



CULEGEREA DE LUCRĂRI A
CONFERINȚEI CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

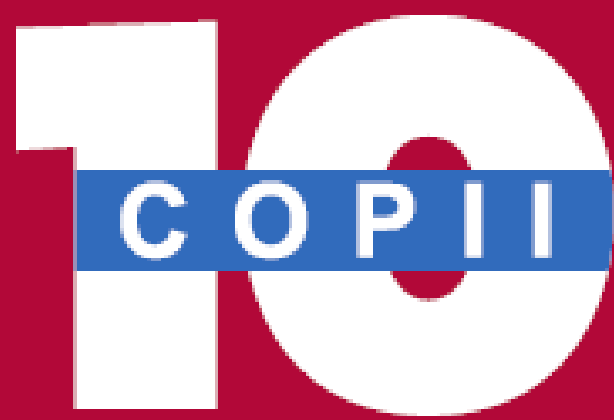
IMUNODEFICIENȚE , PRIMARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA SUCCESE ȘI PROVOCĂRI

1 decembrie 2023

Chișinău

Republica Moldova





Semne de Suspiciune pentru Imunodeficiențele Primare

Imunodeficiențele 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 Imunodeficiențele 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 prezență a unei Imunodeficiențe Primare nediagnosticate.**

- 1** Patru sau mai multe otite noi într-un an
- 2** Două sau mai multe sinuzite severe într-un an
- 3** Antibioterapie orală cu durată de peste două luni cu efect minim
- 4** Două 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** Două sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemii
- 10** Istoric familial pozitiv (boli asemănătoare în familia largită).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



**Conferința cu participare internațională
"Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – Realizări și perspective
Chișinău, 1 decembrie 2023**

**Conferință națională
cu participare internațională**

**„Imunodeficiențe primare
în Republica Moldova –
succese și provocări”**

1 decembrie 2023, Chișinău

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

"Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și provocări", conferință națională (2023; Chișinău). Conferință națională cu participare internațională "Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și provocări", 1 decembrie 2023, Chișinău / comitetul științific: Ina Palii (președinte) [et al.]. – [Chișinău]: [S. n.], 2023 (Print-Caro). – 101, [3] p.: fig., tab.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova [et al.]. – Rez.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – [100] ex.

ISBN 978-9975-175-74-6.

612.017:616-092(082)

I-48

Tipar executat la Tipografia Print Caro, mun. Chișinău, str. Columna, 170

	Cuprins	Pag.
1.	Programul Conferinței	4
2.	Comitetul de organizare	7
3.	Comitetul științific	8
4.	WELCOME TEXT. ABOUT IPOPI	9
5.	BUN VENIT. DESPRE IPOPI	10
6.	Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova – succese și așteptări	11
7.	Când ne gândim la o imunodeficiență primară?	15
8.	Imunodeficiența comună variabilă – fenotipuri clinice	23
9.	Afectarea sistemului bronhopulmonar la copiii cu imunodeficiențe primare	32
10.	Când BCG-ita este sugestivă pentru imunodeficiență?	37
11.	Evaluarea unui copil cu neutropenie	42
12.	Patologia fagocitului în imunodeficiențele primare	49
13.	Asociația română a pacienților cu imunodeficiențe primare – ARPID	52
14.	Provocările diagnostice și terapeutice în sindromul di George cu complicații cardiovasculare.	55
15.	Predictorii imunodeficiențelor primare la copiii imunocompromiși	57
16.	Manifestările evolutive bronhopulmonare la sugarul cu infecție COVID-19	64
17.	Complicații ale corpurilor străini traheobronșici la copii	70
18.	Evaluarea semnelor clinice de afectare respiratorie la copiii cu displazia bronhopulmonară	78
19.	Dezvoltarea neurologică și sechelele neurologice la nou-născuții prematuri	83
20.	Infecțiile Pseudomonas aeruginosa și Aspergillus fumigatus la copiii cu fibroză chistică	93
21.	Infecția bacteriană în pneumonia comunitară la copii	98

**Conferință națională cu participare internațională
„Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și
provocări”,**

1 decembrie 2023, Chișinău, 13.30-18.00

*Ordinul Ministerului Sănătății nr. 999 din 15 noiembrie 2023,
4 credite EMC*

**Programul Conferinței națională cu participare internațională
„Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și
provocări**

Cuvânt de salut

- Ministerul Sănătății a Republicii Moldova
- Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- International Patient Organisation for Primary Immunodeficiens

Moderatori:

- **Svetlana Șciuca**, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, prof.univ., dr.hab.șt.med., m.c. al Academiei de Științe din Moldova
- **Mihaela Bataneanț**, Dr. Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania
- **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.med., Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului

1. Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova – succese și provocări – **Svetlana Sciuca**, șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., dr.hab.șt.med., membru corespondent al AȘM
2. Când ne gândim la o imunodeficiență primară – **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România
3. Diagnosticul molecular-genetic al imunodeficiențelor primare în Republica Moldova – **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.med., conf. cercetător, Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
4. Evaluarea și managementul hipogamaglobulinemiei – **Rodica Selevestru**, conf. universitar, dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,
5. Imunodeficiența comună variabilă – fenotipuri clinice – **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România
6. Sindromul DiGeorge la copii – particularități diagnostice – **Alexandr Dorif**, colaborator științific, Laboratorul Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
7. Imunofenotiparea limfocitară în diagnosticul imunodeficiențelor – **Natalia Șneanina**, biolog molecular, șef Departament citometriei în flux, ALFA Diagnostica

Sesiunea II

Moderatori:

- **Ina Palii**, prof. univ., șef Clinica Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului
- **Otilia Stânca**, Președinte ARPID, membru al Comitetului de conducere al IPOPI, Timișoara, România

- **Rodica Selevestru**, conferențiar universitar, dr.șt.med., USMF „Nicolae Testemițanu”

1. Sindroame cardio-vasculare la copiii cu imunodeficiențe primare – caracteristici clinice și imunologice – **Ina Palii**, prof. univ., șef Clinica Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului, prof. univ.,

2. Afectarea sistemului bronhopulmonar la copii cu imunodeficiențe primare – Svetlana Sciuca, șef Clinică Pneumologie, prof. univ., **Cristina Tomacinschii**, doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

3. Când BCG-ita este imunodeficiență – **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România

4. Evaluarea unui copil cu neutropenie – **Cristina Tomacinschii**, doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

5. Patologia fagocitului în imunodeficiențele primare – **Cristina Tomacinschii**, doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

6. Manifestări hematologice benigne și maligne la copilul cu imunodeficiențe – **Rodica Golban**, medic oncohematolog pediatru, Institutul Oncologie

7. Asociația Română a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (ARPID) – vocea pacienților cu imunodeficiențe primare din România – **Otilia Stânca**, Președinte ARPID, membru al Comitetului de conducere al IPOPI, Timișoara, România

8. Familiile copiilor cu imunodeficiențe din Republica Moldova – probleme și așteptări – **Șișcu Mihail, Olga Sîrbu, Pușca I.**, Republica Moldova

Comitetul de organizare

Președinte

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

Co-președinte

- **Otilia Stânca**, Președinte ARPID, membru al Comitetului de conducere al IPOPI, Timișoara, România

Secretari

- **Rodica Selevestru** – asistent univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii

- **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania
- **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.med., conf. cercetător, Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
- **Cristina Tomacinschi** – USMF „Nicolae Testemitanu”, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău

Comitetul științific

Președinte

- ***Ina Palii***, prof. univ., șef Clinica Pediatrie și Cardiologie, Institutul Mamei și Copilului, prof. univ.

Vice-președinte

- ***Mihaela Bataneanț***, Universitatea de Medicina și Farmacie „Victor Babes”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Turcanu”, Timisoara, Romania

Secretari

- ***Cristina Tomacinschi*** – USMF „Nicolae Testemitanu”, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău

Membrii

- ***Svetlana Șciuca***, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- ***Victoria Sacară***, conferențiar universitar, dr.hab.șt.med., Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
- ***Rodica Selevestru*** – asistent univ., dr.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

WELCOME TEXT

IPOPI is delighted to welcome you to the international conference "Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova - Advances and Hope", in Chisinau, Republic of Moldova.

We are excited to bring together clinicians working in the field of primary immunodeficiencies (PID)/ inborn errors of immunity (IEI) alongside patient representatives and other interested stakeholders.

This hybrid conference is organised in the framework of the 2023 IPOPI PIDetect programme which aims to enhance the diagnostic expertise and PID patient care in Moldova. Building on the successful traineeship in collaboration with Dr Bataneant from the Timisoara Louis Turcana Children Hospital in Romania, the hybrid conference aims to share the newly acquired knowledge more widely with physicians throughout Moldova.

We thank Prof Sciuca and her team for their commitment to this programme and their efforts towards optimal PID patient care and management.

ABOUT IPOPI

IPOPI is a non-profit international organisation and the leading advocate for primary immunodeficiency (PID) patients worldwide working in collaboration with patients, doctors, politicians, regulators, the pharmaceutical industry and other relevant stakeholders. IPOPI is the Association of national PID patient organisations dedicated to improving awareness, access to early diagnosis and optimal treatments for primary immunodeficiency patients worldwide through global collaboration. Founded in 1992, IPOPI has experienced significant growth over the past three decades and currently represents 72 distinct national patient organisations globally.

BUN VENIT

IPOPI este încântat să vă ureze bun venit la conferința internațională „Errorile înăscute ale imunității în Republica Moldova – succese și așteptări”, la Chișinău, Republica Moldova. Suntem încântați să aducem laolaltă medicii care lucrează în domeniul imunodeficiențelor primare (PID)/erori înăscute ale imunității (IEI), alături de reprezentanți ai pacienților și alți factori interesați.

Această conferință hibridă este organizată în cadrul programului IPOPI PIDetect 2023, care își propune să îmbunătățească expertiza de diagnostic și îngrijirea pacienților cu PID în Moldova. Bazându-se pe stagiul de succes în colaborare cu Dr. Bătăneant de la Spitalul de Copii Timișoara Louis Turcana din România, conferința hibrid își propune să împărtășească cunoștințele nou dobândite pe o scară mai largă cu medicii din toată Moldova.

Mulțumim profesorului Sciuca și echipei ei pentru angajamentul față de acest program și eforturile depuse pentru îngrijirea și gestionarea optimă a pacienților cu PID.

DESPRE IPOPI

IPOPI este o organizație internațională non-profit și principalul avocat al pacienților cu imunodeficiență primară (PID) din întreaga lume, care lucrează în colaborare cu pacienți, medici, politicieni, autorități de reglementare, industria farmaceutică și alte părți interesate relevante. IPOPI este Asociația organizațiilor naționale de pacienți cu PID dedicată îmbunătățirii gradului de conștientizare, accesului la diagnosticare precoce și tratamente optime pentru pacienții cu imunodeficiență primară din întreaga lume, prin colaborare globală. Fondată în 1992, IPOPI a cunoscut o creștere semnificativă în ultimele trei decenii și reprezintă în prezent 72 de organizații naționale distincte de pacienți la nivel global.

ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE IMUNITĂȚII ÎN REPUBLICA MOLDOVA – SUCESE ȘI AȘTEPTĂRI

Prof. univ. Svetlana Sciuca,

Șef Clinică Pneumologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Erorile înnăscute ale imunității (IEI) sau imunodeficiențele primare (PID) sunt boli congenitale care determină o susceptibilitate înaltă la infecții, autoimunități și afecțiunile maligne. IEI necesită recunoaștere timpurie și o abordare prin echipă multidisciplinară pentru a asigura o calitate mai bună a vieții pacienților afectați.

Extinderea diagnosticului genetic din ultimii ani a condus la creșterea remarcabilă a numărului entităților cunoscute. Din păcate pentru unele țări mici ca RM posibilitățile de diagnostic și tratament sunt modeste, da asta nu a împiedicat succesele și progresul în domeniul IEI.

Ne-am propus prezentarea parcursului conștientizării, diagnosticului și tratamentului IEI în RM.

Abstract

Inborn errors of immunity (IEI) or primary immunodeficiencies (PIDs) are congenital diseases that cause a high susceptibility to infections, autoimmunities and malignancies. IEI requires early recognition and a multidisciplinary team approach to ensure a better quality of life for affected patients.

The expansion of genetic diagnosis in recent years has led to a remarkable increase in the number of known entities. Unfortunately, for some small countries like the Republic of Moldova, the diagnosis and treatment possibilities are modest, but this has not prevented successes and progress in the field of IEI.

We aimed to present the course of awareness, diagnosis and treatment of IEI in the Republic of Moldova.

Erorile înnăscute ale imunității (IEI) sau imunodeficiențele primare (PID) sunt boli congenitale care determină o susceptibilitate înaltă la infecții, autoimunități și afecțiunile maligne. IEI necesită recunoaștere timpurie și o abordare prin echipă multidisciplinară pentru a asigura o calitate mai bună a vieții pacienților afectați.

Conform celei mai recente clasificări, datorită dezvoltării rapide a diagnosticului imunologic și genetic în țările occidentale s-a ajuns la descoperirea a peste 430 IEI [1]. Cu toate acestea, diagnosticul tardiv și decesul precoce al unor pacienți rămâne a fi o realitate în multe țări din cauza lipsei unor tehnici de laborator adecvate și a unor specialiști instruiți în imunologie și IEI [2].

Republica Moldova este o țară mică din Europa de Est, mărginită de Ucraina și România, care se confruntă cu o istorie tulbură. Moldova are o populație de 2,6 milioane de locuitori și s-a dezvoltat lent, iar resursele economice permit doar realizări limitate în domeniul medical.

După Declarației de independență din 1991, țara noastră s-a confruntat cu provocări economice și mai severe, care au afectat finanțarea pentru îngrijirea sănătății și alte activități de asistență socială. Prin urmare, doar unii pacienți cu boli rare, inclusiv IEI, își pot permite să plece în străinătate pentru diagnostic și tratament adecvat.

Istoricul imunodeficiențelor primare în Republica Moldova își are începutul cu un „puzzle” clinic complicat al unui pacient, ulterior diagnosticat cu IEI, care a dat de înțeles cât de important este să creeze o punte între cunoștințele dobândite în domeniu și nivelul slab de management al pacienților în țări precum RM. Astfel s-a propus organizarea unui grup de lucru profesionist care să se concentreze pe IEI, pionierul acestei misiuni fiind profesorul Ludmila Cerempei, care reușește în 2008 să stabilească legături de colaborare cu J Project (Programul de colaborare pentru educația personalului medical și cercetare clinică, înființat în 2004 pentru a îmbunătăți îngrijirea complexă a pacienților IEI din Europa Centrală și de Est) fructificate prin prima întâlnire a JP la Chișinău în 2008, deschizând calea misionarului JP în RM. La momentul acestui eveniment, cunoștințele despre IEI în RM lipseau aproape complet și doar câțiva pacienți erau suspectați clinic.

Totodată datorită colaborării în 2014, este confirmat genetic în laboratorul din Debrecen diagnosticul de boală Bruton la un băiat de 19 ani.

Moartea timpurie a profesorului Cerempei în 2014 a șocat comunitatea IEI în curs de dezvoltare și a durat câțiva ani până când Profesor Svetlana Sciuca, un cunoscut medic pneumolog pediatru cu abilități în imunologie clinică a preluat inițiativa de reorganizare a programului IEI și reactivarea grupului de lucru. Conceptul profesorului Sciuca s-a bazat pe evenimente educaționale incluzând prelegeri, prezentări de cazuri, ateliere de lucru și distribuire de articole publicate despre IEI în reviste internaționale.

De fiecare data conferințele întrunesc invitați din alte țări, inclusiv Ungaria, România, Ucraina, Belarus, Rusia, SUA, Canada. Protocoalele naționale privind diagnosticarea deficitului selectiv de IgA, sindromului Wiskott-Aldrich, ataxie-telangiectazie, sindrom Nezelof și sindrom DiGeorge au fost elaborate și oferite profesioniștilor din diverse domenii. Aceste protocoale s-au bazat pe ghidurile ESID și EAACI ale căror membri au devenit medicii din RM.

Pacienții IEI au fost o inspirație pentru a scrie articole, în special rapoarte de caz clinic și recomandări metodice în reviste naționale pentru a promova diagnosticul și a crește gradul de conștientizare a IEI, acestea au fost prezentate și discutate la conferințe internaționale (EAACI, 10 rezumate; ESID, 5 rezumate).

Conștientizarea și amplificarea cunoștințelor teoretice despre imunodeficiențele primare au sensibilizat și implicat medicii geneticieni, actual în Laboratorul de Genetică, fiind posibil să se efectueze amplificarea PCR, secvențierea Sanger și diagnosticarea sindromului DiGeorge prin utilizarea FISH, recent fiind implementată utilizarea testelor TREC (cercuri de excizie de recombinare a celulelor T) și KREC (cercuri de excizie de recombinare cu ștergere kappa). Alte metode accesibile de imunodiagnostic includ determinările izotipurilor de imunoglobuline serice și imunofenotiparea prin citometrie în flux cu determinarea panoului de bază (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20).

Promovarea și conștientizarea IEI, de comun cu îmbunătățirea metodelor de diagnostic au condus creșterea numărului de pacienți diagnosticați: majoritatea pacienților prezintă deficiență selectivă de IgA (65,6%), imunodeficiențe combinate cu caracteristici sindromice (ataxie-telangiectazie–5,9%; Sindromul Wiskott-Aldrich–5,9%; Sindromul DiGeorge–5,9%). Până în prezent, confirmați genetic în cadrul laboratorului nostrum fiind 12,3% din toți pacienții.

Tabelul1. Numărul pacienților cu PID pe parcursul anilor

Tipuri IDP	2014	2016	2018	2021
sIgA deficiency	21	34	44	44
X-linked agammaglobulinemia	1	4	4	4
CVID	0	0	1	1
Hyper-IgM	0	0	1	1
Ataxia-telangiectasia	2	3	3	4
Wickoff-Aldrich syndrome	0	2	3	4
DiGeorge syndrome	1	1	4	4
Bloom syndrome	0	0	1	1
Nezelof syndrome	0	0	2	2
SCID	0	0	1	1
Griscelli syndrome	0	0	0	1
Total	25	50	64	67

Un impact remarcabil a fost sesizat și asupra tratamentului pacienților cu IEI. Înainte de 2019, în RM nu exista niciun program de administrare a imunoglobulinei umane intravenoase (IVIG), iar pacienții cu deficit de imunoglobuline erau tratați cu preparate intramusculare. Substituția IVIG este acum aprobată și disponibilă atât copiilor, cât și adulților cu IEI. Din păcate, transplantul de celule stem nu este încă disponibil, dar colaborarea în acest sens cu alte țări este în desfășurare.

Concluzie.

Inițierea activității profesionale axate pe IEI, inclusiv diagnosticul și tratamentul pacienților, înființarea unui grup național de lucru pentru coordonarea educației medicale a condus la creșterea gradului de conștientizare a comunității profesionale din RM. Toate acestea au schimbat remarcabil viziunea existentă asupra medicinei clinice și imunologiei prin introducerea unei noi viziuni despre IEI și importanța acestora în îngrijirea pacienților. Suntem pe deplin conștienți de uriașele provocări viitoare care ne așteaptă.

Bibliografie.

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2019; 40: 24-64.
2. Maródi L, the J Project Study group. Fifteen years of the J Project. *J Clin Immunol* 2019; 39: 363-369.
3. Tomacinschi, C., Selevestru, R., Sciuca, S. The broad spectrum of causative pathogens associated with respiratory infections in primary immunodeficiency diseases. In *Scientific Collection "InterConf"*, 2020; 3:1084-1087.
4. Sciuca, S., Sinitina, L., Petrovici, V., Selevestru, R., Tomacinschi, C. (2019) Primary immunodeficiency diseases in children in the Republic of Moldova, Book of Abstracts (586, Other), ESID, Bruxelles, Belgium, 18-21 September, 2019, p.541.
5. Maródi L, The J Project Study Group. The Konya Declaration for patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 2019; 40:770-773.

CÂND NE GÂNDIM LA O IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ?

Mihaela Bătăneanț

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România

Rezumat. Imunodeficiențele primare (IDP), deși consecința unor defecte ale sistemului imun, sunt dovada complexității și diversității acestuia. Cu o incidență de 1:2000 persoane, IDP nu mai sunt considerate boli rare, însă fiecare din cele peste 500 de tipuri de IDP rămâne o boală rară. Sunt boli orfane datorită faptului că sunt necunoscute de către medici, aproximativ 80% dintre pacienți fiind nediagnosticsați, incorect diagnosticsați sau diagnosticsați tardiv. Diagnosticul precoce este esențial în IDP și chiar salvator de viață în imunodeficiențele combinate severe, motiv pentru care în tot mai multe țări se discută introducerea screeningului neonatal pentru acestea. Cel mai frecvent semn sugestiv de IDP rămâne susceptibilitatea patologică la infecții cu anumite tipuri de agenți patogeni, cu localizare și de severitate neobișnuită, recurente și persistente în ciuda tratamentului corect efectuat. Falimentul creșterii și istoricul familial pozitiv sau de deces prin infecție la vârstă mică sunt de asemenea foarte sugestive pentru IDP. O altă categorie importantă de manifestări care pot indica o IDP sunt

cele de dereglare imună: granuloamele, bolile autoimune, febra periodică, eczema, limfoproliferarea și diareea cronică neexplicată. Diagnosticul se face etapizat impunând investigații sofisticate și costisitoare de care dispun numai centrele specializate în IDP. Diagnosticul precoce rămâne cheia succesului în IDP, aceasta însemnând mai puține sau absența complicațiilor, doze mai mici de imunoglobulină, o calitate și o durată a vieții mai mari și o șansă mai mare de vindecare în IDP combinate severe.

Abstract. Primary immunodeficiencies (PIDs), although the consequence of defects in the immune system, are proof of its complexity and diversity. With an incidence of 1:2000 people, PIDs are no longer considered rare diseases, but each of the more than 500 types of PIDs remains a rare disease. They are orphan diseases due to the fact that they are unknown by doctors, approximately 80% of patients being undiagnosed, incorrectly diagnosed or late diagnosed. Early diagnosis is essential in PIDs and even life-saving in severe combined immunodeficiencies, which is why more and more countries are discussing the introduction of neonatal screening for them. The most common suggestive sign of PIDs remains the pathological susceptibility to infections with certain types of pathogens, with unusual localization and severity, recurrent and persistent despite the correct treatment. Growth failure and positive family history or death by infection at a young age are also highly suggestive of PIDs. Another important category of manifestations that may indicate an PIDs are those of immune dysregulation: granulomas, autoimmune diseases, periodic fever, eczema, lymphoproliferation and unexplained chronic diarrhea. The diagnosis is made in steps, requiring sophisticated and expensive investigations available only to centers specialized in PID. Early diagnosis remains the key to success in PIDs, this means fewer or no complications, lower doses of immunoglobulin, a higher quality and duration of life and a greater chance of cure in severe combined PIDs.

Introducere.

Imunodeficiențele primare (IDP), denumite astăzi erori înnăscute ale sistemului imun (IEI), reprezintă un grup heterogen de boli ereditare, caracterizate prin existența unuia sau a mai multor defecte intrinseci la nivelul sistemului imun. Deși prima descriere din punct de vedere medical datează de numai aproximativ 70 ani, în prezent au fost descrise peste 500 tipuri de IDP, în peste 480 dintre ele fiind astăzi cu precizie identificat substratul genetic cauzal.

IDP sunt considerate boli genetice rare (Eurordis, Nord), totuși mai frecvente ca mucoviscidoza sau hemofilia. În prezent se consideră că prevalența

IDP este în medie de aproximativ 1 / 2000 de indivizi, ea variind de la țară la țară. Cea mai frecventă IDP este deficitul de IgA (1: 300-500 indivizi) însă cel mai frecvent diagnosticată IDP este imunodeficiența comună variabilă (CVID), reprezentând aproximativ 20% dintre toate IDP.

În 2021 erau raportați la registrul ESID (European Society for Immunodeficiencies) aproximativ 30.000 pacienți cu IDP, frecvența lor în funcție de tipul de boală fiind: ID predominant anticorpice – 56,66%, urmate de alte imunodeficiențe bine-definite- 13,91%, defecte ale fagocitelor – 8,73%, imunodeficiențe predominant celulare T – 7,47%, deficiențe ale sistemului complement – 4,89%, boli genetice ale reglării imune – 3,89%, boli autoinflamatorii – 2,06%, defecte la nivel de receptori și componente de semnalizare – 1% și neclasificate – 1,41%.

