucrarea datelor și analizele statistice au fost efectuate cu ajutorul programei Epi Info.

Rezultate și discuții.

Cercetarea a continuat cu rezultatele examinărilor microscopice de prima linie și care rămân a fi cele mai accesibile în rândurile populației generale. Luând în considerație particularitățile de vârstă în pediatrie, ulterioarele analize statistice au fost efectuate pe loturi în funcție de vârstă.

Evaluate au fost leucocitele, neutrofilele și limfocitele din hemoleucogramă.

Numărul leucocitelor la copiii sugari este egală cu $8,43 \pm 0,37 \times 10^9/l$ (cu valori minime de $3 \times 10^9/l$ și maxime de $20 \times 10^9/l$), la copiii antepreșcolari numărul leucocitelor este egal cu $9,34 \pm 0,54 \times 10^9/l$ (minim – $4 \times 10^9/l$, maxim – $26,3 \times 10^9/l$), la copiii preșcolari numărul leucocitelor este egal cu $8,78 \pm 0,6 \times 10^9/l$ (minim – $4,2 \times 10^9/l$, maxim – $18,2 \times 10^9/l$) și la copiii școlari numărul leucocitelor este egal cu $8,05 \pm 0,55 \times 10^9/l$ (minim – $4 \times 10^9/l$, maxim – $16,2 \times 10^9/l$); $F \text{ stat} = 1,05$, $p > 0,05$ (figura 1).

Evaluarea funcției neutrofilelor trebuie să înceapă cu numărătoarea leucocitelor, cu formula leucocitară și studiile morfologice. Diagnosticul de neutropenie ciclică necesită înregistrări multiple a valorilor absolute a neutrofilelor de două-trei ori pe săptămână, timp de cel puțin patru-șase săptămâni [7, 8]. Diagnosticul de neutropenie congenitală severă (sindromul Kostmann) se stabilește printr-un număr de neutrofile sub $0,5 \times 10^9/L$ de mai multe ori [7, 8]. Analiza măduvei osoase este utilă pentru a exclude producția insuficientă cauzată de neoplazie sau alte cauze, și pentru a documenta alte anomalii, cum ar fi sindromul Kostmann (blocarea de maturare tipică).

În cazul în care neutropenia și anomaliile morfologice au fost excluse, evaluarea ar trebui să fie direcționată către teste care să ofere informații despre funcția neutrofilelor prin *flow citometrie* [7, 8]. Calea de explozie oxidativă a neutrofilelor poate fi depistată prin testul cu *nitroblue tetrazolium* sau prin testul citometric de flux, acesta din urmă fiind un test mai sensibil.

În studiul realizat numărul neutrofilelor la copiii sugari este egală cu $4,10 \pm 0,25 \times 10^9/l$ (cu valori minime de $0,18 \times 10^9/l$ și maxime de $11,4 \times 10^9/l$), la copiii antepreșcolari numărul neutrofilelor este egal cu $5,2 \pm 0,47 \times 10^9/l$ (minim – $0,93 \times 10^9/l$, maxim – $26,3 \times 10^9/l$), la copiii preșcolari numărul neutrofilelor este egal cu $5,3 \pm 0,58 \times 10^9/l$ (minim – $2,1 \times 10^9/l$, maxim – $12,7 \times 10^9/l$) și la copiii școlari numărul neutrofilelor este egal cu $4,6 \pm 0,57 \times 10^9/l$ (minim – $2 \times 10^9/l$, maxim – $13,6 \times 10^9/l$); $F \text{ stat} = 2,26$, $p > 0,05$ (figura 1).

Numărul limfocitelor la copiii sugari este egală cu $3,54 \pm 0,19 \times 10^9/l$ (cu valori minime de $0,51 \times 10^9/l$ și maxime de $11,4 \times 10^9/l$), la copiii antepreșcolari numărul limfocitelor este egal cu $3,4 \pm 0,23 \times 10^9/l$ (minim – $0,87 \times 10^9/l$, maxim – $10,33 \times 10^9/l$), la copiii preșcolari numărul limfocitelor este egal cu $2,77 \pm 0,22 \times 10^9/l$ (minim – $0,86 \times 10^9/l$, maxim – $5,29 \times 10^9/l$) și la copiii școlari numărul limfocitelor este egal cu $2,61 \pm 0,25 \times 10^9/l$ (minim – $0,16 \times 10^9/l$, maxim – $5,19 \times 10^9/l$); F stat = 2,94, $p < 0,05$ (figura 1).