Clasificare

Pentru acest atât de larg și heterogen grup de boli, nu există un singur sistem de clasificare. Privind retrospectiv diferitele sisteme de clasificare constatăm că ele reflectă poate cel mai pregnant progresele uluitoare din domeniul imunologiei și IDP. Dacă la începutul anilor '90 IDP se clasificau ținând cont de tipul de celule implicate în patogeniza bolii, în prezent, ca urmare a descoperirii genelor cauzatoare de boală în majoritatea dintre IDP și, prin urmare, a înțelegerii mecanismelor moleculare și de semnalizare imună, clasificarea IDP ține cont de acestea. (Tabelul 1)

Tabelul 1. Ultima clasificare după Uniunea Internațională a Societăților Imunologice.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Imunodeficiențe cu afectare a imunității celulare și umorale2. Imunodeficiențe combinate asociate cu fenotip sindromatic3. Imunodeficiențe predominant anticorpice4. Boli ale dereglării imune5. Defecte ale numărului și funcției fagocitelor6. Defecte ale imunității intrinseci și înnăscute7. Boli autoinflamatorii8. Deficiențe ale complementului9. Boli care asociază Insuficiență medulară10. Fenocopii ale erorilor înnăscute ale imunității |
|---|

3. Diagnostic

Diagnosticul cât mai precoce al IDP este de o importanță covârșitoare, prin aceasta reducându-se numărul spitalizărilor repetate al tratamentelor antiinfecțioase agresive și apariției de leziuni organice ireversibile reușind astfel includerea pacienților în cadrul unor protocoale terapeutice cât mai țintite.

În acest sens au fost stabilite o serie de situații clinice care îl obligă pe medical practician să se gândească la o IDP. (Tabelele 2, 3, 4, 5 și 6)

Tabelul 2. Cele mai sugestive semne de imunodeficiență

1. Infecțiile	- recurente - persistente * > 21 de zile în infecțiile bacteriene * > 7 zile în infecțiile virale - severe - cu germeni oportuniști - necesită antibioterapie intravenoasă
2. Falimentul creșterii	
3. Manifestări ale dereglării imune:	
.....	- granuloame - autoimunitate - febră recurentă - eczemă atipică - limfoproliferare - diaree trenantă
4. Nou-născuții sau sugarii mici cu limfopenie	
5. Persistența candidozei bucale după vârsta de 1 an	
6. Absența timusului la examenul radiologic sau absența / hipoplazia organelor limfoide	
7. Reacțiile infecțioase severe postvaccinale cu tulpini vii atenuate (BCG, polio, rotavirus)	
8. Reacția grefei contra gazdă la limfocitele materne sau la transfuziile neiradiate	
9. Neoplaziile	
10. Istoric familial de deces prin infecție la vârstă mică sau de IDP cunoscută	
11. Angioedem recurent	

Tabelul 3. Istoric

1. Patognomonic pentru IDP este istoricul de infecție

- infecții bacteriene recurente (mai frecvente decât cele estimate pentru vârsta pacientului)
- mai mult de 1 infecție severă (meningită, osteomieliță, pneumonie, sepsis)
- infecții atipice, cronice, de severitate neobișnuită sau care nu răspund la tratamentul obișnuit (necesită antibioterapie intravenoasă)
- abcese la nivelul organelor interne
- abcese subcutanate recurente (în special la vârsta copilăriei)
- diaree prelungită sau recurentă
- infecții cu germeni oportuniști
- veruci severe sau cu durată anormală, moluscum contagios generalizat
- Candidiază extensivă, candidoză bucală recurentă > 1 an
- reacții postvaccinale severe (BCG, polio, varicela, rotavirus)

2. Nu uita de istoricul familial!

- familie cunoscută cu IDP
- decese prin infecție sau neexplicate la vârsta de sugar
- consanguinitate (cunoscută sau suspectată)
- boli autoimune sau hemopatii maligne afectând mai mulți membrii ai familiei

3. Alte semne care pot să ridice suspiciunea de IDP dar nu sunt caracteristice doar acestora

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- aplazia sau hipoplazia de timus- angioedem recurent- boli autoimune- tendință la sângerare- malformații cardiace (în special defecte conotruncale)- diaree cronică, malabsorbție, insuficiență pancreatică- detașare întârziată a bontului ombilical (> 4 săptămâni) | <ul style="list-style-type: none">- reacția grefei contra gazdă la limfocitele materne sau la transfuziile neiradiate- granuloame- hipersensitivitate la soare- convulsii hipocalcemice- boală inflamatorie intestinală (atipică)- malignopatii (limfoame)- vindecare dificilă a plăgilor, cicatrici |
|---|--|

<ul style="list-style-type: none"> - erupție întârziată a dentiției primare - retard de dezvoltare (progresiv) - boală obstructivă pulmonară refractară la tratament - eczemă (severă, atipică) - falimentul creșterii (copil) sau scădere ponderală (adult) - întârzierea schimbării dentiției primare 	<ul style="list-style-type: none"> - febră recurentă - anomalii scheletale sau costale - timom - bronșiectazii, pneumatocele, boală interstițială pulmonară neexplicate - vasculită
---	--

Tabelul 4. Examenul fizic

Piele și fanere	Păr sau dinți anormali. Eczemă. Eritrodermie neonatală. Albinism (parțial). Paloare. Incontinentia pigmenti. Distrofie unghială. Veruci sau moluscum extensiv. Alopecie congenitală. Vitiligo. Peteșii (cu debut precoce / cronice). Abcese reci. Telangiectasie. Hipo- / anhidroză
Cavitate orală	Gingivostomatită severă. Periodontită. Afte recurente. Ulcere orale gigante. Candidoză bucală. Incisivi conici. Hipoplazie de smalț. Persistența dinților primari.
Ochi	Leziuni retiniene. Telangiectazie.
Țesut limfoid	Absența ganglionilor limfatici și amigdalelor. Limfadenopatie (excesivă). Asplenie. Hepatomegalie. Splenomegalie.
Neurologic	Ataxie. Microcefalie. Macrocefalie.
Alte	Angioedem (fără urticarie). Degete hipocratice. Dismorfism. Nanism sau creștere dizarmonică.

Tabelul 5. Investigații de bază

Hematologice Hemogramă cu reticulocite. Frotiu sanguin periferic.	Neutropenie. Neutrofilie. Limfopenie. Eozinofilie. Granule gigante sau absente în granulocite. Corpi Jolly. Trombocitopenie. Microtrombocite. Anemie (aplastică, hemolitică)
Biochimice	Hipocalcemie. Hipofibrinogenemie. Hipertrigliceridemie. Hiperferritinemie. PCR sau alți parametrii inflamatori scăzuți în discordanță cu severitatea infecției
Imunologice de bază	Electroforeză de proteine, IgA, IgG, IgM, IgE total, subclase de IgG, subpopulații limfocitare, CH100, răspunsul la vaccinare, bursttest, test de transformare limfoblastică

Tabelul 6. Definiția neutropeniei și limfopeniei

	Neutropenia	Limfopenia
0-1 an	< 1000/μL	< 3000/ μL
>1 an	<1500/ μL	
>3 ani	-	<1500/ μL
Adult	< 1500/ μL	< 1000/ μL

În prezent, multe din IDP sunt tratabile iar tratamentul specific precoce instituit poate preveni complicațiile devastatoare inevitabile (supurative cronice, autoimune, maligne, de hipersensibilizare).

Din punct de vedere clinic, IDP se caracterizează printr-un tablou polimorf, atât ca manifestări, cât și ca debut.

Debutul bolii poate avea loc începând cu primele luni de viață (ex. SCID, agamaglobulinemia) și mergând până spre pubertate sau chiar la vârsta de adult (ex. CVID).

Chiar dacă manifestările clinice sunt variate, tabloul clinic este dominat de infecțiile recurente și/sau cu evoluție severă.

Să nu uităm că perioada miciei copilării, cea a intrării în colectivitate, se caracterizează în mod normal prin infecții mai frecvente comparativ cu celelalte etape ca urmare a lipsei experienței imunologice. Astfel sunt permise în această perioadă până la 8 infecții de căi respiratorii superioare / an și până la 5 gastroenterocolite / an.

Deși nu există un model clinic specific de exprimare pentru fiecare tip de IDP, trăsăturile clinice și substratul etiologic al infecțiilor pot fi adesea orientatorii pentru o formă clinică sau alta de boală.

Concluzii.

În fața oricărei infecții recurente, severe sau persistente care nu răspunde conform așteptărilor la antibioterapie corectă sau care este cauzată de agenți infecțioși oportuniști sau neobișnuiți trebuie să luăm în considerare posibilitatea prezenței unei imunodeficiențe primare sau secundare. Acest fapt devine și mai sugestiv dacă în familia pacientului există decese la vârstă mică prin infecție. De asemenea IDP trebuie exclusă în orice caz de boală autoimună, limfoproliferare policlonală și cancer.

Un diagnostic precoce va duce la prevenția complicațiilor ireversibile și la o calitate mai bună a vieții acestor pacienți, acest fapt putând fi realizat și prin introducerea screeningului neonatal pentru imunodeficiențe primare.

BIBLIOGRAFIE

1. Esther de Vries. Patient/centred screening for primary immunodeficiency, a multi/stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update; *Clin Exp Immunol* 2011; 167 (1):108-19
2. Hans D. Ochs, C.I.Edvard Smith, Jennifer M. Puck. Primary immunodeficiency diseases – a molecular and genetic approach, Oxford University Press, 2014
3. Hans D. Ochs, C.I.Edvard Smith, Jennifer M. Puck. Primary immunodeficiency diseases – a molecular and genetic approach, Oxford University Press, 2007
4. Nima Rezaei, Asghar A ghamohammadi, Luigi D. Notarangelo. Primary immunodeficiency diseases, Springer, 2008
5. .Fred S.Rosen, Maxime Seligmann, Immunodeficiencies; Harwood Academic Publishers, 1993
6. .S.Jyothi, S.Lissauer, S.Welch, S.Hackett, Immune deficiencies in children: an overview: *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013
7. <http://esid.org/Working/Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>
8. Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Capucine Picard et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* (2018) 38:129–143
9. Stiehm's immune deficiencies, Elsevier 2020
10. Tangier S. et al; Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee; *Journal of Clinical Immunology*, 2020

IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ – FENOTIPURI CLINICE

Mihaela Bătăneanț,

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România

Rezumat.

Imunodeficiența comună variabilă (CVID) este cel mai frecvent grup simptomatic de imunodeficiențe primare (IDP). Aceasta se caracterizează prin scăderea IgG și IgA sau IgM, răspuns anticorpnic specific scăzut sau absent sau răspuns anticorpnic redus la vaccinare și excluderea altor cauze de hipogamaglobulinemie. Pacienții cu CVID au în mod obișnuit infecții sinopulmonare, dar peste jumătate se confruntă cu alte complicații, inclusiv autoimunitate, boală pulmonară interstițială, hiperplazie limfoidă, boală inflamatorie intestinală, hiperplazie nodulară regenerativă a ficatului, leziuni granulomatoase sau malignitate. Heterogenitatea clinică, combinată cu o vârstă variabilă la debut, sugerează că acest sindrom este un grup de entități clinice cauzate de o serie de defecte genetice distincte. Un diagnostic precoce este esențial pentru prevenirea complicațiilor cronice.

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic group of known primary immunodeficiency (PID) syndromes. This diagnosis is characterized by decreased IgG and either low IgA or IgM, absent or deficient specific antibody responses to infection or vaccination, and exclusion of other causes of hypogammaglobulinemia. Patients with CVID commonly have a history of sinopulmonary infections, but over half experience other complications, including autoimmunity, interstitial lung disease, lymphoid hyperplasia, inflammatory bowel disease, nodular regenerative hyperplasia of the liver, granulomatous infiltrations, or malignancy. The clinical heterogeneity, combined with a variable age of onset, suggests that this syndrome is a collection of clinical entities caused by a number of distinct genetic defects. An earlier diagnosis is essential to prevent chronic complications.

Cu o incidență de 1:10.000 – 50.000 persoane, Imunodeficiența comună variabilă (CVID) este cel mai frecvent diagnosticată imunodeficiență primară (IDP). Reprezintă un grup heterogen de boli caracterizat prin infecții recurente, nivele serice de imunoglobuline insuficiente și răspuns redus la antigene specifice. Aceasta se datorează unei diferențieri terminale anormale a celulelor B în celule secretoare de imunoglobulină după stimularea adecvată de către celulele T sau derivate de mitogen.

Tabelul 1. Criteriile ESID de diagnostic pentru CVID

Cel puțin unul dintre următoarele:

*susceptibilitate crescută la infecții

*boală granulomatoasă

*limfoproliferare policlonală neexplicată

*membru al familiei cu deficit anticorpice

ȘI scăderea marcată a IgG și scăderea marcată a IgA cu sau fără IgM scăzut (cel puțin două determinări; <2SD față de valorile normale pentru vârstă);

ȘI cel puțin unul dintre următoarele:

*răspuns anticorpice la vaccinare redus (și/sau izohemaglutinine absente); i.e. definirea absenței nivelelor anticorpice protectoare în ciuda vaccinării

*scăderea celulelor B switched memory (<70% din valorile normale ale vârstei)

ȘI excluderea cauzelor secundare de hipogamaglobulinemie (vezi mai jos)

ȘI diagnosticul a fost stabilit după vârsta de 4 ani (dar simptomele pot fi prezente anterior acestei vârste)

ȘI absența deficitului profund celular T definit prin 2 dintre următoarele (a= ani de viață):

*număr de celule CD4 /microlitru: 2-6a < 300, 6-12a < 250, >12a <200

*% celule naive CD4: 2-6a < 25%, 6-16a < 20%, >16a < 10%

*proliferație celulară T absentă

Tabelul 2. Diagnosticul diferențial al hipogamaglobulinemiilor

<i>Induse medicamentos</i>	Antimalarice, Captopril, Carbamazepină, Glucocorticoizi, Fenclofenac, Săruri de aur, Penicilamină, Fenitoin, Sulfasalazină
<i>Boli genetice</i>	Ataxia -Telangiectazia, forme de SCID, sindroame de hiperIgM, deficitul de Transcobalamină II, agamaglobulinemia X-linkată, boli limfoproliferative X-linkate (EBV induse), unele boli metabolice, anomalii cromozomiale (sindromul 18q-, monosomia 22, trisomia 8, trisomia 21)
<i>Boli infecțioase</i>	HIV, EBV, rubeolă congenitală, infecție congenitală cu CMV sau Toxoplasma gondii
<i>Boli maligne</i>	Leucemia limfocitară cronică, imunodeficiență cu timom, limfom non-Hodgkin, malignopatii celulare B
<i>Boli sistemice</i>	Hiperatabolismul imunoglobulinelor, pierdere de imunoglobuline (nefropatie, diaree severă, arsuri severe, limfangiectazie)

Din punct de vedere al tabloului clinic pacienții cu CVID pot fi împărțiți în două grupuri clinice majore. Primul grup se prezintă doar cu infecții în timp ce celălalt grup se caracterizează prin manifestări autoimune neinfecțioase, inflamatorii și/sau limfoproliferative (CVID complex). De fapt, unele dintre aceste afecțiuni întâlnite în CVID complex, în special citopeniile autoimune și boala granulomatoasă, dar și enteropatia, pot fi primul simptom al unui defect imun, fără susceptibilitate evidentă la infecții.

Istoricul de infecții bacteriene severe sau recurente ale tractului respirator superior și/sau inferior este de obicei primul semn al unui defect imun. Pneumonia, de obicei cauzată de Streptococcus pneumoniae, H. influenzae sau speciile de Mycoplasma se întâlnesc în până la 70% din cazuri. În timp ce pneumonia pneumococică poate duce uneori la empiem, alte infecții

bacteriene severe, cum ar fi sepsisul, meningita sau osteomielita, adesea cu același grup de organisme, sunt mai puțin comune, dar sunt observate la toate seriile de pacienți nou diagnosticați. (Tabelul 18.3). Infecțiile cu Mycoplasma pot fi destul de severe și pot implica plămâni, tractul urinar sau articulațiile. Este important de remarcat că, în timp ce antecedente de unul sau mai multe episoade de zona zoster pot apărea în CVID înainte de diagnostic, alte infecții oportuniste (Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium avium, infecții fungice, Cytomegalovirus etc.) nu fac parte din clinica CVID.

Aprox. 90% dintre pacienți prezintă cel puțin 1 episod de sinuzită, 70% prezintă otită medie recurentă și 75-85% prezintă cel puțin 1 episod de pneumonie înainte de diagnostic.

10-40% dintre pacienții cu CVID prezintă infecții gastrointestinale, giardiaza fiind cea mai frecventă infecție gastrointestinală, în special la cei cu IgA absent. Infecția cu Helicobacter pylori este o reală problemă, determinând anemie cronică, gastrită cronică activă, adenocarcinom și limfom gastric. De asemenea, infecția cu Norovirus și Campylobacter poate cauza boală digestivă cronică.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu CVID pot avea la diagnostic sau pot dezvolta ulterior una sau mai multe complicații neinfecțioase, incluzând autoimunitate, boală pulmonară interstițială, boala granulomatoasă, enteropatie, hiperplazie limfoidă, limfom și/sau alt cancer.

Recunoașterea timpurie și managementul specific al acestor complicații este important, deoarece substituția cu imunoglobuline poate să nu controleze progresul acestor complicații la pacienții cu CVID. Acestea sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Complicații cronice neinfecțioase în CVID

Tipul de complicație	Manifestarea la nivel de organ
Boală pulmonară cronică	Hiperplazie limfoidă (10%), bronșiolită foliculară, pneumonie organizată criptică, boală granulomatoasă, bronșiectazii (35-65% din cazuri)
Boală granulomatoasă (4-16%)	Granuloame în plămâni, țesut limfoid, piele, splină, ficat, măduvă hematogenă, creier, parotide
Autoimunitate (20-25%)	Adesea ITP (3-15%) și/sau AIHA (2-8%), neutropenie (0-2%), anemie pernicioasă (4-18%),

	artrită, uveită, vasculită, alopecie, vitiligo (5-6%), psoriasis (2-6%) tiroidită, rar LES.
Boală gastrointestinală	Hiperplazie nodulară, limfangiectazie intestinală, infiltrate limfoide, gastrită, colită (9-23%), malignitate
Hepatită și boală hepatică	Hiperplazie nodulară (12%), ciroză biliară primară, colestază, hipertensiune portală
Hiperplazie limfoidă, splenomegalie (3-66%)	Hiperplazie limfoidă atipică, hiperplazie limfoidă reactivă sau inflamație granulomatoasă
Limfom și alte cancere (6-16%)	Al țesutului limfoid asociat mucoasei; cancer gastric.

Investigațiile de laborator necesare diagnosticului și monitorizării unui pacient cu CVID sunt prezentate în Tabelele 4 și 5.

Tabelul 4. Teste de laborator necesare la diagnosticul CVID

Minim	Optim
Hemoleucograma cu reticulocite	+
Aspirat medular (numai la copiii cu parametrii hematologici anormali și la toți adulții)	Răspuns la vaccinarea anti-pneumococică
Creatinina serică, Transaminaze	Switched memory B cells
Electroforeza de proteine	Test de proliferare celulară T
Feritina, CRP	Test Coombs
IgA, IgG, IgM, IgE total	TSH, FT3, FT4
C3, C4, ANA, FR	
CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD4 naive	
Anticorpi anti-tetanus	
PCR pentru HCV, CMV, EBV, HIV	
Proteinuria din urina de 24h	
ECO abdominal	
CT torace și sinusuri paranazale	

Tabelul 5. Monitorizarea pacientului cu CVID

La fiecare 3 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 2 ani sau oricând este nevoie	La fiecare 5 ani după vârsta de 10 ani sau oricând este nevoie
Hemoleucograma Reticulocite IgG, IgA, IgM preinfuzie Creatinina serică Transaminaze Electroforeza de proteine Feritina	C3, C4, ANA PCR HCV Test Coombs TSH, T3, T4 Eco abdominal Ag fecal H. pylori Spirometrie + DLCO Examinarea prostatei, lamă col uterin, mamografie	Gastro și colonoscopie	CT HR pulmonar CT sinusuri paranasale

În majoritatea cazurilor de CVID nu se identifică substratul genetic cauzal. Doar la până la 30% din pacienții cu CVID se poate identifica gena care a determinat apariția bolii (Tabelul 6). Testul genetic este recomandat la pacienții cu CVID în anumite situații: debutul bolii sub vârsta de 10 ani, maim ult membru din familie afectat, limfocite B absente sau foarte mici, boală autoimună sau inflamatorie severă. Identificarea genei cauzale poate permite și tratamente țintite: Abatacept în CTLA4 și LRBA, inhibitori de PI3 kinază în PI3KD, PIK3R1, inhibitori JAK (Ruxolitinib) în STAT1 GOF, STAT3 GOF, Pembrolizumab în PML.

Tabelul 5. Defecte monogenice asociate cu CVID

Defect	Gena	Transmite re	Defect	Gena	Transmite re
Deficit de receptor BAFF	TNFRSF13C	AR	Deficiența TWEAK	TNFSF12	AD

ICOS	ICOS	AR	Deficiența TACI	TNFRSF1 3B	AD sau AR
Deficiența CD19	CD19	AR	Deficiența CD20	CD20	AR
Deficiența CD81	CD81	AR	Deficiența CD21	CR2	AR
CD27	CD27	AR	Deficiența NFKB1	NFKB1	AD
PIK3CD (GOF)	PIK3CD (GOF)	AD	Deficiența NFKB2	NFKB2	AD
IKAROS	IFKZ1	AD	Deficiența PLCG2	PLCG2	AD
Deficiența IL21	IL21	AR	Deficiența IL21R	IL21R	AR
Deficiența LRBA	LRBA	AR	Deficiența CTLA4	CTLA4	AD
Deficiența PIK3CD	PIK3CD	AD, AR	Deficiența PIK3R1	PIK3R1	AD, AR
Deficiența IRF2BP2	IRF2BP2	AD	Deficiența Manozil oligozaharid glucozidază	GCS1	AR
Deficiența ATP6AP1	ATP6AP1	XL	Deficiența PTEN	PTEN	AD
Deficiența TRNT1	TRNT1	AR	Deficiența TTC37	TTC37	AR
Deficiența CIN85	SH3KBP1	XL			

Tratamentul essential în CVID este substituția cu imunoglobuline (intravenos sau subcutanat) în doză de 400-800 mg/kg la 3-4 săptămâni în funcție de statusul și complicațiile prezente, astfel încât bolnavul să fie liber de infecții. Tratamentul în CVID este ilustrat în Tabelul 6.

Tabelul 6. Tratamentul în CVID

Substituție		Ig IV sau subcutanat, 400-800 mg/kg/3-4 săptămâni
Infecții	Gram negativi	Cefalosporine
	Gram pozitivi	Augmentin
	Giardia	Metronidazol, 2 doze a 500mg pe zi
	Mycoplasma	Macrolide
	Hepatită virală Enterita cu CMV	Tratament suportiv
Boli autoimune	Purpură trombocitopen idiopatică (6%)	-Ig IV, 0,8g/kg, 1-2 administrări -Prednison 2-4 mg/kg în cură scurtă -Splenectomie (a se evita pe cât e posibil) -Ig anti-D -Rituximab 375mg/m ² /săptămână, IV în total 4 doze
	Anemie hemolitică (5%)	Steroizi oral sau parenteral
	Anemie pernicioasă	Vitamina B12 injectabil lunar
	Artrită reumatoidă	Prednison, Plaquenil, Ciclosporină, tera biologică
Granuloame		-Prednison 10-20mg, doză unică zilnică timp de 6 luni -Ig IV, 1-2g/kg, 1-2 administrări -Ciclosporină -Hidroxiclorochină - anti- TNF α
	Boală celiacă	Se exclude glutenul

Afectare gastro-intestinală	Boală inflamatorie	-Metronidazol/Ciprofloxacină -Corticoterapie -Terapie biologică
	Malabsorbție	-Zinc, Vitamina A,D,E, -Nutriție parenterală
	Hiperplazia limfoidă neoplazică	De obicei nu necesită tratament
Cancer	Limfom non-Hodgkin (2,2-7,7%)	Chimioterapie standard
	Cancer gastric (0,8-1,7%)	Tratament standard
Măsurii preventive	Vaccinări	Sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate
	Terapie fizică	Reabilitare pulmonară Kinetoterapie

Bibliografie.

- 1.Hans D. Ochs, C.I.Edvard Smith, Jennifer M. Puck. Primary immunodeficiency diseases – a molecular and genetic approach, Oxford University Press, 2014
- 2.Nima Rezaei, Asghar A ghamohammadi, Luigi D. Notarangelo; Primary immunodeficiency diseases, Springer, 2008
- 3.<http://esid.org/Working/Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>
4. Stiehm's immune deficiencies, Elsevier 2020
5. Maffuci et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency, Frontiers in Immunology 2016

APECTAREA SISTEMULUI BRONHOPULMONAR LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

Prof. univ. Svetlana Sciuca,

Cristina Tomacinschii,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Institutul Mamei și Copilului Chișinău

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt cauzate de unul sau mai multe defecte ale sistemului imun. Pacienții sunt mai susceptibili de a prezenta infecții recurente și/sau severe și au tendința de a dezvolta o gamă largă de complicații. Afectarea respiratorie este manifestarea principală și deseori inițială. Complicațiile pulmonare provoacă morbiditate și mortalitate semnificativă la pacienții cu IDP. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat pot preveni sau cel puțin încetini dezvoltarea complicațiilor respiratorii. Deoarece spectrul de complicații pulmonare este larg, ne-am propus revizuirea manifestărilor bronhopulmonare și complicațiile acestora la copii cu imunodeficiențe primare.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) are caused by one or more defects in the immune system. Patients are more likely to experience recurrent and/or severe infections and tend to develop a wide range of complications. Respiratory involvement is the main and often initial manifestation. Pulmonary complications cause significant morbidity and mortality in patients with IDP. Early diagnosis and appropriate treatment can prevent or at least slow the development of respiratory complications. Since the spectrum of pulmonary complications is wide, we aimed to review the bronchopulmonary manifestations and their complications in children with primary immunodeficiencies.

Introducere.

Imunodeficiențele primare mai nou denumite erori înnăscute ale imunității reprezintă un grup de tulburări caracterizate prin defecte sau deficiențe ale componentelor sistemului imun care sunt de obicei prezente încă de la naștere.

Aceste afecțiuni duc la un răspuns imunitar insuficient sau defectuos, făcând indivizii mai susceptibili la infecții, autoimunități, malignități ș.a.

Spre deosebire de imunodeficiențele secundare, dobândite din cauza unor factori precum infecții, medicamente sau unele patologii, imunodeficiența primară se datorează adesea unor anomalii genetice care afectează dezvoltarea sau funcționarea componentelor sistemului imun, manifestările specifice și severitatea tulburărilor variind în funcție de mutațiile genetice subiacente.

Manifestările bronhopulmonare sunt frecvente în imunodeficiențele primare, reprezentând un spectru larg ca infecții respiratorii recurente, boli pulmonare cronice, bronșiectazii și boală pulmonară interstițială.

Din cele mai frecvente manifestări respiratoria putem enumera: infecțiile pulmonare care se caracterizează prin recurență, recalcitranță la terapia obișnuită și etiologie specifică (provocate de oportuniști sau unele microorganism neobișnuiți).

Pneumonia recurentă (>2/viață), fenomen neobișnuit, pentru populația generală, servește drept un criteriu de IDP, iar adocierea acestora cu infecții ale sinusurile este un semn cert că poate fi prezentă o IDP. Din cauza sistemului imun defect, pneumonia în rândul pacienților IDP se complică cu evenimente ca: pneumatocelele sau leziunile cavitare [1,2].

Investigarea etiologică în infecții la pacienții IDP este de semnificație majoră, agenții patogeni implicați fiind de multe ori cheia în descoperirea verigii imune implicate.

Majoritatea pacienților cu deficiențe de anticorpi prezintă infecții frecvente și severe, preponderant sinopulmonare cu microorganism cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sau *Moraxella catarrhalis*.

Pacienții cu imunodeficiențe combinate sau cu defecte ale fagocitelor prezintă un risc crescut de infecții cu agenți patogeni oportuniști sau neobișnuiți ca: Pneumocystis jirovecii, Pseudomonas, Burkholderia, Aspergillus sau citomegalovirusul [3-5]. Identificarea acestora în special la paciență fără internări recente ar trebui să sporească suspiciunea pentru o IDP.

Manifestările bronhopulmonare în IDP se referă nu doar la infecții, dar și la fenoene non-infecțioase.

Ganglionii limfatici toracici se consideră a fi măriți când depășesc 1 cm în diametru, aceasta poate fi o depistare incidentală la radiografia sau tomografia toracică, sau pot fi prezente careva semne ca tusea, dispneea. Printre pacienții cu imunodeficiențe ar fi o multitudine de cauze asociate cu adenopatia [6]: imunodeficiența comună variabilă (IDCV), sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia

telangiectasia sunt asociate cu un risc crescut de malignitate cu o posibilă prezentare inițial toracică [7,8]. Acestea pot fi boli maligne primare (de exemplu, limfom) sau malignități secundare (de exemplu, carcinom gastric metastatic).

IDP asociate cu adenopatia difuză includ sindromul limfoproliferativ autoimun, sindromului hiper IgM, IDCV ș.a.

O altă posibilă manifestare a IDP ar fi bronșiectaziile. Dezvoltarea bronșiectaziei, este un răspuns patologic comun la infecțiile piogenice repetate. Bronșiectazia se poate dezvolta ca o consecință a oricărei imunodeficiențe care predispune la infecții recurentă cu piogeni [9,10]. Pacienți cu deficit de anticorpi (de exemplu, boala Bruton, IDCV), unele imunodeficiențe combinate și tulburările de disfuncție a fagocitelor sunt deosebit de sensibile la apariția bronșiectaziilor. Prevalența acestora a scăzut în ultimii ani odată cu inițierea tratamentelor de substituție cu imunoglobulină umană.

Întrucât manifestările respiratorii sunt o cauză semnificativă de morbiditate și principala cauză de deces (30%-65%) atât la copii, cât și la adulți cu imunodeficiențe primare, înțelegerea mecanismelor imunologice implicate este importantă pentru dezlegarea cauzelor fundamentale ale implicării respiratoria, iar diagnosticul în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau cel puțin încetini progresia acestor complicații [11-13].

Scopul acestei lucrări este revizuirea manifestărilor bronhopulmonare și complicațiile acestora la copii cu imunodeficiențe primare.

Materiale și metode. În studio au fost incluși 15 copii cu imunodeficiențe primare diagnosticați și evaluați în cadrul Clinicii de Pneumologie a Institutului Mamei și Copilului Chișinău. Diagnosticul de IDP a fost confirmat prin evaluarea IgA, IgM, IgG serice, limfocitelor și subpopulațiilor acestora, cercetări genetice. Pentru determinarea manifestărilor bronhopulmonare, copii au fost evaluați prin investigații bacteriologice, imagistice.

Rezultate și discuții.

Copii evaluați în studiu au fost cu imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpi în 40% și imunodeficiențe combinate în 60% cazuri.

Pneumonia recurentă a fost primul semn de alarmă la 93% dintre pacienți cu IDP. Conform datelor literaturii pneumonia recurentă este una dintre cele mai frecvente și caracteristice semne, în special în deficitul de anticorpi. Aproape două treimi din pacienții prezentând cel puțin 1 episod de pneumonie înainte de diagnostic [14-16].

Agenții preponderent implicați în IDP umorale fiind: *Str. Pyogenes*, *S. aureus*, *Str B haemolytic*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. În cazul pacienților cu IDP combinate a fost implicată preponderent flora gram negativă Kl. Pneumoniae, oportuniști *Pneumocystis jiroveci*, precum și *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumococ*, *Haemophilus influenza*.

Pneumoniile recurente în cazul unora au evoluat cu un tablou sever, complicându-se cu: atelectazii (26.6%), distrucții pulmonare (13,3%), empiem (20%).

Bronșectaziile au fost confirmate cu ajutorul examenului imagistic prin computer tomografie la 5 dintre copii (33.3%).

Potrivit studiilor 26-53% din cazurile de bronșiectazie nu au o cauză cunoscută [17,18]. Imunodeficiențele primare sunt cauze frecvente 37,5% dintre pacienții cu bronhiectazii fiind diagnosticați cu deficit umorală. Conform *Bazregari et al.*, în 17 -76% din cazurile de IDP, bronșectaziile sunt de tip tubular/cilindric cu afectare preponderent a bronhiilor proximale [19].

Concluzie. Pacienții cu imunodeficiențe primare prezintă un spectru variat de manifestări respiratorii. Aceste manifestări pot varia de la infecții frecvente până la bronșite și pneumonii recurente. De asemenea, pot apărea complicații cronice, cum ar fi bronșiectazii sau leziuni pulmonare persistente. Este esențială monitorizarea atentă a sănătății respiratorii acestor pacienți și instituirea unui tratament prompt și adecvat pentru infecții, pentru a îmbunătăți calitatea vieții și a preveni complicațiile pe termen lung.

Bibliografie

1. McGarry T, Giosa R, Rohman M, Huang CT. Pneumatocele formation in adult pneumonia. *Chest* 1987; 92:717.
2. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1099.
3. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:47.
4. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2:S1.
5. Williams BJ, Dehnbostel J, Blackwell TS. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases. *Respirology* 2010; 15:1037.
6. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, 5th ed, 2010.

7. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res* 2008; 28:1263.
8. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; 86:48.
9. Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:260.
10. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1215.
11. Nonas S. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:753-66.
12. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2009;155:147-55. 12.
13. Membrilla-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. [Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency]. *Gac Med Mex*. 2015;151:157-63.
14. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92:34-48. 50.
15. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:1-8; quiz -11, 43. 51.
16. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med*. 1993;86:31-42.
17. . Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D, Keogan MT. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277-84. 66.
18. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1163-70
19. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:410-23

CÂND BCG-ITA ESTE SUGESTIVĂ PENTRU IMUNODEFICIENȚĂ?

Mihaela Bătăneanț

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de
Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România*

Rezumat

Tuberculoza (TBC) continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică în special în țările sărace și în curs de dezvoltare fiind una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității umane. De aceea vaccinarea BCG reprezintă o modalitate importantă de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin tuberculoză. Reacțiile adverse la vaccinarea BCG sunt ușoare și severe. Cele severe (BCG-ita) sunt întâlnite la pacienții infectați HIV dar și în anumite imunodeficiențe primare (Boala granulomatoasă cronică, Imunodeficiențele combinate severe (SCID), Imunodeficiențele combinate și Susceptibilitatea mendeliană la Mycobacterii). În această situație profilaxia și tratamentul tuberculostatic este esențial și trebuie continuat până la reconstituția imună. Vaccinarea BCG este esențială în prevenția formelor severe de TBC însă ea trebuie amânată cel puțin 2-3 luni și nu efectuată imediat după naștere pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea prin BCG-ită la pacienții imunodeficienți.

Abstract.

Tuberculosis (TB) continues to represent a public health problem, particularly in poor and developing countries, being one of the leading causes of human morbidity and mortality. BCG vaccination is therefore an important way to reduce morbidity and mortality from tuberculosis. Adverse reactions to BCG vaccination are mild and severe. The severe ones (BCG-itis) are found in HIV-infected patients but also in certain primary immunodeficiencies (chronic granulomatous disease, severe combined immunodeficiencies (SCID), combined immunodeficiencies and Mendelian susceptibility to Mycobacteria). In this situation, prophylaxis and tuberculostatic treatment is essential and must be continued until immune reconstitution. BCG vaccination is essential in the prevention of severe forms of TB, but it should be delayed at least 2-3 months and not immediately after birth to prevent morbidity and mortality from BCG-itis in immunodeficient patients.

Introducere

Tuberculoza (TBC) continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică în special în țările sărace și în curs de dezvoltare fiind una dintre principalele cauze ale morbidității umane, care se înscrie în primele zece cele mai frecvente cauze ale deceselor la nivel mondial și care, mai frecvent decât alți agenți patogeni (inclusiv HIV / SIDA), constituie cauza unui sfârșit letal. Atât România cât și Republica Moldova înregistrează o incidență globală crescută a tuberculozei – 46,1 la 1000.000 locuitori în România (2022) și 43,9 la 1000.000 persoane în Republica Moldova (2020), România fiind țara din UE cu cele mai multe îmbolnăviri atât global cât și la copiii cu vârsta între 0-4 ani. De aceea vaccinarea BCG reprezintă o modalitate importantă de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin tuberculoză.

Vaccinul BCG conține o tulpină vie atenuată derivată din *Mycobacterium bovis* și reprezintă principala modalitate de prevenție a TBC (aprox. 50%) dar mai ales a formelor severe: TBC miliară și meningită TBC la copil (aprox. 80%).

Răspunsul imunologic la vaccinarea BCG este complex, cu implicarea imunității înnăscute (macrofage, celule dendritice), a celei umorale dar rolul esențial revine imunității celulare. Răspunsul umoral la *Mycobacterium bovis* nu este important nici ca diagnostic și nici ca mecanism de apărare. (Figura 1)

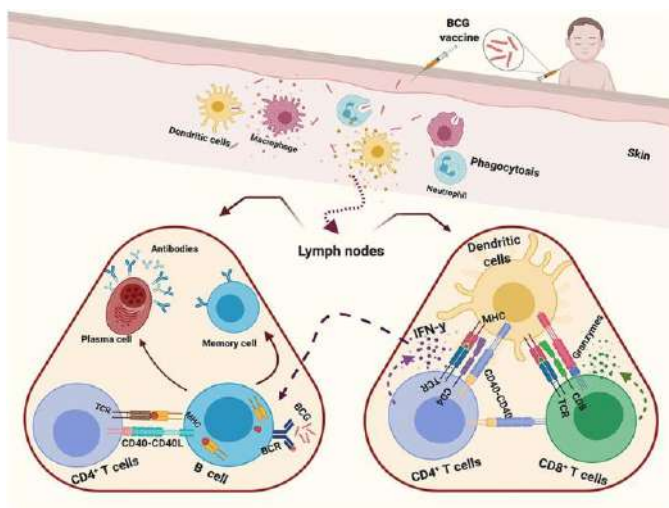


Figura 1. Răspunsul imun la vaccinarea BCG

Reacția normală la vaccinarea BCG este de tipul hipersensibilității întârziate și constă în apariția la 3-4 săptămâni a unui eritem, indurație de 5-15 mm care la 6-10 săptămâni devine ulcerată și supurează iar la 13 săptămâni aceasta se vindecă cu formarea unei cicatrice de 3-7mm. (Figura 2)



Figura 2. Reacția normală la vaccinarea BCG

Reacțiile adverse la vaccinarea BCG pot fi ușoare și severe. (Tabelul 1)

Tabelul 1. Tipurile de BCG-ită

BCG-ita localizată	- apare în 1-2% dintre vaccinări - constă în persistența ulcerăției > 4 luni, \geq 10 mm sau abces cutanat la locul injectării
BCG-ita regională	adenită homolaterală site-ului vaccinal, axilară, subclaviculară, laterocervicală care poate fistuliza spontan; apare în săptămânile 3-28 de la vaccinare
BCG-ita la distanță	Apare la aprox. 1 an de la vaccinare în plămân, LCR, piele, osteita epifizelor oaselor lungi; -1 caz : 1 milion de vaccinări
BCG-ita generalizată (diseminată)	0,59-1: 1 milion de vaccinări

Cauzele de BCG-ită sunt infecția cu HIV și câteva imunodeficiențe primare: Boala granulomatoasă cronică, Imunodeficiențele combinate severe (SCID), Imunodeficiențele combinate și Susceptibilitatea mendeliană la Mycobacterii.

Criteriile de diagnostic pentru BCG-ita diseminată în imunodeficiențele primare (ESID)

Definitiv

*Pacient de sex masculin sau feminin cu simptome sistemice precum febră sau subfebrilitate, pierdere în greutate sau stagnare a creșterii și cel puțin două organe afectate în afara locului de injectare a vaccinului BCG, cum ar fi ganglionii limfatici, pielea, țesuturi moi, plămân, splină, ficat, os.

*Identificarea subtipurii de *Mycobacterium bovis* din vaccinul BCG la nivelul organelor afectate, prin cultură și/sau PCR standard, precum și prezența modificărilor histopatologice caracteristice inflamației granulomatoase.

Probabil

*Simptome sistemice precum febră sau subfebrilitate, pierdere în greutate sau stagnare a creșterii și cel puțin două organe afectate în afara locului de injectare a vaccinului BCG, cum ar fi ganglionii limfatici, pielea, țesuturi moi, plămân, splină, ficat, os.

*Identificarea complexului *M.tuberculosis* din organele afectate prin PCR fără identificarea

subtipului de *Mycobacterium bovis* din vaccinul BCG sau identificarea altor componente ale complexului *M.tuberculosis* și culturi negative pentru mycobacterii dar cu modificări histopatologice de infecție granulomatoasă.

Posibil

*Simptome sistemice precum febră sau subfebrilitate, pierdere în greutate sau stagnare a creșterii și cel puțin două organe afectate în afara locului de injectare a vaccinului BCG, cum ar fi ganglionii limfatici, pielea, țesuturi moi, plămân, splină, ficat, os.

*Fără identificarea mycobacteriilor prin cultură sau PCR dar cu modificări histopatologice de infecție granulomatoasă.

Criterii de excludere

Orice inflamație fără modificări histopatologice tipice, fără identificarea complexului *M. tuberculosis* prin PCR, la un pacient de sex masculin sau feminin cu imunodeficiență primară.

Diagnostic diferențial

Infamații severe, cu evoluție îndelungată și cu formare de granuloame la un pacient cu imunodeficiență primară.

Deci pentru diagnosticul BCG-itei se impune efectuarea de biopsie din organele afectate cu evidențierea inflamației granulomatoase și identificarea Mycobacterium bovis în țesut, secreții (spută, lavaj gastric, LCR, lichid pleural, peritoneal). Testul QuantiferonTB Gold nu se utilizează pentru diagnosticul BCG-itei.

Profilaxie și tratament în BCG-ita diseminată la un pacient cu SCID

1. Nu există semne locale la nivelul locului de injectare a vaccinului BCG și fără semne de BCG-ită

Observație atentă

2. Modificări la locul de injectare a vaccinului BCG

Se inițiază tratament antituberculos cu Hidrazidă (HIN) și Rifampicină (RMP) și se continuă până la reconstituția imunologică completă după transplantul de celule stem hematopoietice.

3. BCG-ită cu afectare ganglionară locală

Tratament antituberculos cu cel puțin trei tuberculostatice urmată de profilaxie pe termen lung, până la reconstituția imunologică completă după transplantul de celule stem hematopoietice. Nu se va utiliza Pirazinamida deoarece Mycobacterium bovis este rezistent la aceasta.

4. BCG-ită diseminată

Tratament antituberculos cu patru sau mai multe tuberculostatice, până la vindecarea completă. Apoi profilaxie cu două tuberculostatice până la reconstituția imunologică completă după transplantul de celule stem hematopoietice.

Concluzii. BCG-ita este relevantă pentru o imunodeficiență fie ea primară sau secundară. Profilaxia și tratamentul tuberculostatic este esențial și trebuie continuat până la reconstituția imună. Vaccinarea BCG este esențială în prevenția formelor severe de TBC însă ea trebuie amânată cel puțin 2-3 luni și nu efectuată imediat după naștere pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea prin BCG-ită la pacienții imunodeficienți.

Bibliografie

1. Nima Rezaei, Asghar Aghamohammadi, Luigi D. Notarangelo; Primary immunodeficiency diseases, Springer, 2008
2. <http://esid.org/Working/Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>
3. Stiehm's immune deficiencies, Elsevier 2020
4. Colditz et al; The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature, Pediatrics 1995
5. Milstien JB et al; Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Organ 1990
6. Feigin; Textbook of pediatric infectious diseases; Elsevier, 2020

EVALUAREA UNUI COPIL CU NEUTROPENIE

Cristina Tomacinschii

Victor Tomacinschii

Prof. univ. Svetlana Sciuca

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"
Institutul Mamei și Copilului, Chișinău*

Rezumat

Deseori în diferite circumstanțe în practica pediatrică pot fi descoperite neutropenii. În majoritatea cazurilor, este de cauză dobândită, tranzitorie, asociată unei infecții virale sau bacteriene, unei malignități hematologice sau de cauză autoimună dobândită, numită și neutropenie cronică benignă. Erorile imunității înăscute cu neutropenie sunt rare.

Abstract

Often in different circumstances in pediatric practice neutropenia can be discovered. In most cases, it is of an acquired, transient cause, associated with a viral or bacterial infection, a hematological malignancy, or an acquired

autoimmune cause, also called chronic benign neutropenia. Errors of innate immunity with neutropenia are rare.

Introducere

Neutrofilele sau leucocitele polimorfonucleare se dezvoltă din celulele stem ale măduvei roșii osoase. Ele participă în inflamația acută și apărarea gazdei împotriva infecțiilor bacteriene. $1-1,5 \times 10^9/\text{kg}$ neutrofile sunt produse zilnic în corpul uman și se de depozitare din măduva osoasă. Doar 2-5% ies în periferie [1].

Pentru o bună funcționare a neutrofilelor este necesară producerea lor suficientă în măduva osoasă și transferul în circulația periferică în număr adecvat, migrarea rapidă în zona de infecție și o bună fagocitoză [1-3].

Neutropenia reprezintă un număr absolut de neutrofile sub normal conform vârstei și rasei.

Limita inferioară a neutropeniei la nou-născuți este de $6000/\text{mm}^3$. Pe măsură ce copilul crește, această limită se reduce la $1000/\text{mm}^3$ și acest nivel este acceptat să fie normal până la vârsta de un an. După vârsta de un an limita inferioară este de $1500/\text{mm}^3$ [1-3].

În funcție de valorile absolute ale neutrofilelor, neutropenia se clasifică în: ușoară ($1000-1500/\text{mm}^3$), moderată ($500-1000/\text{mm}^3$), severă ($<500/\text{mm}^3$), foarte severă ($<100/\text{mm}^3$).

Neutropeniile congenitale include un număr scăzut al neutrofilelor și infecții fără careva trăsături fenotipice specific, în această categorie se includ agranulocitoza infantilă (sindromul Kostmann și diferite alte forme de neutropenie cronică severă), neutropenie ciclică și boala de stocare a glicogenului de tip Ib [5]. Neutropenia este, un semn frecvent în mai multe erori înnăscute ale imunității inclusiv sindromul de hiper IgM X-linkat, boala Bruton, disgenezia reticulară și sindromul WHIM.

Neutropenia poate fi, de asemenea, clasificată ca acută sau cronică (două luni după unele surse și șase luni în altele) [6].

Este important de subliniat faptul că numărul de neutrofile prezintă fluctuații fiziologice [7], într-un mod haotic și non-aleatoriu [8], variind nictimeral și sezonier [9]. Astfel, în mod ideal, neutropenia ar trebui să fie confirmată pe trei probe pe săptămână pe o perioadă de 6 săptămâni. Neutropenia este considerate a fi permanentă atunci când este prezentă în toate probele și ciclic dacă apare la fiecare 21 de zile.

Un singur studiu s-a concentrat pe periodicitatea dezvoltării neutropeniei în diagnosticul de neutropenie „ciclică”

[10] analizând 10 pacienți și determinând perioade, de 18, 20 și 30 de zile.

Neutropenia mai poate fi de tip „central” atunci când compartimentul medular este epuizat, cu o deficiență de cellule în stadiile tardive de maturare (<10% din neutrofilele mature) și tip „periferic” dacă în măduva osoasă maturarea neutrofilelor este normală. Monocitoza, hipereozinofilia și hipergammaglobulinemia policlonală sunt asociate cu neutropenie și sunt invers proporționale cu severitatea acesteia. Un rol compensator al monocitelor poate explica evoluția clinică mai ușoară a unor forme de neutropenie [11].

În 2003, Registrul Internațional pentru Neutropenii [6] a prezentat 731 de cazuri, dintre care 238 au fost idiopatice, Prevalența a fost de 0,7 la un milion de locuitori.

Tabloul clinic al pacienților cu neutropenia este reprezentat preponderant de infecții. În cazul neutropeniilor centrale ar exista un risc mult mai mare pentru infecții bacteriene și fungice decât în neutropeniile periferice. Riscul de infecție depinde și de durata neutropeniei, riscul de infecție fungică crescând după câteva săptămâni [12].

Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor sunt pielea și mucoasele, zonele ORL și plămâni. Manifestările orale sunt frecvent prezente după vârsta de doi ani la pacienții cu neutropenie centrală profundă și se caracterizează prin gingivita erozivă, hemoragică și dureroasă asociată cu papule (furuncule bucale asemănătoare aftelor) ale limbii și mucoasei obrazilor [13]. Pacienții neutropenici mai pot prezenta leziuni gastrointestinale difuze, ducând la dureri abdominale și diaree, uneori mimând boala Crohn [14].

Simptomele infecțiilor în neutropenii pot fi atipice cu inflamație locală, absența puroiului și o tendință necrotică. Specific fiind aspectul de ectima gangrenosum.

Microorganismele cel mai frecvent implicate sunt *Staphylococcus aureus* și *epidermidis*, streptococi, enterococi, pneumococi, *Pseudomonas aeruginosa* și bacili Gram negative, precum și fungi ca specii de *Candida* sau *Aspergillus*.

Genotipul este cea mai importantă informație pentru a distinge o formă de neutropenia de altele, fenotipul reprezintă un continuum, cu manifestări clinice suprapuse.