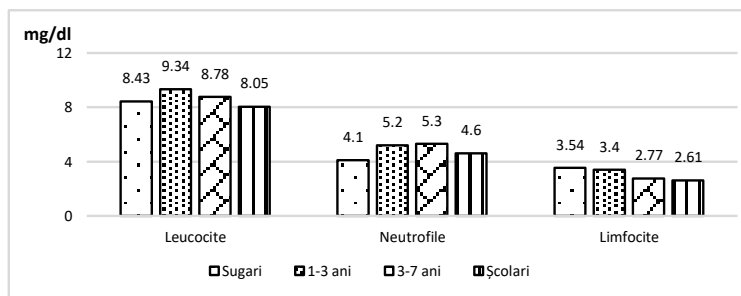


Figura 1. Evaluarea leucocitelor, neutrofilelor și limfocitelor la copiii din studiu

Atunci când se evaluează pacienții cu suspiciune de imunodeficiență celulară, este foarte importantă analiza atentă a numărului total de leucocite și a formulei leucocitare, adaptate standardelor pe vârste. Limfocitopenia severă ($< 3.000/mm^3$) este o constatare deosebit de importantă la sugari și, dacă este confirmată prin testări repetate, trebuie efectuată imediat o evaluare imunologică. Un neajuns al utilizării numărului scăzut de celule T la sugar ca screening pentru anomalii ale dezvoltării celulelor T este că nu identifică pacienții cu sindromul Omen, care înregistrează un număr normal sau ridicat de celule T în ciuda imunodeficienței celulare severe [7, 8]. În plus, celulele T circulante pot fi, de asemenea, observate în cazul unei deficiențe severe ale imunității celulare ca rezultat al încorporării celulelor T materne, care prezintă celule cu memorie predominant CD45RO+ (comparativ cu celulele T naive CD45RA+ găsite la sugarii sănătoși), dar care nu conferă protecție copilului [7, 8].

Tulburările clinice moștenite și dobândite ale funcției fangocitelor rezultă din defecte ale uneia sau mai multor etape majore implicate în distrugerea microbiană. Aceste tulburări se pot realiza la una dintre etape: aderență, chemotaxie, ingestie, degranulare sau producerea de oxidanți microbicizi. Pacienții cu tulburări moștenite prezintă de obicei în copilărie infecții bacteriene și fungice recurente, rebele sau neobișnuite și, de obicei, nu este dificil de determinat dacă acestea sunt în afara limitelor normale [22].

Leucopenia este o reducere a numărului de leucocite circulante la $< 4000/\text{mcL}$ ($< 4 \times 10^9/\text{L}$). Care rezultă din scăderea uneia sau mai multor subclase de leucocite, de obicei, este consecința unui număr redus de neutrofile circulante, deși poate contribui și un număr redus de limfocite, monocite, eozinofile sau bazofile. Leucopenia la pacienți se asociază frecvent cu o capacitate imunitară redusă [5, 21].

Neutropenia este definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de $2500 \times 10^6/\text{L}$ la nou-născuți, sugari și un număr mai mic de $1500 \times 10^6/\text{L}$ la copii mici, copii mai mari și adulți. În ceea ce privește copiii afro-americani, această limită variază între 1000 și $1500 \times 10^6/\text{L}$. Conform numărului absolut de neutrofile, neutropenia este clasificată ca ușoară în valori cuprinse între 1000– $1500 \times 10^6/\text{L}$, moderată în valori cuprinse între 500 – $999 \times 10^6/\text{L}$ și severă în valori $< 500 \times 10^6/\text{L}$.

Severitatea și frecvența infecțiilor sunt invers corelate cu numărul absolut de neutrofile și direct cu prelungirea în timp a neutropeniei. Pe de altă parte, riscul de infecție este mai mare atunci când neutropenia este cauzată de o scădere a producției de celule în seria mieloidă din măduva osoasă, în comparație cu neutropenia din cauza distrugerii lor în sângele periferic [12, 10].