Neutropenia cronică benignă este cea mai frecventă cauză a neutropeniei la copiii cu vârsta sub 4 ani atunci când nu poate fi dovedită o infecție, nu există subiacente infecțioase, inflamatorii sau malignități la acești pacienți. Numărul absolut de neutrofile variază între 200-500/mm³, evoluția clinică fiind una benignă, indiferent de severitatea neutropeniei.

La nivelul măduvei osoase în cazul acestor pacienți fie este normă sau ar putea fi observată o creștere a precursorilor mieloidi. Rareori se găsesc anticorpi anti-neutrofili în serul bolnavilor. Cu toate acestea, etiologia este încă neclar.

La început, în plan de tratament erau utilizați corticosteroizii, splenectomia și agenți citotoxici, dar fără un răspuns adecvat. În prezent, riscul de infecție este redus cu succes cu G-CSF. Cu toate acestea, se recomandă utilizarea G-CSF în cazuri de infecții repetate cu complicații [1,3,6].

Neutropenie fără manifestări extrahematopoietice și cu imunitate adaptativă normală. ELANE (ELA2): Neutropenie permanentă și ciclică

Mutațiile ELANE (elastaza neutrofilă) reprezintă cea mai cunoscută cauză a neutropeniei congenitale și sunt evidențiate 2 subtipuri: neutropenie severă congenitală sau și neutropenie ciclică. Acești pacienți reprezintă 40-55% dintre neutropeniile congenitale [15,16].

Neutropenia congenitală severă, este de obicei diagnosticată înainte de vârsta de 6 luni și este asociată cu infecții bacteriene și fungice profunde, nivel absolut sub 0,2 g/l, monocitoză, hipereozinofilie și hipergammaglobulinemie și uneori cu anemie inflamatorie și stoparea maturării celulelor granulocitare în stadiul promielocitelor. Acești pacienți necesită doze mari de G-CSF, atât pentru managementul infecțiilor active și ca terapie pe termen lung.

Neutropenia ciclică este mai puțin severă. Diagnosticul este pus în general în timpul celui de-al doilea an de viață, sau mai târziu, și manifestarea clinică principală sunt aftele recurente. Poate implica totuși un risc de infecții grave: riscul cumulativ de a prezenta cel puțin o infecție gravă (care poate pune viața în pericol) până la vârsta de 20 de ani este similară în cazul neutropeniei ciclice și neutropeniei severe.

Neutropenie congenitală cu manifestări extrahematopoietice. Sindromul Kostmann și mutațiile HAX1

Tulburarea, descrisă de Rolf Kostmann în 1950 și 1956 [1,2], rămâne o paradigmă în domeniul neutropeniei congenitale. Frecvența exactă a acestei

entități nu este exacta cunoscută, dar pare a fi mult mai mic decât neutropenia ELANE.

Clinic se caracterizează prin neutropenie severă cu monocitoză și eozinofilie reactivă și susceptibilitate înaltă la infecții bacteriene, tulburări neurologice [17].

Sindromul Shwachman-Diamond. Acesta reprezintă o formă destul de frecventă a neutropeniei congenitale, descris pentru prima dată de Nezelof în 1961 [18] și apoi de Shwachman și Diamond în 1964 [19].

Fenotipic asociază tulburări hematologice cu un sindrom malformativ, și insuficiența pancreatică externă din cauza involuție grase pancreatice. Alte caracteristici includ implicarea cutanată (de obicei eczeme, dar uneori ihtioză), afectare osoasă cu displazie metafizară și torace îngust [20] și retard psihomotorie [21]. Neutropenia este de obicei intermitentă și moderată, cu o scădere a chemotactismului asociat cu trombocitopenie ușoară până la moderată, anemie moderată și o creștere a hemoglobinei fetale. Tulburările hematologice pot fi complicate de aplazia măduvei osoase sau transformarea leucemică.

Manifestările clinice predominante sunt variabil, fiind descrise forme neonatale, cu detresă respiratorie, torace îngust, pancitopenie [23], și mai ales implicare neurologică (retard mental) [23], tulburări gastrointestinale.

Neutropenie cronică cu defecte la nivelul imunității adaptative.

Interacțiuni multiple au loc între sistemul imun înăscut și adaptativ. Unele căi metabolice și efectori multipli sunt, de asemenea, partajate între aceste sisteme. Aceasta explică de ce multe „tulburări limfocitare” pot fi, de asemenea, asociate cu neutropenie. Într-adevăr, aceste asocieri sunt atât de frecvente [23] întrucât atât imunitatea adaptivă cât și alte funcții ale sistemul imun înăscut trebuie investigat când este diagnosticată o neutropenia cronică.

Sindromul WHIM (papiloame, hipogamaglobulinemie, mielocatexis)

Această formă de neutropenie constituțională este caracterizată prin anomalii morfologice ale pușinelor neutrofile circulante care sunt hipersegmentate și conțin vacuole citoplasmice; celulele măduvei osoase arată similar (kathexia, adică retenția de neutrofile în măduva osoasă). Anomalii imunologice au fost, de asemenea, raportate, inclusiv limfopenie și hipogamaglobulinemie moderată [24].

Prezentăm cazul clinic al unei fetițe de 7 luni care se internează în stare generală de gravitate medi, stabile hemodinamic cu acuze din partea părinților la asimetrie faciala cauzata de tumefactia tesuturilor moi in regiunea

submandibulara pe dreapta, care se extinde în regiunea maseteriana, câteva episoade de febră.

Copilul activ. Cu un tip constituțional: normostenic, gradul de nutriție: mediu. Tegumentele curate, roz pale. Ganglionii limfatici periferici: erau mici, mobili, indolori. Sistemul respirator și cardiovascular fără careva particularități.

Local în regiunea submandibulară tegumentele acoperitoare sunt hiperemiate, tensionate. Iar la palpare se atesta un infiltrat dens de forma ovoida, dureros cu semne de fluctuenta.

Luând în considerare aceste modificări a fost efectuată incizia și drenajul abceselor tegumentelor și ale țesutului subcutanat.

Dar în urma investigațiilor efectuate a fost depistat un fenomen anormal, în analiza generală de sânge determinându-se și persistând în timp neutropenia de la moderat spre sever.

	Hb	er	leucocite	neutrofile	Limf	Mono	eo	tromb	VSH
1	87	3.82	5.23	0.12	3.64	1.37		386	28
2	91	3.8	6.1	0.5	3.97	1.49	0.1	408	53
3	85	3.59	6.74	0.13	4.59	1.9	0.08	377	63
4	81	3.51	6.23	0.13	4.15	1.82	0.1	438	54

După drenarea abcesului și administrare de tratament bacterian copilul a fost externat în stare satisfăcătoare, pe parcursul unui an de monitorizare persistând neutropenia ($0.1-0.3 \times 10^9$) fără careva semne sau simptome, părinții fiind instruiți să se adreseze cât mai rapid în cazul unui sindrom febril neclar, unor afte recurente sau infecții cutanate. Persistența neutropeniei în lipsa semnelor clinice la această vârstă ne-a permis să stabilim neutropenia cronică benignă.

Concluzie. Printre tulburările primare rare ale celulei stem hematopoietice, este crucial să se ia în considerare neutropenia, Complicațiile infecțioase ale neutropeniei sunt destul de frecvente, iar utilizarea precoce când sunt indicații a G-CSF poate fi în mare măsură eficient.

Bibliografie.

1. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. Semin Hematol 2002; 39: 75-81.
2. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. PLoS Pathog 2015; 11: e1004651.
3. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2011. p. 275-95.

4. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013; 34: 173-84
5. Bouma G, Ancliff PJ, Thrasher AJ, Burns SO. Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function. *Br J Haematol* 2010; 151:312.
6. Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 307-20.
7. Maughan WZ, Bishop CR, Pryor TA, Athens JW: The question of cycling of the blood neutrophil concentrations and pitfalls in the statistical analysis of sampled data. *Blood* 1973, 41:85-91.
8. Mackey MC: Cell kinetic status of haematopoietic stem cells. *Cell Prolif* 2001, 34:71-83.
9. Sletvold O, Smaaland R, Laerum OD: Cytometry and time-dependent variations in peripheral blood and bone marrow cells: a literature review and relevance to the chronotherapy of cancer. *Chronobiol Int* 1991, 8:235-250
10. Haurie C, Dale DC, Mackey MC: Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic, and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF. *Experimental Hematology* 1999, 27:401-9.
11. Baehner RL, Johnston RB Jr: Monocyte function in children with neutropenia and chronic infections. *Blood* 1972, 40:31-41
12. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966, 64:328-340
13. Kalkwarf KL, Gutz DP: Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent* 1981, 3:189-195
14. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V: Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 1992, 326:1666-1669
15. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, et al: Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004, 103:4119-4125.
16. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, Link DC: Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009, 147:535-542
17. Kostmann R: Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1975, 64:362-368
18. Nezelof C, Watchi M: L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancreas du pancréas exocrine chez l'enfant (2 observations et revue de la littérature). *Arch Fr Pediatr* 1961, 18:1135-1172
19. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT: The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964, 65:645-663
20. Dror Y, Freedman MH: Shwachman-diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002, 118:701-713.

21. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR: The behavioral phenotype of school-age children with shwachman diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-BodianDiamond syndrome gene function. *J Pediatr* 2010, 156:433-438.
22. Black LV, Soltau T, Kelly DR, Berkow RL: Shwachman-Diamond syndrome presenting in a premature infant as pancytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51:123-124
23. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J: Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 2002, 39:107-112
24. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyk JR Jr: WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* 2000, 91:368-376.

PATOLOGIA FAGOCITULUI ÎN IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE

Cristina Tomacinschii

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Imunodeficiențe primare (PID) care afectează fagocitele (neutrofile și macrofage) predispun de obicei pacienții la infecții, spectrul acestora fiind specific bolii. Sunt cunoscute mai multe tipuri de IDP prin defect de fagocit având la bază dereglarea motilității, conținutului enzimatic ș.a.

Ne-am propus prezentarea succintă a elementelor esențiale și tipurilor mai frecvent întâlnite.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) that affect phagocytes (neutrophils and macrophages) usually predispose patients to infections, their spectrum being specific to the disease. Several types of IDP are known due to phagocyte defect based on the dysregulation of motility, enzyme content, etc.

We have proposed a brief presentation of the essential elements and the more frequently encountered types.

Introducere

Imunodeficiențe primare (PID) care afectează fagocitele (neutrofile și macrofage) predispun de obicei pacienții la infecții, spectrul acestora fiind specifice bolii.

Aspergiloza invazivă în absența suprimării imune se vede în esență numai în boala granulomatoasă cronică; infecția diseminată cu micobacterii nontuberculoase este observată predominant la pacienții cu defecte ale axei IFN-g/IL12. În schimb, infecțiile care sunt relativ frecvente în unele dintre IDP care afectează sistemul limfoid (*Pneumocystis jirovecii* și *Streptococcus pneumoniae*) sunt extrem de rare în cazul afectării fagocitelor. Prin urmare, o atenție deosebită acordată determinării etiologice la începutul evaluării unui pacient cu infecții recurente și suspectat de IDP va ajuta la alegerea direcției adecvate.

Susceptibilitatea la infecție din disfuncția fagocitară variază de la infecții recurente ușoare ale pielii până la infecții sistemice fatale. Pacienții afectați sunt mai susceptibile la infecții bacteriene și fungice, dar au o rezistență normală la infecții virale.

Majoritatea defectelor fagocitare sunt diagnosticate în copilărie din cauza severității infecțiilor

Recunoașterea promptă a defectului specific poate permite managementul corect, inclusiv prevenirea și tratarea agresivă a infecțiilor, managementul complicațiilor și evaluarea precoce pentru transplantul de celule hematopoietice, care poate fi curativ pentru multe dintre defecte ale celulelor fagocitare.

Defecte de motilitate. Cele mai frecvente defecte de motilitate sunt sindroamele cu deficit de aderență a leucocitelor (LAD). Alte tulburări rare includ deficitul autosomal dominant de Rac2 cu leucocitoză și deficit de beta-actină cu vindecare slabă a rănilor asociat cu dizabilități intelectuale și statură mică; Sindromul Papillon-Lefevre cu parodontită și hipercheratoză palmarplantară.

Deficiențe de aderență leucocitară (LAD) tip I rezultă dintr-o incapacitate de neutrofilele să părăsească circulația ca răspuns la infecție din cauza mutației în gena care codifică integrina leucocitară beta 2 (CD18). Pacienții pot prezenta separare întârziată a cordonul ombilical, infecții bacteriene recurente sinopulmonare și ale pielii și vindecarea slabă a rănilor. Neutrofilele circulante pot atinge niveluri de până la 100.000/mm în timpul infecțiilor.

LAD tip II rezultă dintr-o incapacitate de glicozilare adecvată a leucocitului (sLeX sau CD15s) din cauza unui defect al unei fucoze enzima transferază [6]. Astfel, tulburarea este cunoscută și sub numele de tulburare congenitală a glicozilării 2c. Pacienții cu LAD tip II au statură mică, facies anormal și afectare cognitivă severă. Infecții bacteriene recurente sinopulmonare și ale pielii, deși mai puțin severe decât cele observate cu boala de tip 1.

LAD de tip III se caracterizează prin infecții severe și o tromboastenie cu tulburări de sângerare.

Boala granulomatoasă cronică (CGD) este o afecțiune heterogenă cu forme X-linkate cât și cu forme autosomale recesive. Se caracterizează prin infecții bacteriene și fungice recurente cu pericol pentru viață și formarea granulomatozelor [9]. Manifestările inflamatorii, în special colita, sunt de asemenea frecvente.

CGD este cauzată de defecte ale nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat fagocitare (NADPH). Aceste defecte genetice afectează explozia respiratorie și, în consecință duce la incapacitatea fagocitelor (neutrofile, monocite și macrofage) de a distruge organismele microbiene fagocitate. Diagnosticul se pune prin testarea funcției neutrofile și analiza mutațiilor.

Concluzie.

Pacienții cu tulburări fagocitare primare sunt mai susceptibili la infecții bacteriene și fungice, dar au o rezistență normală la infecții virale. Alte manifestări frecvente includ vindecarea anormală a rănilor, dermatita/eczema și stomatita. Cele mai frecvente locuri de infecție sunt căile respiratoria tractului și pielii.

Recunoașterea promptă a defectului poate permite gestionarea corectă, inclusiv prevenirea și tratamentul agresiv al infecțiilor grave, gestionarea complicațiilor, și evaluarea timpurie pentru transplantul de celule hematopoietice, care poate fi curativă pentru multe dintre defectele celulelor fagocitare.

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.

2. Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol* 2014; 1124:501.
3. Bouma G, Ancliff PJ, Thrasher AJ, Burns SO. Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function. *Br J Haematol* 2010; 151:312.
4. Willemsen M, Barber JS, Nieuwenhove EV, et al. Homozygous DBF4 mutation as a cause of severe congenital neutropenia. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152:266.
5. Lanini LL, Prader S, Siler U, Reichenbach J. Modern management of phagocyte defects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:124.
6. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27:101.
7. Kuijpers TW, van de Vijver E, Weterman MA, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. *Blood* 2009; 113:4740.

ASOCIAȚIA ROMÂNĂ A PACIENȚILOR CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE – ARPID

Otilia Stanca

Președinte ARPID, membru al Comitetului de conducere al IPOPI, Timișoara, România

Din 2010 când a fost înființată, ARPID se implică activ în sprijinirea pacienților și familiilor acestora în vederea îmbunătățirii calității vieții și a comunicării cu medicii care îi tratează. Milităm pentru drepturile pacienților cu IDP, pentru acces la un diagnostic precoce și la tratament adecvat. Din anul 2012 ARPID a fost recunoscută ca membru cu drepturi depline în Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (IPOPI), iar din 2013 face parte din Alianța Națională pentru Boli Rare din România (ANBRaRo).

Din 2014 am organizat anual tabăra de vară pentru copiii cu IDP. Din păcate, odată cu pandemia COVID-19 am stopat pe moment această activitate și sperăm să o reluăm de anul viitor.

De asemenea, organizăm anual o conferință si o întâlnire a pacienților și participăm prin diferite evenimente la celebrarea Săptămâni Mondiale a Imunodeficiențelor Primare.

Imunodeficiențele primare, fiind boli rare, sunt foarte puțin cunoscute, atât în cadrul comunității medicale cât și în populația generală. Prin intermediul conferințelor de pacienți urmărim pe de o parte educarea pacienților și familiei

pacienților cu privire la boala de care suferă, dar și la conduita preventivă pentru a evita complicațiile bolii. Un pacient educat este dovedit că este mai compliant la tratament. Pe de altă parte, având în vedere că aceste conferințe sunt transmise și live pe pagina noastră de Facebook, sperăm să contribuie la creșterea nivelului de conștientizare asupra existenței acestei categorii de boli. Prin componenta de awareness sperăm ca mesajul nostru să ajungă și la alți medici, în special cei de familie, pentru a putea identifica și diagnostica noi pacienți. Această necesitate apare din faptul că imunodeficiențele primare sunt sever subdiagnosticate, estimându-se că doar 10% din pacienți sunt diagnosticați în timp util. Săptămâna Mondială a Imunodeficiențelor Primare este o bună ocazie de a reaminti tuturor despre existența acestei categorii de boli și de a sublinia semnele de suspiciune ale imunodeficiențelor primare precum și importanța tratamentului instituit la timp și în doză corectă.

Întrucât toți membrii asociației sunt fie pacienți, fie părinți cu copii cu IDP, fie medici care au ales să se implice voluntar suntem foarte motivați ca asociația noastră să poată să-și aducă cât mai mult aportul la îmbunătățirea calității vieții pacienților. În perioada 2016-2018, când România s-a confruntat cu o severă criză de imunoglobulină iar un pacient cu IDP și-a pierdut viața și mulți alții au dezvoltat complicații care le-au pus în pericol viața, ARPID a fost factor decisiv în soluționarea crizei. În ultimii ani am avut și o campanie intensă cu privire la recoltarea de plasmă în vederea fabricării de medicamente, prin care am încercat să convingem autoritățile cu privire la necesitatea înființării de centre de colectare de plasmă și implicit, de a modifica legislația în acest sens, aceasta fiind singura soluție pe termen lung de a asigura continuitatea tratamentului cu imunoglobulină a pacienților cu IDP. Un alt proiect important al asociației noastre este PID Support prin intermediul căruia susținem financiar costurile analizelor genetice ce nu pot fi realizate în țara noastră, pentru a ajuta cât mai mulți pacienți să obțină un diagnostic corect.

Organizația Internațională pentru Imunodeficiențe Primare – IPOPI

În peisajul complex al sănătății globale, Organizația Internațională pentru Imunodeficiențe Primare (IPOPI) se distinge ca o voce puternică și un susținător vital al pacienților cu imunodeficiențe primare (IDP) din întreaga lume. IPOPI, o organizație internațională non-profit, desfășoară activități extinse în colaborare cu pacienții, medicii, politicienii, reglementatorii, industria farmaceutică și alte părți interesate relevante. Principala sa misiune constă în îmbunătățirea conștientizării, accesului la diagnostic precoce și la tratamente optime pentru cei afectați de IDP. Obiectivele strategice ale IPOPI

își propun să abordeze problemele critice legate de IDP. În primul rând, organizația se concentrează asupra îmbunătățirii accesului la diagnosticul precoce și la îngrijirea centrată pe pacient, militând pentru acestea și contribuind la creșterea gradului de conștientizare asupra IDP. În al doilea rând, IPOPI își propune să construiască o puternică rețea de organizații naționale de pacienți și să sprijine organizațiile membre naționale pentru a îmbunătăți condițiile de viață ale pacienților cu PID. A treia direcție strategică constă în educație, promovarea cunoștințelor și colectarea și publicarea datelor relevante pentru a crește înțelegerea despre imunodeficiențe primare, a îmbunătăți îngrijirea clinică și a stimula cercetarea. Nu în ultimul rând, IPOPI dorește să consolideze cooperarea între toți actorii interesați pentru a optimiza toate programele și activitățile desfășurate. Înființată în 1992 în Lugano, Elveția, decizia de a crea IPOPI a luat naștere în urma unei întâlniri a comitetului interimar în Oxford, Marea Britanie, în 1990. Scopul inițial al IPOPI a fost de a oferi reprezentare internațională și sprijin grupurilor naționale de pacienți cu IDP. De atunci, organizația și-a consolidat poziția ca lider global în susținerea pacienților cu IDP. IPOPI a reușit să facă față provocărilor actuale, experimentând o creștere semnificativă în ultimii ani, cu reprezentare într-un număr fără precedent de țări și desfășurând un spectru extins de activități. Toate aceste inițiative sunt aliniate cu misiunea IPOPI de a îmbunătăți condițiile de viață ale pacienților cu IDP din întreaga lume. Evenimente cheie, cum ar fi Reuniunile Globale ale organizațiilor member IPOPI, desfășurate începând cu anul 1992, au reprezentat un moment unic pentru organizațiile membre naționale să se întâlnească, să participe la sesiuni de dezvoltare a abilităților și ateliere tematice. Aceste întâlniri periodice au creat o platformă pentru schimbul de experiențe și idei între actorii implicați în gestionarea IDP. Un alt pilon important în activitatea IPOPI este Congresul Internațional pentru Imunodeficiențe Primare (IPIC), lansat în 2013. Acest congres medical se concentrează pe îngrijirea clinică a pacienților cu IDP și a devenit o sursă crucială de informații, reunind profesioniști de top din domeniu. În concluzie, IPOPI reprezintă o forță globală dedicată îmbunătățirii vieții pacienților cu imunodeficiențe primare. Prin activități variate, advocacy și colaborare extinsă, organizația continuă să-și îndeplinească cu pasiune misiunea și să contribuie semnificativ la creșterea conștientizării și accesului la tratamente optime pentru cei afectați de PID în întreaga lume.

PROVOCĂRILE DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN SINDROMUL DI GEORGE CU COMPLICAȚII CARDIOVASCULARE.

I. Rodoman^{1,2}, L. Pîrțu^{1,2}, O. Repin³, V. Sacară¹, S. Șciuca^{1,2}, I. Paliu^{1,2}

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

³IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Anomaliile cardiovasculare conotruncale, diagnosticate în 75% din cazuri cu Sindrom Di Gerogi, reprezintă factorii primari care contribuie la morbiditate și mortalitate.

Caz clinic. O fetiță în vârstă de 3 luni a fost internată într-o secție de Cardiologie din cauza episoadelor de apnoe. Din anamneza vieții – copilul de la SI,NI, cu o greutate de 2550 g și o înălțime de 49 cm, prin nașterea naturală. A primit vaccinurile conform Calendarului Național de Imunizări. Pacienta provine dintr-o familie anamneza agravaă - tatăl a fost diagnosticat cu tetralogie Fallot. Copilul a fost investigat complet, utilizând ecocardiografie și angiogramă computerizată, după ce s-a confirmat diagnostic de Tetralogia Fallor. Ea a urmat intervenții chirurgicale în două etape - prima etapă fiind anastomoza intersistemică, urmată de corecția radicală. Cu toate acestea, starea ei s-a înrăutățit în perioada postoperatorie, generând îngrijorări cu privire la evoluția bolii și apariția complicațiilor. Copila a dezvoltat de multiple ori pneumonii bilaterale cu evoluție moderat-severă, cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* cu insuficiența respiratorie. De asemenea, s-a depistat o infecție virală latentă, implicând CMV, EBV și HSV. Printre alte afecțiuni asociate se numără, otita medie supurată și surditate bilaterală mixtă, malformație congenitală a sistemului urinar, manifestată prin lipsa rinichiului stâng și prezența pielonefritei obstructive cronice. Se mai adaugă și o stare de malnutriție proteino-energetică moderată, întârziere în dezvoltarea psihomotorie și o statură redusă. Malformația cardiacă conotruncală, asocierea cu multiple infecții cu evoluție severă, istoricul familial și simptomele persistente au condus la bănueli cu privire la o imunodeficiență primară, ulterior confirmată ca fiind Sindromul Di George.

Concluzie. Prezentarea acestui caz subliniază importanța evaluării și gestionării corespunzătoare a pacienților cu imunodeficiență primară și afecțiuni cardiovasculare conexe, precum Sindromul Di George și tetralogia Fallot.

Înțelegerea complexității și a interacțiunii dintre sistemul imunitar și cel cardiovascular este esențială în tratarea acestor situații, iar o colaborare strânsă între medicii cardiologi, pulmonologi, imunologi și alți specialiști relevanți este necesară pentru a oferi o abordare integrată și personalizată, în vederea optimizării sănătății și a prognozei acestor pacienți.

Diagnostic and therapeutic challenges in Di George syndrome with cardiovascular complications.

I. Rodoman^{1,2}, L. Pîrțu^{1,2}, O. Repin³, V. Sacară¹, S. Șciuca^{1,2}, I. Palii^{1,2}

¹PMHI Mother and Child Institute

²"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy

**³PMHI "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital
Chisinau, Republic of Moldova**

Introduction. Conotruncal cardiovascular anomalies, diagnosed in 75% of cases with Di George Syndrome, are the primary factors contributing to morbidity and mortality.