Neutropenia, include în sine o posibilitate largă de diferențiere, care se stabilește în baza mai multor factori cauzali cum ar fi o tulburare primară de producție în măduva osoasă, deficiență genetică sau deficiență ciclică. Cauze suplimentare ale neutropeniei primare includ tulburări maligne de insuficiență medulară sau neoplasme hematologice infiltrative.

Neutropenia, în majoritatea cazurilor este de etiologie secundară implicând cauze extrinseci ale măduvei, cum ar fi boli autoimune, chimioterapie citotoxică sau maladii și infecții supresive, chiar și antibioticele pot fi toxice pentru neutrofile. Neutropenia multifactorială nu este ceva neobișnuit, fiind observată ca exemplu la pacienții care urmează chimioterapie sistemică și mai multe antibiotice cu spectru larg de acțiune [23].

Limfocitopenia se referă la un număr total de limfocite mai mic de $1000/\text{mcL}$ ($< 1 \times 10^9/\text{L}$) la adulți și mai mic de $3000/\text{mcL}$ ($< 3 \times 10^9/\text{L}$) la copii sub 2 ani. La vârsta de 6 ani, limita inferioară a valorilor normale este de $1500/\text{mcL}$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$).

Limfocitele sunt componente esențiale ale imunității celulare și includ celulele T, celulele B și celulele natural killer (NK), toate fiind detectabile în sângele periferic. Dintre acestea, aproximativ 75% sunt celule T, 20% celule B, iar 5% celule NK. Întrucât limfocitele constituie între 20 și 40% din totalul leucocitelor, limfopenia poate rămâne nediagnosticată dacă este evaluat doar numărul total de leucocite, fără efectuarea unui test diferențial al formulei leucocitare.

Limfocitopenia poate fi de origine ereditară sau dobândită. Forma ereditară este cel mai frecvent asociată cu imunodeficiențele primare și cu

afecțiuni care afectează producția limfocitară, precum sindromul Wiskott-Aldrich, deficitul de adenzin deaminază și deficitul de purin nucleozid fosforilază. Aceste tulburări pot duce atât la o producție inadecvată de limfocite, cât și la distrugerea accelerată a celulelor T.

Limfocitopenia dobândită poate apărea secundar unei varietăți de afecțiuni, incluzând subnutriția proteico-energetică, infecțiile virale, precum (HIV, COVID-19, virusul Epstein-Barr), boli autoimune, malignități și medicamente citotoxice sau imunosupresoare [10, 13].

Leucocitoza reprezintă o creștere a numărului de leucocite corespunzătoare vârstei. Numărul de leucocite care depășește 11.000 celule/ μ L la adulți este considerat leucocitoză, iar un număr de leucocite mai mare de 100.000 celule/ μ L este denumit hiperleucocitoză.

Valorile normale ale numărului de leucocite variază în funcție de vârstă și rasă. În general, leucocitoza fiziologică este mai pronunțată la sugari comparativ cu adulții. În perioada copilăriei și adolescenței, limfocitele sunt celulele predominante în frotiul de sânge periferic, în timp ce la vârsta adultă, neutrofilele devin populația leucocitară majoritară.

Valorile leucocitelor adecvate vârstei sunt următoarele: nou-născuți – 13.000 până la 38.000 celule/ μ L; copiii de la naștere până la 2 săptămâni – 5000 până la 20.000 de celule/ μ L; copii la 1 an – 6000 până la 17.500 celule/ μ L, copii la 10 ani – 4500 până la 13.500 celule/ μ L; adulți – 4500 până la 11.000 celule/ μ L [17].

Leucocitoza poate fi o reacție la diverse procese infecțioase, inflamatorii și, în anumite cazuri, fiziologice cum ar fi stresul, exercițiile fizice sau o procedură chirurgicală. Această reacție este mediată de mai multe molecule care sunt eliberate sau suprareglate ca răspuns la evenimente stimulatoare. Aceste molecule includ factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage, ligandul c-kit, molecule de adeziune ca CD11b/CD18 și diverse citokine cum ar fi IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală. Obiectivul reducerii numărului de leucocite este gestionarea patologiei subiacente [6].

Neutrofilia reprezintă o creștere a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic, depășind peste două deviații standard (DS) valoarea medie caracteristică persoanelor sănătoase, adică, $>9,5 \times 10^9/L$. Etiologia neutrofiliei include o varietate de factori fiziologici și patologici.