Case Report. A 3-month-old girl was admitted to the Cardiology department due to episodes of apnea. From her medical history - born at term, weighing 2550 g, and measuring 49 cm, delivered vaginally. She received vaccinations according to the National Immunization schedule. The patient comes from a complicated family history - her father has been diagnosed with tetralogy of Fallot. The child underwent a comprehensive investigation, including echocardiography and computed tomography angiography, confirming the diagnosis of Tetralogy of Fallot. She underwent surgical interventions in two stages - the first stage involving an inter-systemic anastomosis, followed by radical correction. However, her condition deteriorated postoperatively, raising concerns about the disease progression and the emergence of complications. The girl developed bilateral pneumonia lasting for multiple hours, with a moderate to severe course, caused by *Pseudomonas aeruginosa*, leading to respiratory failure. Additionally, a latent viral infection was detected, involving CMV, EBV, and HSV. Among other associated conditions are suppurative otitis media, mixed bilateral deafness, congenital malformation of the urinary system (manifested by the absence of the left kidney and chronic obstructive pyelonephritis). Moderate protein-energy malnutrition, delayed psychomotor development, and reduced stature are also present. Conotruncal cardiac malformation, combined with multiple severe infections, family history, and

persistent symptoms, led to suspicions of primary immunodeficiency, later confirmed as Di George Syndrome.

Conclusion. This case underscores the importance of appropriate evaluation and management of patients with primary immunodeficiency and related cardiovascular conditions, such as Di George Syndrome and tetralogy of Fallot. Understanding the complexity and interaction between the immune and cardiovascular systems is crucial in addressing these situations, necessitating close collaboration among cardiologists, pulmonologists, immunologists, and other relevant specialists to provide an integrated and personalized approach for optimizing the health and prognosis of these patients

PREDICTORII IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE LA COPIII IMUNOCOMPROMIȘI

**Dorina Efros¹, Cristina Tomacinschi^{1,2}, Svetlana Șciuca¹,
Rodica Selevestru¹, Corina Conica^{1,2}**

¹Departamentul de pediatrie, Clinica Pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. În colaborare cu imunologii, JMF a venit cu o listă ce constă din 10 semne de alarmă pentru erorile înăscute ale imunității (EII) sau numitele imunodeficiențe primare (IDP) a căror menire era să crească conștientizarea asupra acestei probleme medicale insuficient discutate și cunoscute în rândul lucrătorilor medicali, în special medicilor de familie/asistența medicală primară, care ar putea suspecta o EII atunci când un pacient întrunește 2 sau mai multe semne [1,12].

Scopul: Ealuarea anamnezică a copiilor spitalizați cu pneumonie comunitară prin chestionarea semnelor de alarmă (JMF) pentru evidențierea cazurilor clinice cu stări imunocompromise.

Material și metode. În studiu au fost chestionați 181 copii cu pneumonie comunitară internați în Clinica de Pneumologie Institutul Mamei și Copilului pe parcursul a câte 2 luni de toamnă 2022 și 2023. Copiii aveau o vârstă medie $2,18 \pm 0,29$ ani cu intervalul de la 3 luni – 17 ani. A fost utilizat chestionarul OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare (IDP) propuse de Jeffrey Modell Foundation (JMF).

Rezultate. Studiul actual al chestionării conform semnelor de alarmă (JMF) evidențiază cazurile cu statut imunocompromis din contul morbidității prin frecvente pneumonii, necesitatea antibioticoterapiei de lungă durată, administrarea i/venoasă și falimentul creșterii la ei.

Concluzii. Utilizarea chestionării în lotul de studiu ar facilita un diagnostic probabil de IDP în 0,5%. Deci, pentru copiii cu patologii infecțioase chestionarul (JMF) rămâne important de actual.

Cuvinte cheie: copii, semnelor de alarmă (JMF), IDP, imunocompromiși, imunitate umorală.

Summary

PREDICTORS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Introduction. In collaboration with immunologists, JMF came up with a list consisting of 10 warning signs for inborn errors of immunity (IEI) or so-called primary immunodeficiencies (PID) intended to raise awareness of this under-discussed and under-known medical problem among healthcare workers, especially general practitioners, who may suspect PID when a patient meets 2 or more warning signs

Aim: Anamnestic and paraclinical evaluation of children hospitalized with community pneumonia by questioning the warning signs (JMF) to identify clinical cases with immunocompromised conditions.

Materials and methods. In the study, 181 children with community pneumonia admitted to the Pneumology Clinic of the Mother and Child Institute during 2022 and 2023 autumn, 2 months each, were questioned. The children had an average age of 2.18 ± 0.29 years with an interval of 3 months - 17 years. The WHO questionnaire with 10 warning signs for PID proposed by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) was used.

Results. The current survey of the warning signs (JMF) highlights cases with immunocompromised status due to frequent pneumonia, the need for long-term antibiotic therapy, IV administration of antibiotics and failure to thrive.

Conclusions. The use of questionnaires in the study group would facilitate a probable diagnosis of PID in 0.5%. So, for children with infectious pathologies the questionnaire (JMF) remains important and current.

Keywords: children, warning signs (JMF), PID, immunocompromised, humoral immunity.

Introducere:

Erorile înnăscute ale imunității umane sunt cauzate de mutații monogenice ale liniei germinale care au ca rezultat pierderea sau câștigarea funcției proteinei codificate. Ele pot fi dominante sau recesive, autosomale sau X-linkate și cu penetranță completă sau incompletă. Se manifestă ca o susceptibilitate crescută la un spectru larg sau îngust de boli infecțioase, precum și o diversitate tot mai mare de fenotipuri autoimune, autoinflamatorii, alergice și/sau maligne [9].

Erorile înnăscute ale imunității reprezintă un grup larg și mereu în creștere, cuprinzând la momentul actual 406 de tulburări distincte cu 430 de defecte genetice.. În timp ce erorile înnăscute ale imunității sunt în general recunoscute ca tulburări rare, unele mai frecvent întâlnite decât altele, luate în ansamblu acestea reprezintă un număr important de oameni ale căror vieți sunt profund afectate de condiția lor medicală [5].

Sistemul imun, în mod normal, ajută organismul să lupte cu infecții cauzate de microorganisme precum bacterii, viruși, fungi și protozoare, precum și celule tumorale, menținând astfel echilibrul homeostatic intern. Întrucât, la pacienții cu IDP sistemul imun nu funcționează corespunzător, aceștia sunt mai predispuși la boli infecțioase, autoimune, boli autoinflamatorii, alergice și/sau malignitate decât populația generală.. Aceste afecțiuni sunt cauzate de mutații monogenice ale liniei germinale care duc la pierderea expresiei, pierderea funcției (LOF; amorf/hipomorf) sau câștig de funcție (GOF; hiper morf) a proteinei codificate. Astfel, atunci când IDP rămân nediagnosticsate sau eronat diagnosticsate, funcțiile sistemului imun rămân nerealizate sau realizate defectuos, deseori rezultând în boli, dizabilități, leziuni permanente ale organelor sau chiar deces [6, 8].

Rapoartele privind prevalența IDP sunt disponibile din diferite țări astfel că aceasta prezintă variații largi geografice și rasiale. Este estimat că 1 din

2.000 de copii sub 18 ani are o boală de imunodeficiență primară. Tulburările de anticorpi, celulele B și celulele T combinate, fagocitare și de complement sunt cele mai comune tipuri de imunodeficiențe. Copiii cu aceste boli tind să aibă infecții bacteriene sau fungice cu organisme atipice sau infecții neobișnuit de severe și recurente cu organisme comune.

Prevalența acestor boli variază. În Suedia, de exemplu, prevalența este de 0,35 la 100.000 de persoane, în timp ce în sudul Australiei, prevalența este de 12,4 la 100.000 de persoane. În Statele Unite, prevalența generală a bolii imunodeficienței primare diagnosticate este estimată la 1 din 1.200 de persoane; în rândul copiilor sub 18 ani, se estimează că este 1 din 2.000. Incidența globală în Statele Unite este de 10,3 la 100.000 persoană-ani; intervalul median de la debutul simptomelor până la diagnostic este de 2,7 ani [7]. Prevalența IDP este estimată la 1:2000-5000 în diferite țări, fiind dependentă de patologia specifică. De exemplu, deficitul selectiv de IgA se întâlnește cu o rată de 1:500-1:700, pe când alte forme nosologice de IDP sunt înregistrate la 1:10.000 – 1:1.000.000 din populație. Formele severe de IDP, de obicei, se manifestă în perioada neonatală sau de sugar, cu o perioadă scurtă asimptomatică după naștere (de ex., SCID). Recunoașterea precoce a IDP severe este critică, pentru că succesul tratamentului depinde de diagnosticul timpuriu. IDP se pot manifesta și la vârste mai avansate, unele dintre ele fiind mai frecvent întâlnite la adult (CVID) [11].

Diagnosticul IDP poate fi stabilit în baza a 3 tipuri de teste: biologice, genetice și prenatale, astfel că consultarea precoce a unui imunolog este esențială, deoarece diagnosticul și ulterior tratamentul în timp util sunt imperative pentru prevenirea morbidității semnificative asociate bolii. Testele de diagnostic implică adesea teste de proliferare a limfocitelor, citometrie în flux, măsurarea nivelurilor serice de imunoglobuline (Ig), evaluarea titrurilor de anticorpi specifici serului ca răspuns la antigenele vaccinului, teste ale funcției neutrofilelor, teste de stimulare pentru răspunsurile citokinelor și analize de complement.

Manifestările clinice ale IDP sunt foarte variabile, multe tulburări implică o susceptibilitate crescută la infecție. IDP trebuie suspectate la pacienții cu:

- infecții recurente ale sinusurilor sau ale urechii sau pneumonii într-o perioadă de 1 an;
- „failure to thrive”, dezvoltare fizică încetinită/ dezvoltare fizică mai jos de percentila 5;

- răspuns slab la utilizarea prelungită a antibioticelor;
- afte persistente sau abcese ale pielii;
- antecedente familiale de IDP.

Cele mai frecvente manifestări ale unei boli de imunodeficiență primară la copii sunt infecțiile recurente ale urechii, sinusurilor și pulmonare; diaree; și eșecul de a se dezvolta. Aceste afecțiuni sunt, de asemenea, frecvente la copiii care nu au o boală de imunodeficiență, ceea ce ridică întrebarea cum să identifice copiii care au nevoie de evaluare [3]. În ciuda progreselor majore din ultimii 20 de ani în domeniul recunoașterii moleculare a IDP, mulți pacienți rămân nediagnosticați sau sunt diagnosticați tardiv, ceea ce are efecte negative asupra morbidității și mortalității.

Scopul lucrării: Ealuarea anamnestică, paraclinică a copiilor spitalizați cu pneumonie comunitară prin chestionarea semnelor de alarmă (JMF) pentru evidențierea cazurilor clinice cu stări imunocompromise.

Material și metode. În studiu au fost chestionați 181 copii cu pneumonie comunitară internați în Clinica de Pneumologie Institutul Mamei și Copilului pe parcursul a câte 2 luni de toamnă 2022 și 2023. Copiii aveau o vârstă medie $2,18 \pm 0,29$ ani cu intervalul de la 3 luni – 17 ani. Criteriile de includere în studiu au fost: copiii cu pneumonia comunitară, bronșiolite, procese cronice bronhopulmonare. Criteriile de excludere din studiu au fost: copiii cu maladii ereditare (Fibroza chistică.), aspirațiile de corpi străini, displazia bronhopulmonară. A fost utilizat chestionarul OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare (IDP) propuse de Jeffrey Modell Foundation (JMF) [2, 4]:

1. Incidență înaltă de otite (de 2 ori pe an);
2. Câteva sinusite confirmate (2 ori pe an);
3. Mai mult de 4-6 pneumonii pe an;
4. Abcese recurente profunde ale pielii și ale organelor interne;
5. Necesitatea terapiei antibacteriene îndelungate pentru combaterea infecției (2 și > luni)
6. Necesitatea terapiei antibacteriene intravenoase pentru combaterea infecției;
7. Nu mai puțin de 2 infecții severe (meningită, osteomielită, celulită, sepsis);
8. Retard în dezvoltarea fizică (masa și talia) a copilului sugar, diaree persistentă, malabsorbție;
9. Mărgăritărel persistent sau afectarea micotică a pielii la copilul mai mare de 1 an;

10. În familie: 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. Materialele au fost analizate statistic cu programe Microsoft Excel, Epi Info –3,5.

Rezultate: Cele mai frecvente manifestări ale unei imunodeficiențe primare sunt maladiile infecțioase la copii: infecțiile recurente ale urechii, sinusurilor și infecțiile bronhopulmonare; infecțiile de tract digestiv și tulburările de nutriție [7]. Aceste afecțiuni sunt, de asemenea, frecvente și la copiii care nu au o eroare înăscută a imunității.

În studiul inițiat am preconizat să evaluăm frecvența răspunsurilor pozitive conform chestionării după recomandările internaționale [10]. Cel mai frecvent semn înregistrat la copiii chestionați a fost morbiditatea infecțioasă cu 6 sau mai multe infecții respiratorii în timp de 1 an (pneumonii, bronșite) - la 74 copii (40,9%: 95CI 33,6-48,4). Mai mult de ≥ 4 otite noi aciziționate în timp de 1 an au avut 8 copii (4,4%: 95CI 1,9-8,5). Mai mult de ≥ 2 sinuzite severe în timp de 1 an au raportat 11 copii (6%: 95CI 6-100). Frecvent este constatat răspunsul la antibioticoterapie mai mult de ≥ 2 luni de tratament per os cu antibiotic cu efect minimal – 39 copii (21,5%: 95CI 15,8-28,3). Este urmată cu o frecvență crescută estimată și întrebarea referitor la necesitatea administrării intravenoase a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor – 37 copii (20,4%: 95CI 14,8-27,1). Falimentul creșterii, sau incapacitatea unui copil de a adauga în greutate sau de a crește normal a fost constatată la 26 copii (14,2%: 95CI 9,5-20,1).

Afte bucale persistente sau infecție fungică a pielii - la 9 copii (5,0%: 95CI 2,3-9,2). Abcese recurente, profunde ale pielii sau ale organelor – 2 copii (1,1%: 95CI 0,1-3,9). Mai mult de ≥ 2 infecții profunde, inclusiv septicemie - 5 copii (2,8%: 95CI 0,9-6,3). Din toți copiii incluși în studiu a fost interogată un copil cu diagnosticul de IDP confirmat definitiv (având test genetic) – cu cele mai multe răspunsuri pozitive (nr. 6) și fratele (confirmat definitiv – având test genetic), dar fiind unicul copil cu răspuns la întrebarea (Istoric familial de IDP și boli asemănătoare).

Concluzii:

1. Studiul actual al chestionării conform semnelor de alarmă (JMF) evidențiază cazurile cu statut imunocompromis din contul morbidității prin frecvente pneumonii, necesitatea antibioticoterapiei de lungă durată, administrarea i/venoasă și falimentul creșterii la ei.

2. Utilizarea chestionării în lotul de studiu ar facilita un diagnostic probabil de IDP în 0,5%. Deci, pentru copiii cu patologii infecțioase chestionarul (JMF) rămâne important de actual.

Bibliografie:

1. Arkwright, P.D.; Gennery, A.R. Ten Warning Signs of Primary Immunodeficiency. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011, 1238, 7–14
2. Cerempei L, Petru Stratulat, Sergiu Ghinda. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
3. de Vries E, Driessen G. Educational paper: primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr.* 2011;170(2):169-177
4. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
5. <https://ipopi.org/pids/what-are-pids>
6. Tangye, S.G., et al. Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 40, 24–64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
7. Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *Am Fam Physician.* 2013 Jun 1;87(11):773-8. PMID: 23939499.
8. Julia Nordin., et al.. The PID Principles of Care. *Front. Immunol., Sec. Primary Immunodeficiencies.* Volume 12 - 2021 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.780140>
9. Bousfiha A, et al.. Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
10. Modell, V., et al. Global report on primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 66, 367–380 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5>
11. Protocol clinic național Nr.349. Imunodeficiența primară Agamaglobulinemia X-linkată, Chișinău 2019. p.35
12. www.info4pi.org

MANIFESTĂRILE EVOLUTIVE BRONHOPULMONARE LA SUGARUL CU INFECȚIE COVID-19

Corina Conica¹ medic rezident pediater, student doctorand Departament
Pediatrie

Rodica Selevestru^{1,2} conf. universitar, dr.șt.med.

Svetlana Șciuca^{1,2} profesor universitar, dr.hab.șt.med., membru corespondent
AȘM

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Infecția cu COVID-19 afectează persoane de orice vârstă sau sex. S-a constatat că copiii cu vârsta de până la 6 luni prezintă un risc major de a dezvolta o formă severă a infecției. Metodele contemporane de diagnosticare imagistică de înaltă sensibilitate, cum ar fi CT pulmonar, permit stabilirea gradului de afectare pulmonară, a volumului și a sechelelor care decurg după suportarea infecției cu COVID-19. Consecințele pe termen lung ale infecției cu COVID-19 sunt în faza de cercetare. Pneumonia în infecția cu COVID-19 poate duce la apariția pe termen lung a fibrozei pulmonare, atelectaziilor, bronșiectaziilor.

Caz clinic. La Clinica de Pneumologie se prezintă un băiat în vârstă de 5 luni, cu dispnee, tahipnee, acrocianoză, agitație, refuz la mâncarea. Din anamneză se cunoaște că la vârsta de 4 luni copilul a suportat o formă severă a infecției COVID-19. S-a efectuat CT pulmonar fără contrast, date care sugerează modificări fibro-atelectatice în ambii plămâni, predominant în segmentele apicale și bazale.

Concluzii. Sugarii prezintă o vulnerabilitate crescută pentru apariția modificărilor bronhopulmonare postCOVID-19. Cazul este sugestiv din punct de vedere clinic, subliniind legătura dintre formă, evoluția bolii și consecințele care apar în urma suportării infecției COVID-19. Modificările evolutive pulmonare fibrotice sugerează infecția cu virusul SARS-CoV-2.

Cuvinte cheie: sugar, COVID-19, CT, imagistică

BRONCHO-PULMONARY EVOLUTIONARY MANIFESTATIONS IN INFANTS WITH COVID-19 INFECTION

Conica Corina¹, resident pediatrician, sPhD. **Selevestru Rodica**^{1,2}, university assistant, Ph.D., **Sciuca Svetlana**^{1,2}, university professor, Ph.D.

¹*State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Clinic of Pulmonology, Department of Pediatrics, Chisinau, Republic of Moldova*

²*Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova*

Abstract

Introduction. The COVID-19 infection affects people of any age or gender. Was found that children up to 6 months of age have a major risk of developing a severe form of the infection. Contemporary diagnostic imaging methods of high sensitivity, such as lung CT, allow to establish the degree of lung damage, the volume and the sequelae arising from enduring the COVID-19 infection. The long-term consequences of the COVID-19 infection are at the research stage. Pneumonia in the infection of COVID-19 can lead to the long-term appearance of pulmonary fibrosis, atelectasis, bronchiectasis.

Case report. The 5-month-old boy is admitted to the Pneumology Clinic with with dyspnea, tachypnea, acrocyanosis, agitation, refuses food. It is known from the anamnesis that at the age of 4 months the child suffered from a severe form of the COVID-19 infection. Non-contrast lung CT was performed which data suggest fibro-atelectatic changes in both lungs, predominantly in the apical and basal segments.

Conclusions. Infants showed an increased vulnerability to the appearance of bronchopulmonary changes after COVID-19. The case is suggestive from a clinical point of view, emphasizing the connection between the form, the evolution of the disease, and the consequences arising from suffering from the COVID-19 infection. Fibrotic pulmonary evolutionary changes are suggestive of SARS-CoV-2 virus infection.

Keywords: infant, COVID-19, CT, imaging

Introducere

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a provocat o pandemie care a durat mai bine de 3 ani, iar impactul său global s-a reflectat în toate domeniile, lăsând consecințe de lungă durată. Studiul statisticii mondiale, datele epidemiologice

AAP (Academia Americană de Pediatrie) au arătat că copiii reprezintă 18,3% din toate cazurile de infecție cu COVID-19 [1]. Expresia clinică a infecției cu COVID-19 variază de la boală asimptomatică cu simptome ușoare ale tractului respirator până la pneumonie severă cu sindrom de detresă respiratorie acută și disfuncție multiorganică [2]. În comparație cu pacienții adulți cu infecție cu COVID-19, copiii au un curs clinic mai blând, mai puține modificări radiologice și un timp de convalescență mai scurt [3]. Cu toate acestea, complicațiile bronhopulmonare pot apărea chiar și în cazuri de infecție asimptomatică sau formă ușoară a bolii [4]. Conform celor mai recente studii prezentate în literatura de specialitate, aproximativ 25% dintre copiii care au suferit infecția cu COVID-19 prezintă sechele cu manifestări variate [5]. Metodele contemporane de diagnosticare imagistică de înaltă sensibilitate, cum ar fi CT pulmonar, permit stabilirea gradului de afectare pulmonară, a volumului și a sechelelor care decurg din suportarea infecției cu COVID-19. Consecințele pe termen lung ale infecției cu COVID-19 sunt în faza de cercetare. Pneumonia în infecția cu COVID-19 poate duce la apariția pe termen lung a fibrozei pulmonare, bronșiectaziei [6]. Astfel, este important să se monitorizeze de-a lungul timpului pacienții cu COVID-19 pentru a evalua evoluția către boala pulmonară fibrotică ireversibilă și impactul acesteia asupra simptomelor respiratorii, calității vieții și mortalității [7].

Caz clinic

Se prezintă cazul clinic a unui băiețel cu vârsta de 5 luni, care se internează în Clinica de Pneumologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului din Chișinău.

La vârsta de 4 luni copilul a suportat infecția COVID-19 cu evoluție gravă. A fost internat în secția specializată de infecții COVID-19 din cadrul Institutul Mamei și Copilului. Copilul s-a prezentat la camera de gardă cu febră 38,5°C, semne catarale respiratorii, tuse rară seacă, tahipnee cu 58-60 respirații pe minut, SpO₂ – 94%, dispnee, tiraj intercostal, acrocianoză, refuz la alimentație, somnolență. Din istoricul bolii, copilul se socrate bolnav de 2 zile, cu febră până la 38,9°C, respirație dificilă, agitație. Cauza adresării a fost sindromul febril persistent, care ceda greu la administrarea de antipiretice. Din anamneza epidemiologică se cunoaște, că mama copilului prezenta semne de infecție respiratorie pe parcursul ultimelor 3-4 zile. La examenul obiectiv al copilului se apreciază stare generală gravă, este apatic cu semne de insuficiență respiratorie.

Examinările de laborator ale copilului atestă anemie gradul I (hemoglobina - 98 g/l, eritrocite $3,2 \times 10^6/uL$, hematocrit - 26%); leucopenie (leucocite - $4,4 \times 10^9/L$); limfopenie (limfocite - 27%); VSH accelerat - 11mm/h; transaminazele ficatului elevate (ALT - 82,8 U/l AST - 83,1 U/l); PCR- negativ. Examenul imagistic al toracelui prin radiografie a confirmat afectarea bronhopulmonară cu următoarea concluzie - Bronhopneumonie bilaterală în proiecția lobului superior - S₁, S₂, S₃, semne de bronșită obstructivă cu hiperinflație pulmonară (fig. 1 A). Luând în considerație îngrijirile și tratamentul specializat, s-a atestat evoluție clinico-imagistică cu dinamică pozitivă cu reducerea infiltrației pulmonare și involuția semnelor clinice (fig.1 B). Pacientul a fost externat la domiciliu peste 6 zile cu recomandări de recuperare.