Neutrofilia fiziologică este observată în sarcină, travaliu și la nou-născuți. Neutrofilia poate rezulta din rate ridicate de eliberare a neutrofilelor din măduva osoasă, modificări ale marginației endoteliale sau a migrației extravasculare, sau o combinație a acestor mecanisme.

Cele mai frecvente cauze declanșatoare a neutrofiliei includ: efortul fizic intens, șocurile electrice, stările emoționale, vărsăturile, convulsiile, tahicardia paroxistică și injecția cu epinefrină.

În cadrul neutrofiliei adevărate, eliberarea accelerată a neutrofilelor din măduva osoasă în circulație poate avea loc fie brusc, prin mobilizarea rezervelor medulare granulocitare ca răspuns la endotoxinele bacteriene, corticosteroizi, etiocolanalone, fie progresiv, prin creșterea susținută a ratei granulocitopoiezei, observată în condiții precum infecțiile persistente, inflamațiile cronice sau neoplaziile.

Nivelul neutrofiliei este rezultatul echilibrului dintre rata de producție și rata de mortalitate a neutrofilelor [11, 21].

Monocitoza este definită ca un număr absolut de monocite mai mare de $1,0 \times 10^9/L$ la adulți și mai mare de $3,5 \times 10^9/L$ la nou-născuți. Monocitoza este asociată cu numeroase afecțiuni datorită rolului lor în inflamațiile și infecțiile acute și cronice, afecțiunile imunologice, reacțiile de hipersensibilitate și repararea țesuturilor [18].

O reacție leucemoidă monocitară este definită ca un număr de monocite $>30\%$ dintr-un număr de leucocite mai mare de $30.000/\mu L$ [16].

Eozinofilia reprezintă un nivel crescut de eozinofile în sânge, peste limita superioară a normalului, este frecvent observată la copii. Aceasta poate fi clasificată fie ca eozinofilie absolută, marcată de un număr de eozinofile care depășește 500 de celule pe microlitru în sânge, fie ca eozinofilie relativă, caracterizată prin eozinofile care constituie peste 6% din numărul total de leucocite. Nivelurile de eozinofile din sângele periferic variază în funcție de vârstă, limitele superioare de referință fiind mai mari la copiii mai mici. Există mai multe categorizări ale tulburărilor eozinofilice, una adoptată pe scară largă fiind cea a Grupului de lucru internațional cooperativ pentru tulburări eozinofile (ICOG-EO). Acest sistem de clasificare împarte eozinofilia periferică în trei categorii: ușoară (500–1499 celule/microL), hipereozinofilie moderată (1500–5000 celule/microL) și hipereozinofilie severă (>5000 celule/microL). Eozinofilia se poate manifesta în diverse forme: tranzitorie, episodică sau persistentă. Deși eozinofilia ușoară sau tranzitorie este observată relativ frecvent în populația pediatrică, aceasta este în general nesemnificativă clinic. În schimb, eozinofilia marcată și persistentă este mai puțin frecventă și ar trebui să necesite o evaluare clinică suplimentară [3].

Actualizarea recentă a ICOG-EO specifică faptul că termenul „persistent” trebuie utilizat pentru hipereozinofilia documentată în cel puțin două examinări la un interval de minim două săptămâni [4].

Bazofilia este definită ca un număr absolut de bazofile mai mare de $0,15 \times 10^9/L$ în sânge. Bazofilia nu este o constatare frecventă în sângele periferic. Această afecțiune se manifestă cel mai frecvent ca un mecanism reactiv asociat cu eozinofilie și un număr absolut de bazofile care depășește 200 celule/ μL . Sunt stabilite intervale diferite în funcție de laborator și de populația locală. Bazofilele sunt esențiale în răspunsul imun al organismului, în special în reacțiile alergice și infecțiile parazitare. Afecțiunile asociate cu bazofilia includ

leucemia mieloidă cronică, tulburările mieloproliferative, reacțiile de hipersensibilitate, tulburările inflamatorii și anumite infecții. Creșterea bazofilelor poate apărea, de asemenea, tranzitoriu ca răspuns la diverși factori declanșatori, cum ar fi alergiile sau stresul [24].