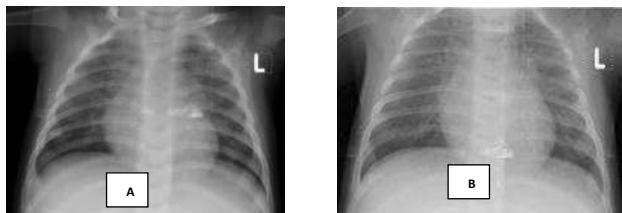


Figura 1. Radiografia cutiei toracice a copilului cu infecție COVID-19

A – radiografie toracică la debutul bolii, arată bronhopneumonie bilaterală în proiecția lobului superior (S₁, S₂, S₃), semne de bronșită obstructivă cu hiperinflație pulmonară

B – radiografie toracică la externare, cu dinamică pozitivă, bronhopneumonie în resorbție

Peste o lună după suportarea infecției COVID-19, pacientul se adresează în clinica Pneumologie cu acuze la tuse semiproductivă, respirație dificilă, inapetență. Aceste acuze au apărut aproximativ o săptămână în urmă. Pe fon de tratament simptomatic, starea generală a copilului cu agravare din contul semnelor toxiinfecțioase, insuficienței respiratorii. La internare copilul este agitat, prezintă tahipnee cu 53-57 respirații pe minut, SpO₂ 90-92%, dispnee mixtă, tiraj subcostal, acrocianoză, refuză alimentația. Luând în considerație starea generală gravă, acuzele și anamnesticul bolii, copilul se internează în secția de terapie intensivă pentru tratament specializat. Ulterior după stabilizarea stării generale și semnelor clinice, s-a efectuat tomografia computerizată a cutiei toracice fără contrast (fig. 2). Secțiunile tomografice,

efectuate în regim pulmonar și mediastinal pun în evidență: arii în hiperatenuare de tip consolidăție, cu component atelectatic, subsegmentare și segmentare, localizate difuz bilateral, în proiecția S1, S2, S3, S4, S6, S7, S10 pe dreapta și în S1, S2, S3, S6, S10 pe stânga, configurate nedeterminat, unele cu tendință de confluiere, textural neomogene, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aeriice; deformarea arhitectonice anatomice a parenchimului pulmonar; îngroșarea peribronhială difuz bilateral, mai accentuată la nivelul bronhiilor principale și segmentare, asociat cu îngustarea lumenului bronhiilor principale și segmentare; în rest traheea, bronhiile principale și segmentare sunt permeabile; câmpurile pulmonare transparente; sinusurile costo-diafragmale libere; pleura prezintă foite subțiri, fără colecții de lichid și îngroșări patologice; cordul și vasele magistrale de aspect CT obișnuit; calcifierea ligamentului arterial; timus - plasat în regiunea mediastinului anterior, dimensiunile corespund vârstei, de configurație obișnuită, net conturat, omogen, cu densitatea nativă +65UH; formațiuni de volum în ambele câmpuri pulmonare și în proiecția mediastinului nu se determină; noduli limfatici mediastinali măriți nu se determină; diafragma cu contur net, fără modificări patologice. Concluzie: Date imagistice CT sugestive pentru infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală cu component fibro-atelectatic sever. Semne de bronșită cronică.



Figura 2. Tomografia computerizată a organelor toracice, sugar, la o lună după COVID-19

A, F- infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală în lobii superior și inferior

Discuții

Infecția COVID-19 afectează persoanele de orice vârstă sau sex. În rândul populației pediatrice se atestă mai rar forme grave a bolii, complicații mai puține și perioadă de reconvașcență mai scurtă [8]. Conform datelor din literatura de specialitate, copiii cu vârsta până la 6 luni au un risc major pentru a dezvolta o formă severă a infecției [9]. Astfel vârsta fragedă poate fi un predictor nefavorabil în dezvoltarea sechelelor post-COVID19. Aceste circumstanțe sunt prezente și în cazul clinic al copilului sugar cu infecție COVID-19. Datele tomografiei computerizate sugerează schimbări fibroatelectatice în ambii pulmoni, preponderent în segmentele apicale și bazale. O dată declanșată, fibroza pulmonară lasă sechele îngrijorătoare în rândul copiilor, întrucât se dezvoltă distorsiuni arhitecturale pulmonare și disfuncție pulmonară ireversibilă [10]. Luând în considerație că apariția sechelelor este imprevizibilă, infecția COVID-19 la populația pediatrică necesită monitorizare continuă în echipe multidisciplinare cu implicarea pneumologilor pediatri și explorări imagistice prin CT pulmonară.

Concluzii

Copiii sugari prezintă o vulnerabilitate crescută de apariție a modificărilor bronhopulmonare post COVID-19. Cazul este sugestiv din punct de vedere clinic, accentuând legătura dintre forma, evoluția bolii și consecințele apărute în urma suportării infecției COVID-19. Modificările evolutive pulmonare fibrotice sunt sugestive pentru afectarea cu virusul SARS-CoV-2.

Bibliografie

1. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 weekly cases and deaths per 100,000 population by age, race/ethnicity, and sex. 2022. [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>
2. UpToDate. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>
3. Selevestru R, Conica C, Rotaru-Cojocari D, Bozadji V, Farmache N, Șciuca S. Lung damage in hospitalized children with COVID-19. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, Nr. 3 An.1(29) / 2022 / ISSN 2345-1467

4. Bottino I, Patria MF, Milani GP, et al. Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children? *Front Pediatr*. 2021 May 13;9:621019
5. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al; Sechenov StopCOVID Research Team. Risk factors for the post-COVID-19 condition in previously hospitalized children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59:2101341
6. Zhang C, Huang L, Tang X, Zhang Y, Zhou X. Pulmonary sequelae of pediatric patients after discharge for COVID-19: An observational study. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56:1266–1269
7. Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, Franco ET, et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021 Apr 14;27:e20200157
8. Şciuca S, Selevestru R, Conica C, Băluţel 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. doi.org/10.38045/ohrm.2022.3.05
9. Shi Q, Wang Z, Liu J et al. COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101155
10. Ademola S, Simon A, Oyeronke T et al (2020) Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmon Med* 5:1–10

COMPLICAȚII ALE CORPILOR STRĂINI TRAHEOBRONȘICI LA COPII

Diana Rotaru-Cojocari, Victor Raşcov,
Rodica Selevestru, Corina Conica, Svetlana Şciuca
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemiţanu”
Secția Endoscopie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Introducere. Aspirația de corpuri străine (CS) este o cauză frecventă de mortalitate și morbiditate la copiii, în special la cei cu vârsta mai mică de 3 ani. Evoluția clinică este imprevizibilă, cel mai grav scenariu fiind obstrucția acută a căilor respiratorii și decesul, dar și dezvoltarea sechelor cronice în cazurile identificate tardiv. Bronhoscopia este o metoda diagnostică de certitudine

pentru aspirația de CS și un procedeu terapeutic de primă intenție pentru extragerea acestuia din căile respiratorii.

Scopul. Identificarea complicațiilor asociate cu corpii străini în căile respiratorii și factorilor care predispun la dezvoltarea acestora.

Material și metode. Acest studiu a fost unul retrospectiv, realizat în Clinica Pneumologie a IM și C. Au fost incluși pacienți suspecți cu dovezi de corp străin detectat prin Bronhoscopie rigidă sau videofibrobronhoscopie, din perioada 2019-2022.

Rezultate. Au fost 52 pacienți care au îndeplinit criteriile de studiu. Grupul de vârstă cel mai afectat a fost 1-3ani, care a constituit 80,8%, băieții prevalând ușor (55,7%). Semințele de floarea soarelui și nucile au fost cel mai frecvent aspirate – 67,2%. Pneumonia a fost cea mai comună complicație (61,5%), urmată de atelectazie (13,4%), pleurezie (3,8%), bronsiectazie și deformația bronhului - câte 1 caz. De asemenea, s-au înregistrat 3 cazuri de perforație a bronhului, cu pneumomediastin, dintre care 2 cazuri în timpul procedurii de extracție. Doar 15,3% s-au prezentat la spital în primele 24h, diagnosticul tardiv fiind asociat cu dezvoltarea complicațiilor.

Concluzie. Întârzierea diagnosticului și, respectiv, a tratamentului i-a plasat pe pacienții noștri la un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații atât în timpul procedurii bronhoscopice, cât și pe termen lung.

Cuvinte-cheie: aspirație corp străin, bronhoscopie

COMPLICATIONS OF TRACHEOBRONCHIAL FOREIGN BODIES IN CHILDREN

Introduction. Foreign body (FB) aspiration is a common cause of mortality and morbidity in children, especially those younger than 3 years of age. The clinical evolution is unpredictable, the worst scenario being acute airway obstruction and death, but also the development of chronic sequelae in cases identified late. Bronchoscopy is a diagnostic method of certainty for FB aspiration and a first-line therapeutic procedure for its extraction from the airways.

Aim. We aimed to identify the types of complications associated with tracheobronchial foreign bodies aspiration and to establish the factors predisposing to their development.

Material and methods. This retrospective study was performed in the Pneumology Clinic, Institute of Mother and Child. Suspected patients with evidence of a foreign body detected by rigid bronchoscopy or videofibrobronchoscopy, from the period 2019-2022, were included.

Results. There were 52 patients who met the study criteria. The most affected age group was 1-3 years, which constituted 80.8%, with boys slightly prevailing (55.7%). Sunflower seeds and nuts were the most frequently aspirated – 67.2%. Pneumonia was the most common complication (61.5%), followed by atelectasis (13.4%), pleurisy (3.8%), bronchiectasis and bronchus deformity - 1 case each. There were also 3 cases of bronchus perforation with pneumomediastinum, 2 of which occurred during the extraction procedure. Only 15.3% presented to the hospital in the first 24 hours, the late diagnosis being associated with the development of complications.

Conclusion. The delay in diagnosis and treatment, respectively, placed our patients at a significantly higher risk of developing complications both during the bronchoscopic procedure and in the long term.

Key words: foreign body aspiration, bronchoscopy

Introducere

Aspirația de corp străin (CS) în rândul copiilor reprezintă o situație gravă și comună, fiind o problemă clinică care pune viața în pericol și care este responsabilă pentru multe decese anual, în special la copiii cu vârsta 1-3 ani [9, 12, 15]. În literatură a fost raportat un spectru larg de corpuri străine inhalate, cele mai frecvent detectate fiind semințe, fragmente alimentare, piese de la jucării [2, 4, 12].

Evoluția clinică și complicațiile după aspirația unui CS depind, în mare măsură, de natura/tipul CS, de locul de instalare de-a lungul arborelui traheobronșic și, eventual, de disponibilitatea asistenței calificate, în special în țările în curs de dezvoltare. Un CS se poate bloca în orice loc de la intrarea laringelui până la bronhiiolele terminale, dar de cele mai multe ori, totuși, ajunge în bronhia principală dreaptă [8, 12].

Aspirația de CS se prezintă adesea, inițial, cu un episod de sufocare și tuse urmate de simptome respiratorii care pot provoca fie obstrucție acută a căilor respiratorii și deces, fie sechele cronice, cum ar fi infecții pulmonare repetate, atelectazie, bronșiectazie [1, 11].

Deși anamneza și examinarea minuțioasă sunt importante pentru a identifica copiii care au nevoie de investigații și îndepărtare a CS, criteriile de

diagnostic utilizate în prezent nu sunt specifice și pot fi observate și în cadrul altor patologii pulmonare sau, în unele cazuri, ar putea fi chiar absente [3].

În acest studiu, ne-am propus să identificăm tipurile complicațiilor asociate cu corpii străini în căile respiratorii și să stabilim factorii care predispun la dezvoltarea acestora.

Material și metode

Acest studiu a fost unul retrospectiv, realizat în Clinica Pneumologie a IM și C. Au fost înrolați pacienți suspecți cu dovezi de corp străin detectat prin Bronhoscopie rigidă sau videofibrobronhoscopie, din perioada 2019-2022. A fost obținut consimțământul informat de la toți subiecții studiului sau de la părinții acestora.

Studiul a inclus 52 de copii. Au fost înregistrate date detaliate pentru fiecare pacient cu privire la sexul, vârsta, tipul și locul CS și perioada de timp de la inhalarea CS sau debutul simptomelor până la internarea la spital. La fiecare pacient a fost efectuată o examinare clinică amănunțită. La toți pacienții a fost efectuată o radiografie toracică, precum și o tomografie computerizată (CT) în cazurile în care a fost indicat. Au fost efectuate și investigații de rutină de laborator.

Bronhoscopia rigidă a fost efectuată sub anestezie general, în scop terapeutic, în cazurile în care CS a fost depistat preoperator prin radiografie sau bronhoscopie flexibilă, precum și în scop diagnostic-terapeutic în cazurile incerte. Dimensiunea bronhoscopului (diametrul extern) a fost selectată în funcție de vârsta pacientului. Bronhoscopia a fost efectuată de medicul endoscopist în toate cazurile, iar decizia a fost luată în comun de către echipa formată din medicul pneumolog, endoscopist, anesteziolog.

Rezultate

În studiul curent au fost înrolați 52 de pacienți, dintre care 29 au fost băieți (55,7%) și 23 au fost fete (44,3%). Grupul de vârstă cel mai afectat a fost 1-3ani (80,8%), vârsta medie constituind $1,72 \pm 0,63$ ani.

Intervalul de timp dintre aspirația CS și diagnostic a variat de la câteva ore până la 6 luni. Douăzeci și patru (46,1%) de pacienți s-au prezentat în prima săptămână de la aspirația CS, dintre care 8 (15,3%) în primele 24 de ore. Șaptesprezece (32,6%) pacienți s-au prezentat în prima lună și 11 (21,1%) pacienți s-au prezentat mai târziu.

Toți pacienții care s-au prezentat în prima săptămână după inhalarea CS au avut doar dificultăți de respirație. La pacienții care s-au prezentat mai târziu, grade variabile de dispnee, tuse productivă, febră au fost semnele cele mai frecvente detectate la examinare. S-a dovedit radiologic că acestea se datorau bronșitei sau pneumoniei.

În timpul bronhoscopiei, CS a fost extras din bronhia dreaptă în 32,1%, din bronhia stângă în 21,8% din cazuri, din bronhiile lobare/segmentare - 22,5%, iar în 21,2% a fost vorba de localizări multiple.

Dintre CS îndepărtați, majoritatea au fost de natură organică, cele mai multe au fost semințele de floarea-soarelui 21 (40,3%), fragmente de nuci/arahide 14 (26,9%), sâmburi de măslina, citrice și alte fructe 4 (7,6%) etc., în timp ce CS anorganice erau fragmente de hârtie, piesă din plastic de la jucărie.

Pneumonia a fost cea mai comună complicație (61,5%), urmată de atelectazie (13,4%), pleurezie (3,8%), bronșiectazie și deformația bronhului câte un caz. Anestezia și recuperarea au fost fără evenimente, cu excepția a 3 cazuri care s-au complicat cu perforația bronhului și pneumomediastin, dintre care 2 cazuri în timpul procedurii de extracție.

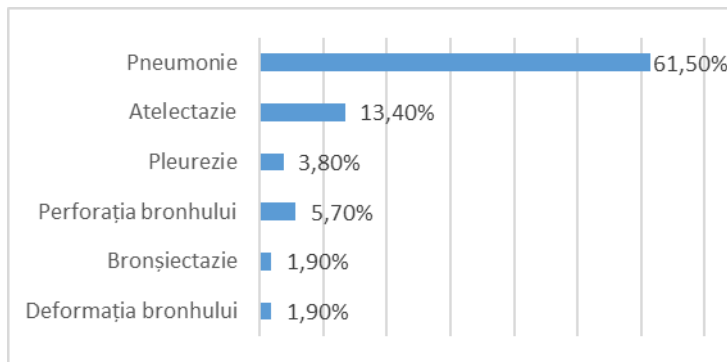


Fig.1. Complicații în ACS la copii

Discuții

Aspirațiile de CS sunt frecvent întâlnite la copii și pot duce la sechele severe, mai ales dacă nu sunt diagnosticate [1, 11]. Prevalența CS traheo-

bronșice este mai mare la copii decât la adulți, în special sub vârsta de 3 ani, ca o consecință a caracteristicilor comportamentale, anatomice și fiziologice (inclusiv capacitatea slabă de masticăție, coordonarea imatură a deglutiției). Inhalarea CS are o predilecție față de copiii de sex masculin, ceea ce se poate datora unei activități mai mari la băieți [7]. Evoluția clinică după ce un CS se instalează în căile respiratorii depinde de caracteristicile CS și de durata aflării acestuia în arborele bronșic. CS nediagnosticate o lungă durată pot duce la complicații precum pneumonie, atelectazie, pleurezie, bronșiectazie și chiar deces [1, 11].

În acest studiu, 80,8% dintre pacienți aveau vârsta sub 3 ani și 55,7% erau băieți. S-a constatat că acest lucru este în conformitate cu rezultatele celor mai multe studii anterioare [2, 7, 12].

Perioada de timp între aspirarea CS și diagnostic în acest studiu a variat de la câteva ore la 6 luni. Aproape jumătate din ei (46,1%) s-au prezentat la noi în prima săptămână, 32,6% s-au prezentat în prima lună și 21,1% s-au prezentat mai târziu de o lună. Această variabilitate s-a reflectat clar în simptomele și semnele prezente ale pacienților. S-a remarcat că pacienții care s-au prezentat în prima săptămână cu un istoric cert sau suspect de aspirație, au acuzat mai mult dificultăți de respirație. Simptome și semne precum tuse productivă, febră au fost observate la pacienții care s-au prezentat mai târziu. Aceste constatări sunt în concordanță cu un studiu raportat de Sersar și colab. [13], deși ultimul studiu a fost realizat atât la copii, cât și la adulți.

Tokar și colab. [15] au raportat că diagnosticul este în continuare împiedicat de faptul că CS radiotransparente reprezintă o mare parte din obiectele pediatrice inhalate și nu sunt văzute la radiografie în 20 până la 35% din cazuri. Acest lucru este în mare măsură în concordanță cu datele prezente, deși procentul de pacienți care nu au prezentat o radiografie sugestivă a fost chiar mai mare în studiul nostru.

Pentru gestionarea corectă a unui pasaj aerian potențial obstrucționat, o bună comunicare și cooperare între medicul endoscopist și anestezist sunt obligatorii. Un plan operator și anestezic detaliat trebuie discutat înainte de procedură. Alegerea inducției este dominată de preocuparea de a schimba o obstrucție parțială proximală într-o obstrucție completă. Conversia de la respirația spontană cu presiune negativă la ventilația cu presiune pozitivă are, teoretic, riscul de a disloca un CS proximal instabil și provoca o obstrucție complete [10, 14].

Datele din literatură [12, 15, 16] descriu că un CS ajunge mai frecvent în bronhia dreaptă, ceea ce corespunde și cu rezultatele studiului nostru, în care avem o ușoară predominare a acestei localizări, posibil din cauza particularităților anatomice. În contrast, alți investigatori au constatat că CS trece mai frecvent în bronhia stângă, menționând drept cauză tendința copiilor de a inspira în timp ce stau întinși și țin CS în mâna dreaptă, această poziție determinând și o ușoară îndreptare a unghiului dintre trahee și bronhia stângă [10].

CS extrase în acest studiu au fost în peste 90% organice, ceea ce s-a dovedit a fi în conformitate cu majoritatea studiilor anterioare [2, 12, 13]. Se știe că CS organice provoacă iritarea mucoasei bronșice, ducând la o reacție inflamatorie locală severă și edem. Copiii care inhalează CS organice prezintă, de obicei, manifestări de detresă respiratorie mai intensă, fiind nevoie de un tratament urgent [5]. Inflamația locală, edemul, infiltrația celulară, ulcerarea și formarea țesutului de granulație pot contribui la obstrucția căilor respiratorii, ceea ce face dificilă identificarea și extracția bronhoscopică a CS. În plus, există o posibilitate crescută de sângerare în căile respiratorii la manipulare, favorizând ca CS să fie ascuns [6, 16].

Concluzii

Aspirația de CS este o situație clinică care pune viața în pericol, cei mai frecvent afectați fiind copiii sub 3 ani. Această situație trebuie considerată o problemă de urgență, în special pentru CS organice. Întârzierea diagnosticului și, respectiv, a tratamentului i-a plasat pe pacienții noștri la un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații atât în timpul procedurii bronhoscopice, cât și pe termen lung. Este extrem de importantă creșterea gradului de conștientizare în ceea ce privește aspirația de corp străin, atât în rândul părinților și îngrijitorilor, cât și în cadrul asistenței medicale primare, deoarece diagnosticul și managementul precoce scad incidența complicațiilor și facilitează îndepărtarea CS aspirat.

Bibliografie

1. Brkić F., Šekib U., Hasan A. Delay in diagnosis of foreign body aspiration in children. *Acta Medica Saliniana* 49.1 (2019)
2. D'Souza J. N. et al. Age based evaluation of nut aspiration risk // *Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2020. No 1 (49).

3. Fasseeh Nader A., et al. "A new scoring system and clinical algorithm for the management of suspected foreign body aspiration in children: a retrospective cohort study." *Italian Journal of Pediatrics* 47.1 (2021): 1-9.
4. Gregori D., Salerni L., Scarinzi C., et al. Foreign bodies in the nose causing complications and requiring hospitalization in children 0-14 age: results from the European survey of foreign bodies injuries study. *Rhinology*. 2008;46(1):28–33.
5. Hui H., Lina Zhijun C., Fugao Z., et al. Therapeutic experience from 1428 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. *J Pediatr Surg*. 2008;43:718–21.
6. Kad N., Dureja J., Thakur A., et al. Bronchoscopic removal of an unusual, long standing aspired foreign body. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2009;25:375–86.
7. Kalyanappagol VT, Kulkarni NH, Bidri LH. Management of tracheobronchial foreign body aspirations in pediatrics age group – a 10-year retrospective analysis. *Ind J Anaesth*. 2007;51(1):20–3.
8. Karatzanis AD, Vardouniotis A., Moschandreas J., et al. The risk of foreign body aspiration in children can be reduced with proper education of the general population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:311–5
9. Kaushal P., Brown DJ, Lander L., et al. Aspirated foreign bodies in pediatric patients, 1968-2010: a comparison between the United States and other countries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(10):1322–6.
10. Okonkwo O. C., et al. "Paediatric airway foreign body–The human factors influencing patient safety in our hospitals." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 91 (2016): 100-104.
11. Rance A., et al. "Delayed diagnosis of foreign body aspiration in children." *Archives de Pédiatrie* 29.6 (2022): 424-428.
12. Şciuca S., Aspirațiile de corp străin în respirologia pediatrică. In: Buletin de Perinatologie, 2018, vol.80, nr. 4, pp. 59-63. ISSN 1810-5289
13. Sersar SI, Rizk WH, Bilal M, et al. Inhaled foreign bodies: presentation, management and value of history and plain chest radiography in delayed presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:92–9.
14. Singh JK, Vasudevan V, Bharadwaj N., Role of tracheostomy in the management of foreign body airway obstruction in children. *Singapore Med J*. 2009;50(9):871–4.
15. Tokar B, Ozkan R, Ilhan H. Tracheobronchial foreign bodies in children: importance of accurate history and plain chest radiography in delayed presentation. *Clin Radiol*. 2004;59:609–15.
16. Xu B. et al. Management of Inedible Airway Foreign Bodies in Pediatric Rigid Bronchoscopy: Experience From a National Children’s Regional Medical Center in China // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. (10). C. 891864.

EVALUAREA SEMNELOR CLINICE DE AFECTARE RESPIRATORIE LA COPII CU DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ

Aliona Cotoman^{1,2}, Ala Curteanu², Svetlana Șciuca¹, Rodica Selevestru¹,
Mariana Ceahlău¹, Corina Conica^{1,2}, Pînzari Ludmila^{1,2}, Braniște Nina^{1,2}

¹Departamentul de pediatrie, Clinica Pneumologie, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. La nivel mondial s-a estimat că mai mult de 15 mln de copii se nasc prematuri. Displazia bronhopulmonară (DBP) rămâne a fi cea mai frecventă cauză a prematurității. Conform literaturii de specialitate 22% dintre sugari cu greutate foarte mică la naștere pot fi diagnosticați cu DBP [3, 6].

Material și metode. Este un studiu de cohortă retrospectiv cu includerea a 105 de copii internați în secția prematuri IMSP IMC post natal. Copiii din studiu au fost confirmați cu istoric pozitiv de naștere prematură, cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal și cu tratament O₂ variat (ventilație artificială pulmonară (VAP), ventilație artificială pulmonară cu presiunea continuă (CPAP)). Loturile au fost create în funcție de prezența DBP (cu DBP - 54 copii și fără DBP – 51 copii).

Rezultate. Au fost evaluate semnele clinici de afectare respiratorie (frecvența respiratorie, prezența tirajului, zgomotele patologice la auscultație, rezultatele puloximetriei) la copiii cu DBP și fără DBP. Frecvența respiratorie și rezultatele pulsoximetriei au fost comparate la momentul realizării sindromului detres respirator postnatal.

Manifestările clinice ca tahipneea, rezultatele pulsoximetriei sunt indicatori clinici importanți pentru evaluarea gradului de insuficiență respiratorie la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Cuvinte cheie: prematuri, copii, displazie bronhopulmonară, tahipneea, pulsoximetrie, SpO₂, tiraj.

Abstract

EVALUATION OF CLINICAL FEATURES OF RESPIRATORY IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Introduction. Globally, it has been estimated that more than 15 million children are born prematurely. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the most common cause of prematurity. According to the specialized literature, 22% of infants with very low birth weight can be diagnosed with BPD [3, 6].

Materials and methods. This is a retrospective cohort study involving 105 children admitted to the premature section of IMSP IMC postnatally. The children in the study had a confirmed positive history of premature birth, neonatal respiratory distress syndrome, and varied O₂ treatment (pulmonary artificial ventilation (PAV), continuous positive airway pressure (CPAP)). Groups were created based on the presence of BPD (with BPD - 54 children and without BPD - 51 children).

Results. Clinical signs of respiratory impairment (respiratory rate, presence of retractions, pathological sounds on auscultation, pulse oximetry results) were evaluated in children with and without BPD. Respiratory rate and pulse oximetry results were compared at the time of postnatal respiratory distress syndrome.

Clinical manifestations such as tachypnea, pulse oximetry results are important clinical indicators for assessing the degree of respiratory insufficiency in children with bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: premature infants, children, bronchopulmonary dysplasia, tachypnea, pulse oximetry, SpO₂, retractions.

Introducere:

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o entitate nozologică care evoluiază frecvent cu cronicizarea manifestărilor bronhopulmonare. Afectează nou-născuții (cea mai mare parte pe cei născuți din nașteri premature) care suportă afectare pulmonară severă postnatal datorită cărei sunt plasați la terapie cu oxigen. Majoritatea copiilor cu boala pulmonară cronică supraviețuiesc și mulți dintre ei depășesc boala, dar unii pot avea dificultăți de respirație pe termen lung [2, 6, 7].

DBP este o boală frecventă în urma sindromului de detresă respiratorie la copiii prematuri. Boala este deosebit de frecventă la copiii prematuri cu o vârstă gestațională mică, sub 28 de săptămâni.

Conform literaturii de specialitate pediatrică, datorită realizărilor considerabile în neonatologie în ultimii zece ani o mare parte din copiii cu sindromul de detresă respiratorie (SDR) supraviețuiesc. Supraviețuind, însă, acești prematuri sunt supuși unei oxigenoterapii intensive cu ventilare mecanică (VAP), iar oxigenarea suplimentară nu este lipsită de complicații periculoase cum ar fi displazia bronhopulmonară [5, 6, 9].

SDR se manifestă prin instalarea rapidă a insuficienței respiratorii la un prematur care este refractar la tratamentul cu oxigen suplimentar. La rândul său DBP necesită frecvent suport ventilator de oxigen prelungit. Ventilarea continuă cu presiune pozitivă asupra plămânilor imaturi structural și funcțional declanșează procese ireversibile în țesutul pulmonar [1, 7].

Conform studiilor [9] saturația de oxigen măsurată prin pulsioximetrie este decisivă pentru a decide oxigenoterapia. Astfel, pentru a supraveghea copiii cu DBP ambulator și a hotărâ necesitatea plăsării la oxigen suplimentar nivelul minim la pulsoximetrie (SpO_2) nu trebuie să fie mai mic de 93% ($\geq 95\%$ dacă există dovezi de hipertensiune pulmonară). Cu atât mai important este a nu permite reducerea acestui nivel pe parcursul nopții [9].

Sunt studii în derulare care încearcă să aducă recomandări în acest sens. Dacă copilul este capabil să mențină $SpO_2 \geq 93\%$, părinții primesc recomandări să titreze plasarea copilului la oxigen suplimentar, astfel, până când copilul nu mai necesită oxigen în timpul zilei. Dispare necesitatea în dispozitivul portabil cu oxigen după ce copilul a făcut față cel puțin unei infecții virale respiratorii [4, 9].

DBP este o boală cronică care persistă până la vârsta adultă. În 50% cazuri sugarii cu BPD fac tratamente staționare repetate în primul an de viață. Au un risc crescut de a dezvolta astm, emfizem, bronșiolită cu virusul respirator sincițial, malnutriție și dereglări neurologice [4].

Scopul. Evaluarea semnelor clinice de afectare respiratorie la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Material și metode: Este un studiu de cohortă prospectiv și retrospectiv cu includerea a 105 de copii internați în secția prematuri IMSP IMC post natal, pe parcursul anilor 2014-2020. Au fost examinate fișele medicale de staționare (Formularul nr. 003/e) și cartelele de ambulator (Formularul nr. 112/e). Copiii din studiu au fost confirmați cu istoric pozitiv de naștere prematură, cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal și cu tratament O_2 variat (ventilație artificială pulmonară (VAP), ventilație artificială pulmonară cu presiunea continuă (CPAP)).

Loturile au fost create în funcție de prezența DBP (cu DBP - 54 copii și fără DBP – 51 copii).

Rezultate și discuții: Pornind de la definiția copilului nou-născut prematur, ce ține cont de două criterii majore, vârsta de gestație și greutatea la naștere, este considerat copilul născut la termen mai mic de 37 săptămâni de gestație și greutatea la naștere mai mică de 2500 grame. Copiii prematuri pot fi categorisiți în neînsemnat prematuri (37–35 săptămâni), moderat prematuri (34–32 săptămâni) și sever prematuri (sub 32 săptămâni) [2, 6, 7].

Copiii cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal care au realizat DBP au fost selectați în lotul de bază și cei care nu au realizat DBP – lotul martor. Analiza structurii loturilor în dependență de sex copiilor incluși în studiu (figura 1) a fost estimat că în lotul de bază băieții au fost 32 (59,3%) și fetele au fost 22 (40,7%), iar în lotul control băieții au fost 26 (51,0%), iar fetele au constituit 25 (49%), diferență statistic ne semnificativă între loturi ($\chi^2=0,727$; $p=0,394$).

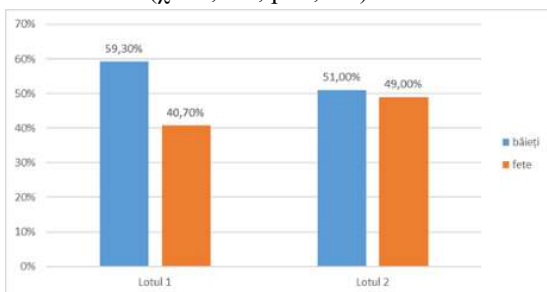


Figura 1. Repartizarea copiilor din studiu în funcție de sex

Particularitățile anatomo-fiziologice ale arborelui bronșic la băieți prin faptul, că bronhiile lor sunt mai lungi și mai înguste, ar putea explica o predominare a băieților în lotul prematurilor, care au realizat în perioada neonatală DBP, în patogenia căreia fenomenul de obstrucție bronșică are o semnificație importantă prin agravarea tulburărilor ventilatorii, progresarea hipoxiei, inițierea proceselor de fibroză pulmonară

Din literatura de specialitate menționăm studii care n-au furnizat dovezi semnificative în diferențele specifice sexului și funcția adrenocorticală la sugarii prematuri cu masă mică la naștere. Cu toate acestea, rezultatele au oferit date pentru dezavantajul masculin în mortalitatea și morbiditatea neonatală din nașterea prematură în condiții de stres sau sub influența unei infecții [8]. Rezultate similare fără dovezi semnificative au fost observate și în studiul nostru. Au fost evaluate

diferențele între sexe, inclusiv interacțiunea cu DBP și probabilitatea dezvoltării maladiei. În model de interacțiune, la sexul masculin apare riscul unei morbidități predominante caracterizate print-un RR egal cu 0,89: 95%Î 0,7-2,1), $\chi^2 = 0,727$, $p > 0,05$.

Evaluarea indicatorilor clinici în sindromul de insuficiență respiratorie la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară este prezentată în următoarele calcule și comentarii.

La copiii prematuri din lotul de bază la etapa dezvoltării sindromului detres respirator (SDR) neonatal frecvența respiratorie (FR) a fost constatată prin tahipnee marcată egală în medie cu $66,7 \pm 1,1$ respirații/min, iar la copiii prematuri din lotul control FR evaluată în perioada neonatală a fost constatată egală cu $65,9 \pm 1,1$ respirații/min, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($F=0,435$; $p=0,511$).

Pentru obiectivizarea insuficienței respiratorii la copii cu DBP s-a apreciat saturația oxigenului ($SpO_2\%$). La etapa dezvoltării sindromului detres respirator (SDR) neonatal copiii din lotul de bază au avut $SpO_2\%$ egală cu $79,6 \pm 0,4\%$, iar la copiii prematuri din lotul control $SpO_2\%$ - $83,9 \pm 0,3\%$, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($F=0,435$; $p=0,511$).

Prin urmare, tahipneea, SpO_2 , sunt importante pentru evaluarea insuficienței respiratorii la copiii cu displazie bronhopulmonară, atât în contextul detresei respiratorii din perioada neonatală, precum și la etapele evolutive, când copiii realizau DBP.

Orice afecțiune a sistemului respirator sau diminuare a funcției pulmonare poate conduce la o insuficiență respiratorie.

Concluzie. Tahipneea, valorile SpO_2 , sunt indicatori clinici importanți pentru evaluarea insuficienței respiratorie la copiii cu displazie bronhopulmonară.

Bibliografie

1. Baraldi E, Filippone M, Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-55
2. Controversies about the definition of bronchopulmonary dysplasia at 50 years. Jobe AH, Bancalari EH, Prematurity and Respiratory Outcomes Program Acta Paediatr. 2017 May; 106(5):692-693
3. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006; 118(1):108-13
4. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax* 2009; 64: Suppl. 2, ii1-ii26

5. Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Bronchopulmonarydysplasia. *KlinPadiatr.* 2010 Jan-Feb; 222(1):13-7
6. PCN 393. Displazia bronhopulmonară la copii. Chişinău, 2021. p.49.
7. Vakrilova L, Slancheva B. Frequency, severity and risk factors for bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight premature infants 2013;52(1):21-9
8. Jiangsu Multicenter Study Collaborative Group for Breastmilk Feeding in Neonatal Intensive Care Units. 2019 Jan 2;57(1):33-39. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.009. PMID: 30630229.
9. Batey N, Batra D, Dorling J, Bhatt JM. Impact of a protocol-driven unified service for neonates with bronchopulmonary dysplasia. *ERJ Open Res.* 2019 Mar 25;5(1):00183-2018. doi: 10.1183/23120541.00183-2018. PMID: 30918896; PMCID: PMC6431751.

DEZVOLTAREA NEUROLOGICĂ ŞI SECHELELE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURI

Ala Curteanu

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului

Abstract

NEUROLOGICAL DEVELOPMENT AND NEUROLOGICAL SEQUELAE IN PREMATURE NEWBORNS

Scope. We studied neurodevelopment and the severity of neurological pathology at the age of 2 years in a group of 409 premature children.

Material and methods. The premature babies included in the Follow-up Program were divided into 3 study groups according to the criterion of gestational age (g.a.): Group I – 71 children with g.a. <28 weeks, Group II – 243 children with g.a. between 28 and 31 weeks and Group 3 – 95 children with a gestational age of 32 to 37 weeks.

Results. It has been determined that severe (Composite score below 69) motor (χ^2 12,88, $p < 0,05$) and cognitive (χ^2 13,75, $p < 0,01$) delay was more frequent in extremely premature children, compared to their peers from other groups. We did not establish statistically significant differences in neurodevelopment by gender, however it has been established that extremely preterm boys suffer from severe neurodevelopmental delay in 17.8% of cases, compared to boys with g.a. 32-37 weeks (χ^2 9,83, $p < 0,05$).

Conclusion. The study confirmed that extremely premature babies (under 28 weeks), compared to premature babies with a higher gestational age, more frequently show severe motor and cognitive retardation (Composite score below 69).

Rezumat

DEZVOLTAREA NEUROLOGICĂ ȘI SECHELELE NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE

Scop. Am studiat neurodezvoltarea și severitatea patologiei neurologice la vârsta de 2 ani într-un lot de 409 copii prematuri.

Material și metode. Prematurii incluși în Programul de supraveghere au fost divizați în 3 loturi de studiu după criteriul de vârstă de gestație (v.g.): Lotul I - 71 copii cu v.g. <28 săptămâni, Lotul II - 243 de copii cu v.g. cuprinsă între 28 și 31 săptămâni și Lotul 3 - 95 copii cu vârsta de gestație de la 32 până la 37 săptămâni.

Rezultate. Am determinat că retardul sever (scor Compus sub 69) motor (χ^2 12,88, $p < 0,05$) și cognitiv (χ^2 13,75, $p < 0,01$) s-a întâlnit mai frecvent la copiii extrem de prematuri, comparativ cu semenii din celelalte loturi. Nu am stabilit diferențe statistice semnificative a neurodezvoltării în funcție de gen, totuși am stabilit că băieții extrem de prematuri suferă de retard neurodevelopmental sever în 17,8% cazuri, comparativ cu băieții cu v.g. 32-37 săpt. (χ^2 9,83, $p < 0,05$).

Concluzii. Studiul a confirmat că copiii extrem de prematuri (sub 28 săpt.), comparativ cu prematurii cu vârstă de gestație mai mare, prezintă mai frecvent retardul sever (scor Compus sub 69) motor și cognitiv.

Introducere. Îngrijirea intensivă îmbunătățită neonatală, progresele tehnologice și accesul extins la consumabilele și echipamentul salvatoare au dus la creșterea ratelor de supraviețuire pentru nou-născuții foarte prematuri și extrem de prematuri. Cu toate acestea, organele de importanță vitală, îndeosebi creierul, dar și plămânii și tractul gastro-intestinal imature ale nou-născuților prematuri sunt deosebit de sensibile la leziuni, dezvoltare și funcționare anormale, ceea ce duce adesea la probleme neurologice și de sănătate pe termen lung [1].

Există o relație inversă între greutatea la naștere sau vârsta gestațională și riscul de tulburări dezvoltamentale, cu incidență în creștere odată cu descreșterea greutății la naștere sau vârstei de gestație. Studiile care au supravegheat copiii extrem prematuri și nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere până la vârsta de școlar și până la viața timpurie de adult au demonstrat rate mai mari de tulburări motorii, cognitive și comportamentale comparativ cu copiii născuți la termen [2].

Problema dezvoltării neurologice a copiilor extrem de prematuri suscită interesul savanților în ultimii ani. Prematuri suferă adesea de handicap pe termen lung în câteva domenii de dezvoltare. Prematurii prezintă un pericol crescut pentru tulburări fizice și mentale, creștere încetinită și pentru bolile cronice care încep în copilărie și durează pe parcursul maturității. Din acest motiv, aceste patologii contribuie în mare măsură la povara globală a maladiilor [3].

Literatura de specialitate indică că aspectele de gender influențează dezvoltarea neurologică, în special domeniul cognitiv, în proces fiind implicați hormonii sexuali care acționează asupra sistemului cardiovascular în condițiile intrauterine adverse. Afectarea domeniului motor la copiii extrem de prematuri, în cadrul analizei în funcție de gender, indică prezența leziunii nucleelor cerebrale și căilor piramidale în creierul în proces de formare sub acțiunea hipoxiei pe fundalul proceselor trofice și metabolice cerebrale [4].

Scopul studiului a constat în determinarea rezultatelor dezvoltării neurologice și a statutului neurologic la nou-născuții prematuri în funcție de vârsta de gestație la 2 ani vârstă corectată (v.c.).

Material și metode. Pe parcursul anilor 2008-2014 în cadrul Centrului de Diagnostic și Supraveghere Neonatală din incinta IMSP IMșiC au fost evaluați pe parcursul primilor doi ani de viață, atingând vârsta corectată de 2 ani, 409 copii. Acești copii au fost divizați în 3 loturi de studiu după criteriul de vârstă de gestație (v.g.): Lotul I - 71 copii cu v.g. <28 săptămâni, Lotul II - 243 de copii cu v.g. cuprinsă între 28 și 31 săptămâni și Lotul 3 - 95 copii cu vârsta de gestație de la 32 până la 37 săptămâni.

Copiiilor li s-au efectuat următoarele examinări și investigații: a) evaluarea riscurilor după BINS cu aprecierea funcțiilor neurologice de bază/intacte; funcțiilor expresive; funcțiilor receptive și proceselor cognitive; b) evaluarea neurodezvoltării după BSID-III standardizat după domeniile cognitiv, limbaj, motorica, socio-emoțional și adaptiv, aceste două teste fiind efectuate de un medic neonatolog instruit; c) examenul neurologic clasic de către

neuropediatru; d) examinarea stării somatice și a creșterii / dezvoltării (greutatea, talia și perimetrul crainan); e) examinarea oftalmoscopică și audiometria, precum și f) examenul ecografic al creierului cu Doppler la aparatul Esaote Mylab 50. Datele neurodezvoltării după BSID-III ne-au permis să stabilim funcția cognitivă după scorurile de dezvoltare a funcțiilor mintale (MDI) și psihomotorii (PDI). Scorul mediu Bayley este 100, evaluarea s-a efectuat conform coeficientului de dezvoltare: < 70 – retard sever; 70-85 – retard sau arie ce necesită supraveghere intensă; > 85 – normal. Indicii antropometrici au fost studiați utilizând curbele OMS pentru copiii prematuri. De asemenea, am examinat factorii epidemiologici, istoricul sarcinii, nașterii și perioadei neonatale precoce.

Analiza statistică. Datele au fost colectate din baza de date a Centrului de diagnostic și supraveghere neonatală la compartimentele: a) datele epidemiologice, b) starea copilului după naștere, c) diagnosticul în perioada neonatală, d) datele de la externare și vizitele de Follow-up. După selectarea copiilor, care au avut toate vizitele efectuate până la v.c. 2 ani, datele au fost codate, verificate și grupate pentru analiza computerizată. Analiza de varianța uni-factorială (ANOVA) și calculul statisticii F au fost efectuate pentru variabilele cantitative. Pentru rezultatele calitative au fost calculate și aplicate statistica chi-patrat (χ^2) sau testul Fisher Exact cu intervale de încredere cu 95% veridicitate (Î 95%), în dependență de caz. Pentru analiză au fost utilizate ratele (P), erorile standard (ESp); veridicitatea rezultatelor obținute a fost determinată prin testul de semnificație (t-student) și pragul de semnificație (p).

Rezultate. Astfel conform analizei statistice din cei 71 copii extrem de prematuri (Lot I) 44 (61,97%) nou-născuți aveau greutate extrem de mică la naștere (sub 1000g) și 27 (38,03%) – greutate foarte mică la naștere sau cuprinsă între 1000-1499g, cu semnificație statistică cu loturile II și III. În grupul de copii cu v.g. cuprinsă între 28-31 săptămâni 27 (11,11%) aveau greutatea sub 1000g, 181 (74,49%) - greutatea foarte mică la naștere (1000-1499g) și 35 (14,4%) mai mare de 1500g. În lotul copiilor cu v.g. cuprinsă între 32-37 săptămâni 3 copii (3,16%) aveau retard de creștere intrauterină sau o greutate sub 1000g, 64 (67,37%) copii greutatea cuprinsă între 1000-1499g și 28 (29,47%) greutatea mai mare de 1500g (Tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea copiilor incluși în studiu după vârsta de gestație

Lotul de studiu	Loturile de studiu							
	Lot I - < 28 săptămâni		Lot II - 28-31 săptămâni		Lot III - 32-37 săptămâni		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lotul I: < 999 g	44	61,97	27	11,11	3	3,16	74	18,09
Lotul II: 1000 - 1499 g	27	38,03	181	74,49	64	67,37	272	66,50
Lotul III: > 1500g	0	0,00	35	14,40	28	29,47	63	15,40
Total	71	100,00	243	100,00	95	100,00	409	100,00

Nu am stabilit diferențe statistice semnificative a neurodezvoltării în funcție de gen, totuși am stabilit că băieții extrem de prematuri suferă de retard neurodevelopmental sever în 17,8% cazuri, comparativ cu băieții cu v.g. 32-37 săpt. (χ^2 9,83, $p < 0,05$).

Printre patologia sarcinii la mamele care au născut prematur a prevalat patologia somatică maternă, hipertensiunea indusă de sarcină și retardul de creștere intrauterină. Nașterea s-a complicat cu patologii infecțioase în 38,39% cazuri și suferința fetală în 17,11% cazuri.

La naștere copiii prematurii au necesitat aplicarea diferitor măsuri de resuscitare cum ar fi: stimulare tactilă la 329 (80,44%) prematuri și ventilare la 210 (51,3%) prematuri.

În perioada neonatală precoce copiii au suferit de diverse patologii, printre acestea înregistrându-se: infecții la 242 (59,2%) copii, sepsis la 62 (15,2%) copii, retinopatia prematurului la 9 (2,2%) copii, anemia la 128 (31,33%) copii, hiperbilirubinemia patologică la 10,47% copii, apneea prematurului la 70 (17,11%) copii și ductul arterial patent la 50 (12,12%) copii.

Tabelul 2 prezintă scorul compus conform domeniilor de dezvoltare neurologică în funcție de vârsta de gestație. Astfel în urma analizei am identificat că la 2 ani nou-născuții prematuri aproape de termen au avut semnificativ mai frecvent scor compus cuprins între 70-84 pe domeniile cognitiv (13,68%) și motor (10,53%), comparativ cu copiii cu vârsta de gestație sub 28 săpt. (5,63) și cei cu v.g. 28-31 săpt. (5,35) pentru domeniul cognitiv și

2,82 și 3,7, respectiv, pentru domeniile cognitiv și motor. Domeniul cognitiv ce indică prezența unui retard (70-84) la copiii cu v.g. 32-37 săpt. se întâlnește statistic semnificativ mai frecvent, comparativ cu celelalte loturi de copii (Pearson χ^2 13,756, p=0,008 și Fisher's Exact Test 14,58, p=0,004). O situație similară se constată și pentru domeniul motor care se manifestă prin retard (scor compus 70-84) la copiii cu v.g. 32-37 săpt., comparativ cu cei de o vârstă de gestație mai mică (Pearson χ^2 12,886, p=0,012). Iar retardul sever (scor Compus sub 69) motor (χ^2 12,88, p<0,05) și cognitiv (χ^2 13,75, p<0,01) s-a întâlnit mai frecvent la copiii extrem de prematuri, comparativ cu semenii din celelalte loturi.

Tabelul 2. Repartizarea copiilor după vârsta de gestație și și funcțiile de dezvoltare neurologică

	Loturile de studiu							
	Lot I - < 28 săptămâni		Lot II - 28-31 săptămâni		Lot III - 32-37 săptămâni		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cognitiv:								
Scor Compus > 85	61	85,92	216	88,89	82	86,32	359	87,78
Scor Compus 70-84	4	5,63	13	5,35	13	13,68	30	7,33
Scor Compus < 69	6	8,45	14	5,76	0	0,00	20	4,89
Total	71	100,00	243	100,00	95	100,00	409	100,00
Expresiv								
Scor Compus > 85	55	77,46	205	84,36	77	81,05	337	82,40
Scor Compus 70-84	7	9,86	25	10,29	13	13,68	45	11,00
Scor Compus < 69	9	12,68	13	5,35	5	5,26	27	6,60
Total	71	100,00	243	100,00	95	100,00	409	100,00
Motor:								
Scor Compus > 85	59	83,10	217	89,30	81	85,26	357	87,29

Scor Compus 70-84	2	2,82	9	3,70	10	10,53	21	5,13
Scor Compus < 69	10	14,08	17	7,00	4	4,21	31	7,58
Total	71	100,00	243	100,00	95	100,00	409	100,00

În tabelul 3 sunt prezentate patologiile neurologice diagnosticate la copiii prematuri la vizita centrului de supraveghere (Followup) la 12 luni. Atât pentru această vârstă (Pearson Chi-Square Tests χ^2 29,436, $p=0,204$), cât și la 1,5 ani vârstă (χ^2 30,53, $p=0,93$) și la 2 ani vârstă (χ^2 39,305, $p=0,046$) nu există diferențe semnificative pe patologiile neurologice concrete.

Tabelul 3. Frecvența patologiei neurologice la copiii născuți prematur la 12 luni în funcție de vârsta de gestație

Patologia neurologică	Lot I - < 28 săptămâni		Lot II - 28-31 săptămâni		Lot III - 32-37 săptămâni		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sănătos	45	63.38	152	62.55	60	63.16	257	62.84
Disfuncții cerebrale minime (DCM)	4	5.63	25	10.29	9	9.47	38	9.29
Microcefalie secundară	0	0.00	0	0.00	1	1.05	1	.24
Dereglări de tonus muscular (DTM)	6	8.45	22	9.05	15	15.79	43	10.51
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	5	7.04	9	3.70	0	0.00	14	3.42
Hicrocefalie	1	1.41	1	.41	0	0.00	2	.49
Encefalopatie reziduală	1	1.41	0	0.00	0	0.00	1	.24

Strabism	1	1.41	5	2.06	2	2.11	8	1.96
Ventriculomegalie	0	0.00	5	2.06	2	2.11	7	1.71
Malformații cerebrale (agenzia corpus callos)	1	1.41	0	0.00	0	0.00	1	.24
Hipotonie musculară	7	9.86	21	8.64	5	5.26	33	8.07
Hipertonus muscular	0	0.00	2	.82	1	1.05	3	.73
Autism	0	0.00	1	.41	0	0.00	1	.24
Neuropatia nervului peroneu	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Total	71	100.00	243	100.00	95	100.00	409	100.00

Am întreprins o analiză a gradului de severitate a patologiei neurologice în funcție de vârsta de gestație la 24 luni. Astfel, copiii prematuri sub 28 săptămâni la 24 luni au fost mai frecvent diagnosticați cu autism, comparativ cu cei de 28-31 săptămâni. Respectiv, copiii prematuri cu v.g. 32-37 săptămâni, care nu au avut SDR în perioada neonatală, au fost sănătoși neurologic în 90,32% (56) cazuri la 24 luni, comparativ cu copiii cu alte vârste de gestație (sub 28 săptămâni 12-57,14% și 28-31 săptămâni 73 – 67,52%), χ^2 21,146, $p=0,048$. De asemenea au fost sănătoși neurologic, deși au suferit SDR sever în perioada neonatală, 32 (91,43%) copii cu v.g. 28-31 săptămâni, comparativ cu 3 (50%) copii cu v.g. 32-37 săptăm., χ^2 24,084, $p=0,002$.