Limfocitoza este definită ca un număr de limfocite mai mare de 8000/ μ L la copiii mici și mai mare de 4000/ μ L la adolescenți și adulți. Având în vedere compoziția fondului limfocitar circulant, este extrem de important să se definească ce subseturi de limfocite (celule T, celule B sau celule NK) sunt suprareprezentate sau subreprezentate atunci când există o tulburare cantitativă. Cauzele limfocitozei la copii includ infecția, medicamentele, tireotxicoza și tulburările limfoproliferative.

Cele mai frecvente infecții care cauzează limfocitoză sunt virusul Epstein-Barr (EBV) și Citomegalovirusul. La copiii mici, infecția cu EBV se prezintă frecvent ca o infecție a căilor respiratorii superioare, dar la adolescenți și adulții tineri poate duce la febră glandulară acută cu faringită, splenomegalie, limfadenită și limfocitoză reactivă profundă [20, 13].

Concluzii.

1. Examinările microscopice de primă linie ale hemoleucogramei rămân a fi cele mai accesibile în rândurile populației generale.
2. Examinarea hemoleucogramei recomandate de primă linie în diagnosticul **posibil** de IDP la copiii din studiu a relatat diferențe semnificative între loturile de vârstă conform valorilor medii ale limfocitelor (F stat = 2,94, $p < 0,05$) și mai puțin după valorile medii ale leucocitelor (F stat = 1,05, $p > 0,05$), neutrofilelor (F stat = 2,26, $p > 0,05$).

Bibliografie

1. Abbas, Abul K., et al. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. Fifth Edition. 2016. Elsevier. p.318 ISBN: 978-0-323-39082-8
2. Blood and bone marrow pathology (Second Edition), Churchill Livingstone, 2011, p.247-261, ISBN 9780702031472,
3. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, Fulkerson PC. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Nov-Dec;7(8):2750-2758.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.011. Epub 2019 May 22.
4. Chiappini, E. Unraveling the diagnostic puzzle of eosinophilia in children. Global Pediatrics, p.7, 2024 100104.
5. David Male, Immunology. An Illustrated Outline, Sixth edition published 2021 by CRC Press, © 2021 Taylor & Francis Group, LLC, p.151
6. *Diagnostic diferențial al leucocitozei.* (n.d.). Retrieved September 10, 2025, from <https://emedicine.medscape.com/article/956278-differential>
7. Efros, Dorina, Șciuca, Svetlana, ș.a.. Criterii de suspexție a pacienților cu idp: istoric și evoluție (Reviu bibliografic). In: *Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului*, 2024, Chișinău: "Print-Caro" SRL, 2024, pp. 99-105. ISBN 978-5-85748-062-5.

8. Efros, Dorina, Tomacinschi, Cristina, Șciuca, Svetlana, ș.a. Predictorii imunodeficiențelor primare la copiii imunocompromiși. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și provocări*, 2023, Chișinău. "Print-Caro" SRL, 2023, pp. 57-63. ISBN 978-9975-175-74-6.
9. Espinoza VE, Emmady PD. Histology, Monocytes. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618/>
10. Evaluarea paraclinică în pediatrie, îndrumar practice. V. Turea, L. Bologa, G. Esanu, ...-Ch.,2009
11. G Zini, Chapter 16 - Abnormalities in leukocyte morphology and number. P 456
12. Katsaras G, Koutsis S, Psaroulaki E et al. Neutropenia in childhood-a narrative review and practical diagnostic approach. Hematol Rep. 2024 Jun 16;16(2):375-389.
13. Kliegman Robert M. [et al.]. Nelson Textbook of Pediatrics, 21th edition, 2020. IE ISBN: 978-0-323-56890-6
14. Lendeckel U, Venz S, Wolke C. Macrophages: shapes and functions. ChemTexts. 2022;8(2):12.
15. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):1-7.
16. Long, S. S., Vodzak, J., & Storch, G. A. Use of common clinical laboratory tests to assess infectious and inflammatory diseases. Principles and practice of pediatric infectious diseases, p. 1484-1498. 2023
17. Mank V, Azhar W, Brown K. Leukocytosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/>
18. Marionneaux, S. Nonmalignant leukocyte disorders. Rodak's Hematology: Clinical principles and applications, 2019 p.445–465.
19. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends Cell Biol. 2005 Nov;15(11):599-607.
20. Mims MP. Lymphocytosis, Lymphocytopenia, Hypergammaglobulinemia, and Hypogammaglobulinemia. Hematology. 2018:682–90.
21. Pediatrie, manual. Sub red.Revenco N. Chișinău:Tipografia "Nova-Imprim", 2021
22. Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Leslie E. Silberstein, et al. Hematology: Basic principles and practice (Seventh Edition), Elsevier, 2018, p. 691-709, ISBN 9780323357623,
23. Rout P, Reynolds SB, Zito PM. Neutropenia. 2024 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
24. Sticco KL, Pandya NK, Zubair M, et al. Basophilia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from:
25. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. Front Immunol. 2020. 2;11:1066.
26. Zanna MY, Yasmin AR, Omar AR, et al. Review of dendritic cells: their role in clinical immunology and distribution in various animal species. Int J Mol Sci. 2021 Jul 28;22(15):8044.