Deoarece la compararea entităților nosologice individuale nu am determinat nici o diferență statistică, am decis să le grupăm pe grade de severitate, obținând patru grupuri de stări nosologice: fără patologie neurologică (sănătos), cu patologie neurologică minoră (disfuncție cerebrală minoră) (grad 1), medie gravă (dereglări de tonus muscular) (grad 2) și severă (paralizie cerebrală infantilă) (grad 3). Analiza statistică a scos în evidență o

frecvență semnificativ mai înaltă a patologiei neurologice grave la vârstele de supraveghere a copilului de 18 luni (χ^2 12,781, $p=0,047$) și 24 luni (χ^2 14,391, $p=0,026$), Tabelul 4.

Tabelul 4. Frecvența patologiei neurologice grupate pe grade de severitate în funcție de vârsta de gestație la copiii născuți prematur la 12, 18 și 24 luni

Vârsta	Grad severitate	Lot I - < 28 săptămâni		Lot II - 28-31 săptămâni		Lot III - 32-37 săptămâni		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
12 luni	1. Gr. 1	18	25.35	73	30.04	31	32.63	122	29.83
	2. Gr. 2	1	1.41	7	2.88	3	3.16	11	2.69
	3. Gr. 3	7	9.86	11	4.53	1	1.05	19	4.65
	4. Sănătos	45	63.38	152	62.55	60	63.16	257	62.84
	Total	71	100.00	243	100.00	95	100.00	409	100.00
18 luni	1. Gr. 1	8	11.27	38	15.64	14	14.74	60	14.67
	2. Gr. 2	9	12.68	19	7.82	9	9.47	37	9.05
	3. Gr. 3	9	12.68	13	5.35	1	1.05	23	5.62
	4. Sănătos	45	63.38	173	71.19	71	74.74	289	70.66
	Total	71	100.00	243	100.00	95	100.00	409	100.00
24 luni	1. Gr. 1	4	5.63	34	14.11	13	13.68	51	12.53
	2. Gr. 2	5	7.04	8	3.32	6	6.32	19	4.67
	3. Gr. 3	9	12.68	16	6.64	1	1.05	26	6.39

4. Sănătosis	53	74.65	183	75.93	75	78.95	311	76.41
Total	71	100.00	241	100.00	95	100.00	407	100.00

Concluzii:

1. Studiul a demonstrat că copiii extrem de prematuri (sub 28 săpt.), comparativ cu prematurii cu vârstă de gestație mai mare, prezintă mai frecvent retard motor și cognitiv sever, conform scorului Compus.
2. Se impune evaluarea sistematică a riscurilor pentru dezvoltarea neurologică la prematurii cu vârsta de gestație până la 28 săptămâni, iar în cazul depistării riscurilor pentru abateri ale dezvoltării neurologice, referirea la timp către serviciile de intervenție timpurie.
3. Cu toate că nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative de gen la nou-născuții prematuri incluși în studiu, băieții extrem de prematuri suferă de retard sever de dezvoltare neurologică mai frecvent decât băieții cu v.g. 32-37 săptămâni, fapt care îi face mai eligibili pentru programe de intervenție timpurie.

Bibliografie:

1. Blencowe Hannah, Vos Theo, Lee Anne CC. et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatric Research*, Volume 74, number s1. December 2013, p. 4-16.
2. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, et al.; Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *ObstetGynecol*2007;110:72–80.
3. Mwaniki, M., Atieno, M., Lawn, J., Newton, C. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review. *The Lancet*. 379. 445-52.
4. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AA. Male sex and intraventricular haemorrhage. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:40-44.

INFECȚIILE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ȘI ASPERGILUS FUMIGATUS LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

**Buga Nelea^{1,2}, Balanețchi Ludmila¹, Dorosevici Nadejda^{1,2}, Ceban Ana²,
Marina Ala², Conica Corina^{1,2} Lungu Maria¹, Selevestru Rodica, Șciuca
Svetlana^{1,2},**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

² IMSP, Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Introducere. Infecțiile căilor respiratorii la pacienții cu boala pulmonară cronică sunt frecvent polimicrobiene. *Pseudomonas aeruginosa* este principalul agent patogen cu impact nefavorabil asupra sistemului respirator în fibroza chistică. *Aspergillus fumigatus* este izolat cu probe de spută găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai în vârstă. La copiii mai mici, datele sunt neclare [2].

Scop: prezentarea unui caz clinic a unui copil cu fibroză chistică cu infecție *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*.

Rezultate. Pacienta sex feminin, vârsta de 10 ani, cu diagnosticul de fibroză chistică forma mixtă. Confirmată cu infecție pulmonară mixtă: *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*.

Concluzii: Coinfecția agresivă pe fondal de afectare pulmonară severă a determinat o evoluție nefavorabilă la acest copil.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, children.

Abstract

PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND ASPERGILUS FUMIGATUS INFECTIONS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Introduction. Respiratory tract infections in patients with chronic lung disease are frequently polymicrobial. *Pseudomonas aeruginosa* is the main pathogen with a negative impact on the respiratory system in cystic fibrosis. *Aspergillus fumigatus* is isolated from sputum samples found positive in 16% of children and adolescents and up to 58% when older patients are included. In younger children, the data are unclear [2].

Aim: clinical case presentation of a child with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* infection.

Results: Female patient, 10 years old, diagnosed with cystic fibrosis mixed form. Confirmed with mixed pulmonary infection: *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus*.

Conclusions: Aggressive co-infection on the background of severe lung lesions caused an unfortunate evolution of this child.

Keywords: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, children.

Introducere.

Exacerbările pulmonare, caracterizate prin simptome respiratorii și înrăutățirea funcției pulmonare, sunt cauza principală de morbiditate și scăderea calității vieții în bolile pulmonare cronice. Exacerbările pulmonare recurente sunt asociate cu scăderea pe termen lung a funcției pulmonare și micșorarea ratei de supraviețuire [5].

Cauzele nu sunt pe deplin înțelese; cu toate acestea, noile cercetari au demonstrat ca extinderea fulminanta a bacteriilor predominante în infecție cronică, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* au un rol contribuabil. Tratamentul include de obicei antibiotice care sensibilizeaza bacteriile care colonizeaza caile respiratorii; cu toate acestea, uneori tratamentul este insuficient, iar bacteriile sunt rezistente, chiar și în timpul exacerbării. În plus, 25% dintre pacienți nu reușesc să-și recupereze funcția pulmonară inițială după tratamentul unei exacerbări pulmonare evidențiind necesitatea unui tratament îndelungat [6].

Infecțiile căilor respiratorii la pacienții cu boala pulmonara cronică sunt frecvent polimicrobiene. Luand în considerație că un sfert dintre pacienți nu răspund pe deplin la tratamentul conform antibiogramei in exacerbari, o mai bună înțelegere a infecției căilor respiratorii este esențială pentru dezvoltarea de noi abordări terapeutice.

Scopul lucrării: prezentarea unui caz clinic a unui copil cu fibroză chistică cu infecție *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*.

Caz clinic

Pacienta sex feminin, vârsta de 10 ani, se internează în IMSP IMC în secția Pneumologie cu tuse productivă, vâscoasă, galben-verzuie, fatigabilitate, inapetență, astenie. Născută de la sarcină a 4-a (primele două sarcini avort spontan, sarcina a treia – băiat sănătos), a 2-a naștere la termenul de 39 săptămâni, fiziologic cu masa – 2800 gr, scor Apgar = 8/8. Ilesul meconial neonatal - primul scaun în ziua a 3 de la nașterea copilului.

La evidență cu dermatită seboreică, piodermie (St. aureus). La vârsta de 4 luni - Bronșita acută. De la 6 luni - 4 ani face pneumonii la fiecare 5-6 luni.

La 4 ani se internează în secția Pneumologie IMSP SMC unde este diagnosticată cu Fibroza chistică, forma mixtă, evoluție severă. Bronșiectazii cilindrice, varicoase, bilateral, difuze de grad moderat și sever. Infecție cronică cu Ps. aeruginosa. Insuficiență respiratorie cronică gr I – II. Insuficiență pancreatică exocrină severă. Malnutriție gr. II.

Țesutul adipos subcutanat: slab dezvoltat, diminuat, plica abdominală - 1 cm. Greutatea 23 kg (p 3-10), Talia - 126 cm (p 0-3). IP=0,71, IN=0,72, IS=0,91, IMC=14,49 (p 10), Deficitul de 28%.

Testul sudorii nr. 1 = 79.68 $\mu\text{mol/l}$, nr. 2 = 100,96 $\mu\text{mmol/l}$. Testul genetic efectuat în țară cu rezultat negativ (sunt disponibile 8 mutații genetice ale genei CFTR). Nu se cunosc rude cu patologii cronice ale sistemului respirator, digestiv.

Hemoglobina: 114 g/l, Eritrocite: $3.5 \times 10^6/\mu\text{L}$, Indice de culoare: 0.92, Leucocite: $9.0 \times 10^9/\text{L}$, Nesegmentate: 9%, Segmentate: 41%, Eozinofile: 7%, Limfocite: 38%, Monocite: 5%; VSH: 6 mm/h. Test biochimic al sângelui: Alanin aminotransferaza: 10.20 U/L; Albumina: 37g/l; Amilaza: 92 U/L; Aspartataminotransferaza: 20.8 U/L; Bilirubina Totala: 6.40 $\mu\text{mol/l}$; Creatinina în ser: 60 $\mu\text{mol/l}$; Glucoza: 5.13 mmol/l; Lactat dehidrogenaza: 182 U/L; Lipaza: 43,3 U/L; Potasiu: 4.87 mmol/l; Proteina totala: 75.60 g/l; Sodiu: 146 mmol/l; Fibrinogen: 2.96 g/l; PCR: negativ, $\mu\text{g/ml}$. Analiza bacteriologică a fost efectuată prin cercetarea expectorațiilor bronșice. Examenul bacteriologic Staphylococcus aureus: 10^4 , Pseudomonas aeruginosa: 10^6 .

Antigenul Aspergillus fumigatus (galactomannan) – pozitiv;

Spirometria cu test bronhodilatator: înainte de test: FVC – 76%, FEV₁ – 65,9%, PEF – 60,8%, FEV₁/FVC-97,6%, După test bronhodilatator: FVC- 85,6%, FEV₁ – 69,5%, PEF 76,9%, FEV₁/FVC-91,24%.

Ultrasonografia abdominală Ecogenitate medie, Lobul drept al ficatului – 105 mm, lobul stang – 44 mm, contur regulat. Pancreasul seg cefalic: 15 mm, al corpului 13mm, seg. caudal 18 mm, contur regulat.

Tomografia computerizată a toracelui Dilatări bronșice cilindrice și varicoase distribuite difuz în ambele câmpuri pulmonare, de grad sever cu antrenarea în process a tuturor componentelor arborelui bronșic, asociat cu depuneri de mucus intraluminal. Depuneri de mucus în bronhiole terminale bilateral preponderant apical și bazal bilateral – prezentând opacități centrolobulare de configurație de tip V și Y sugestic pentru bronșiolită. Semne de lipodistrofie a pancreasului. Concluzie: Semne pentru modificări în cadrul fibrozei chistice în exacerbare. Bronșiectazii cilindrice și varicoase bilateral. Semne de bronșiolită. Semne de lipodistrofie a pancreasului .

Discuții.

Pseudomonas aeruginosa este principal agentul patogen care acaparează tractul respirator în fibroza chistica. Prevalența este ridicată și, odată dobândită, va persista în infecția cronică. Mai multe ipoteze legate de defectele moleculare subiacente în fibroza chistica au fost sugerate pentru a explica această rată mare de prevalență. Acestea includ anomalii ale lichidului de suprafață al căilor respiratorii care duce la afectarea clearance-ului mucociliar sau la o defecțiune a peptidelor antibacteriene, disponibilitatea crescută a receptorilor bacterieni, reducerea ingestiei de agenți patogeni de către celulele CF și apărarea afectată legată de niveluri scăzute de molecule, cum ar fi oxidul nitric sau glutation [1, 2, 6].

Sunt necesare cercetari suplimentare pentru a identifica care dintre aceste mecanisme este importantă în stadiile incipiente ale infecției. Odată ce bolnavul cu fibroza chistica i-a fost depistat infecția cu *pseudomonas aeruginosa*, mediul epitelial de la nivelul plămânilor, le îmbunătățesc supraviețuirea și devin rezistenți fata de mecanismele de apărare imună, inclusiv și fata de antibiotice [6].

Conversia la mucoidie și formarea biofilmelor sunt două dintre principalele mecanisme prin care se realizează acest lucru. Înțelegerea etapelor implicate atât în infecția inițială, cât și în stabilirea cronicității poate ajuta la dezvoltarea de noi strategii de tratament [6].

Aspergillus fumigatus confirmă frecvent la pacienții cu FC. *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent izolat, cu probe de sputa găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai în vârstă [4].

În studiul nostru am avut la bază analiza rezultatelor investigațiilor imunologice în ser cu aprecierea antigenului *Aspergillus fumigatus* (galactomannan) imunoenzimatic care a fost obținut pozitiv.

Utilizarea protocoalelor specifice de diagnosticare fungică constând din mediu selectiv pentru ciuperci și metode moleculare a crescut semnificativ detectarea *Aspergillus* în ultimii ani. Colonizarea căilor respiratorii poate fi suspectată atunci când *Aspergillus* este cultivat în două sau mai multe probe peste un an la pacienții fără simptome respiratorii noi și fără IgG fungice specific în ser. La copiii mai mici, datele sunt neclare și prevalența colonizării poate fi subestimată, deoarece aceasta grupa de vârstă produce rareori spută, iar rezultatele microbiologice se bazează pe tampoane de tuse, prevalența ABPA este estimată a fi între 10% și 25%, în funcție de studii [1, 3].

Concluzii: Cei cu culturi pozitive de *Ps. aeruginosa* la vârsta de 5 ani au avut o probabilitate crescută de a avea îngroșarea peretelui căilor respiratorii și bronșiectazie confirmată la CT.

Persistența *Aspergillus* a fost asociată cu exacerbări pulmonare mai frecvente la copiii mai mari cu CF

Bibliografie:

1. Fainardi V, et al.. Clinical Impact of *Aspergillus fumigatus* in Children with Cystic Fibrosis. *Microorganisms*. 2022 Mar 29;10(4):739. doi: 10.3390/microorganisms10040739
2. Harun SN, et al. *Aspergillus* and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2019;**74**:125–131. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211550
3. Harun SN, et al.. Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) study group. *Aspergillus* and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2019 Feb;**74**(2):125-131. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211550
4. Karen Keown, et al.. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *European Respiratory Review* 2020 29: 200011; DOI: 10.1183/16000617.0011-2020
5. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 836–842. doi:10.1164/rccm.201503-0578OC
6. Zhao J, Yu W. Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *PeerJ*. 2018 Nov 9;**6**:e5931. doi: 10.7717/peerj.5931

INFECȚIA BACTERIANĂ ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII

Liciu Radu¹, Ceban Ana², Conica Corina^{1,2}, Bugan Maria¹, Liciu Esfiri¹, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana^{1,2}

¹Departamentul de pediatrie, Clinica Pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. În ultimii 20 de ani a existat o scădere a incidenței pneumoniei la copii datorită noilor vaccinuri contra Haemophilus influenzae și Streptococcus pneumoniae care au redus spitalizările și decesurile. În prezența vaccinurilor etiologia pneumoniei este diversă, sunt implicați agenți patogeni multipli și boli virale asociate [3].

Scopul lucrării: cercetarea etiologiei în pneumonii comunitare la copiii spitalizați pe parcursul unui an.

Material și metode. În cercetare au fost evaluați 862 copii cu pneumonie internă în Clinica de Pneumologie IMC pe parcursul anului 2021, dominat de pandemia COVID-19.

Copiii aveau o vârstă medie 3,15±0,29 ani cu intervalul de la 2 luni –până la 18 ani.

Pentru determinarea factorului etiologic al pneumoniei comunitare au fost cercetate expectorațiile bronșice sau aspiratul faringian colectate matinal, până la dejun și anterior inițierii tratamentului antibacterian (titru $\geq 10^4$ mk/ml a fost considerat concentrația diagnostică pentru determinarea etiologiei pneumoniei). Materialele au fost analizate statistic cu programe Microsoft Excel, Epi Info – 3,5.

Rezultate. Conform rezultatelor cercetării rolul pneumococului și bacilului hemofilus s-a redus considerabil în etiologia pneumoniilor comunitare, posibil, ca rezultat al implementării în perioada ultimului deceniu a vaccinurilor antipneumococic și anti-HiB în calendarul de imunoprofilaxie.

Concluzie: Studiul etiologiei în pneumonii la copiii spitalizați a constatat o predominare a infecției gram pozitivă cu *Streptococcus viridans*, *Beta-hemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus*.

Cuvinte cheie: copii, pneumonie comunitară, etiologie.

Abstract

BACTERIAL INFECTION IN COMMUNITY PNEUMONIA IN CHILDREN

Introduction. In the last 20 years, there has been a decrease in the incidence of pneumonia in children due to the new vaccines against Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae which have reduced the hospitalizations and deaths. In the presence of vaccines, the etiology of pneumonia is diverse, multiple pathogens and associated viral diseases are involved [3].

Aim: analysis of etiology of community pneumonia in hospitalized children during one year.

Materials and methods. In the research, 862 children with pneumonia admitted to the IMC Pneumology Clinic during 2021, dominated by the COVID-19 pandemic, were evaluated. The children had an average age of 3.15 ± 0.29 years with a range from 2 months to 18 years. Bronchial expectorations or pharyngeal aspirate collected in the morning, before breakfast and before the initiation of antibacterial treatment were investigated to determine the etiological factor of community-acquired pneumonia, (titer $\geq 10^4$ mk/ml was considered the diagnostic concentration for determining the etiology of pneumonia).

Results. According to the research results, the role of pneumococci and hemophilus bacillus has considerably reduced in the etiology of community-acquired pneumonias, possibly as a result of the implementation during the last decade of anti-pneumococcal and anti-HiB vaccines in the immunoprophylaxis calendar.

Conclusion: The study of the etiology of pneumonia in hospitalized children found a predominance of gram-positive infection with Streptococcus viridans, Beta-hemolytic streptococcus, Staphylococcus aureus.

Key words: children, community-acquired pneumonia, etiology.

Introducere:

În ultimii 20 de ani a existat o scădere a incidenței pneumoniei la copii datorită noilor vaccinuri contra Haemophilus influenzae și Streptococcus pneumoniae care au redus spitalizările și decesurile. În prezența vaccinurilor etiologia pneumoniei este diversă, sunt implicați agenți patogeni multipli și boli virale asociate. Este necesar de a avea management și strategii de prevenire mai efective în țările cu venituri mici și medii [3].

Țările din Africa și Asia s-a înregistrat de la 2 până la 10 ori mai mult incidența de pneumonie decât în SUA.

O utilizare largă a vaccinurilor pneumococice și vaccinurilor conjugate Haemophilus influenzae tip B ar putea reduce incidența pneumoniei cu o treime. Dezvoltarea de vaccinuri non tip b Haemophilus influenzae, VRS și Mycoplasma pneumoniae ar putea reduce cu 50% pneumonia comunitară la copii [4].

La pacienți cu HIV, infecția bacteriană rămâne a fi cauza cea mai frecventă de deces prin pneumonie. La grupa dată de pacienți agenții patogeni cei mai frecvenți sunt Pneumocystis jirovecii și Mycobacterium tuberculosis.

La copii cu malnutriție severă a fost implicați următorii agenși patogeni: Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae. Virusurile și agentul patogen al tuberculozei nu s-a dovedit a fi rol marcat la acet grup de pacienți.

În urma studiilor asupra sepsisului neonatal indică organismele enterice Gram negative, în special Klebsiella spp. și organisme Gram pozitive, în special pneumococul, Streptococcus aureus grupul b și Streptococcus aureus sunt cauze a pneumoniei neonatale.

La pacienți care nu au primit anterior antibioterapie în țările în curs de dezvoltare, principalele cauze sunt Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae și VRS [1].

Scopul lucrării: cercetarea etiologiei în pneumonii la copiii spitalizați pe parcursul anului.

Material și metode. În cercetare au fost evaluați 862 copii cu pneumonie internați în Clinica de Pneumologie IMC pe parcursul anului 2021, dominat de pandemia COVID-19.

Copiii aveau o vârstă medie $3,15 \pm 0,29$ ani cu intervalul de la 2 luni – până la 18 ani. Pentru determinarea factorului etiologic al pneumoniei comunitare au fost cercetate expectorațiile bronșice sau aspiratul faringian colectate matinal, până la dejun și anterior inițierii tratamentului antibacterian (titru $\geq 10^4$ mk/ml a fost considerat concentrația diagnostică pentru determinarea etiologiei pneumoniei).

Materialele au fost analizate statistic cu programe Microsoft Excel, Epi Info –3,5. Materialele au fost analizate statistic cu programe Microsoft Excel, Epi Info –3,5.

Rezultate:

Rezultatele unui studiu complex din literatura de specialitate a depistat predominarea etiologiei virale în 58% cazuri față de cea bacteriană – 28% cazuri. Din etiologia virală în 37% cazuri a fost constatat virusul respirator sincițial. *Streptococcus pneumoniae* a reprezentat în 13% cazuri și virusul paragripal - 9%. Conform acestui studiu 80% din pacienți cu vârsta până la 1 an au fost vaccinați contra *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* [2]. Repartizarea copiilor pe grupuri în funcție de vârstă a evidențiat o repartizare relative uniform. Au fost 40 copii până la 2 luni cu vârsta medie $0,1 \pm 0,004$ ani cu valori minime de câteva zile post natal (0.08-0,17 ani), sugari (2 luni-12 luni) au fost în studiu cei mai mulți - 75 copii cu vârsta medie $0,4 \pm 0,02$ ani (0,16-0,91 ani), 69 copii (1-3 ani) cu vârsta medie $1,9 \pm 0,07$ ani (1,08-2,91 ani) și cei mai puțini preșcolarii 34 copii (3-4,5ani) cu vârsta medie $3,9 \pm 0,11$ ani (3,08- 4,91 ani), respective F stat = 628,9, p < 0,0001.

Cercetările bacteriologice au evidențiat o varietate de germeni: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Beta-hemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aeruginosa*, *Streptococcus mitis/Streptococcus oralis*, *H.influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*.

Cele mai frecvente infecții identificate la copiii cu pneumonii au fost: *Streptococcus viridans* - 347 copii (40,3%: 95CI 37-43,7), *Staphylococcus aureus* - 138 copii (16%: 95CI 13,7-18,7), *Beta-hemolytic streptococcus* - 91 copii (10,6%: 95CI 8,6-12,9), *Neisseria spp* - 53 copii (6,2%: 95CI 4,7-8), *Klebsiella pneumoniae* - 37 copii (4,3%: 95CI 3,1-5,9). Conform rezultatelor cercetării rolul pneumococului și bacilului hemofilus s-a redus considerabil în etiologia pneumoniilor comunitare, posibil, ca rezultat al implementării în perioada ultimului deceniu a vaccinurilor antipneumococic și anti-HiB în calendarul de imunoprofilaxie.

Concluzie: Studiul etiologiei în pneumonii la copiii spitalizați a constatat o predominare a infecției gram pozitivă cu *Streptococcus viridans*, *Beta-hemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus*.

Bibliografie:

1. Falade AG, Ayede AI. Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries--a review. Afr J Med Med Sci. 2011 Dec;40(4):293-308.
2. Howie SRC, et al.. The Etiology of Childhood Pneumonia in The Gambia: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. Pediatr Infect Dis J. 2021 Sep 1;40(9S):S7-S17
3. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. Pediatr Radiol. 2017 Oct;47(11):1392-1398
4. Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. Braz J Infect Dis. 2001 Apr;5(2):87-97