NEW BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF NEONATAL INFECTIONS IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Victoria Grosu

Department of Pediatrics, Public Institution "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) and neonatal respiratory distress syndrome (nRDS) are major complications in preterm infants, often resulting in long-term health issues. Identifying reliable biomarkers for these conditions is crucial for improving clinical outcomes. Infectious diseases are a predominant cause of childhood death. Neonatal infection in particular remains a common tragedy, with ~7 million cases and ~700,000 deaths per year, currently accounting for 40% of mortality in those under 5 years of age (Hanieh Talebi et.al.2025).

Objective: to summarize contemporary evidence on the use of circulating immunological biomarkers in the diagnosis of secondary immunodeficiencies and to identify promising biomarkers for use in personalized management in neonates.

Material and methods: The study was analytical, based on a review of the scientific literature from the PubMed and Google Scholar databases, published between 2018 and 2023.

Results. Studies have highlighted potential biomarkers and mechanisms involved in their pathogenesis. Endothelin-1 (ET-1) is a promising biomarker for predicting BPD, as it is associated with bronchoconstriction and pulmonary hypertension, with elevated levels indicating early risk in preterm infants with nRDS. Interleukin-6 (IL-6) is another significant biomarker, with higher serum levels correlating with BPD development, underscoring the role of inflammation in lung injury. Oxidative stress is also critical, as preterm infants have immature antioxidant defenses, leading to increased lung tissue damage. Specifically, neonatal APCs typically produce less proinflammatory (interleukin-1 β [IL-1 β], TNF- α) and T helper 1 (Th1) promoting cytokines (IL-12p70, type 1 IFN), but equal or greater amounts of Th17 promoting cytokines (IL-23, IL-6) compared with adult cells. Robust neonatal production of IL-6 induces a physiological hepatic acute phase response at birth, including induction of mannose binding lectin (MBL), C-reactive protein (CRP), and LPS-binding protein (LBP) that rise in the first week of life, possibly broadly enhancing resistance to infection, and contributes to healing of tissues injured during birth. **Conclusion.** Biomarkers diagnosis in lung lesions in newborn children has a major diagnostic value for preventing infant mortality and evolution newborn management.

Keywords: biomarkers, bronchopulmonary dysplasia, neonatal respiratory distress syndrome



Semne de Suspiciune pentru Imunodeficientele Primare

Imunodeficientele Primare (IDP) produc la copii și adulți infecții care recidivează frecvent și, în general, sunt greu de tratat. Una din 500 de persoane este afectată de una dintre Imunodeficientele Primare cunoscute. **Dacă tu sau cineva cunoscut ție este afectat de două sau mai multe dintre următoarele Semne Sugestive, vorbește cu un doctor despre posibila prezenta a unei Imunodeficiente Primare nediagnosticată.**

- 1** Patru sau mai multe otite noi într-un an
- 2** Doua sau mai multe sinuzite severe într-un an
- 3** Antibiot terapie orală cu durată de peste două luni cu efect minim
- 4** Doua sau mai multe pneumonii într-un an
- 5** Creștere insuficientă
- 6** Infecții cutanate profunde sau abcese recurente de organ
- 7** Afte bucale sau infecții cutanate fungice persistente
- 8** Necesitatea tratamentului antibiotic intravenos pentru vindecarea infecțiilor
- 9** Doua sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemii
- 10** Istoric familial pozitiv (boli asemănătoare în familia largită).



Copilăria este perioada în care se scrie alfabetul imunității – un limbaj pe care medicii trebuie să-l înțeleagă și să-l ocrotească.