

Cristina Tomacinschi<sup>1</sup>, Rodica Selevestru<sup>1</sup>, V. Petrovici<sup>2</sup>, Svetlana Şciuca<sup>1</sup>  
**CARACTERISTICI ETIOLOGICE ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA COPII  
CU IMUNODEFICENȚE PRIMARE**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Serviciul Morfopatologie

**SUMMARY**

**ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY INFECTIONS  
IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

**Keywords:** immunodeficiency, children, infection, etiology.

**Actuality:** Primary immunodeficiency is a heterogeneous group of genetic disorders of immune system. Main clinical manifestation are recurrent and chronic infections of the respiratory system in combination with autoimmunity, lymphoproliferative disorders and malignancies. Since respiratory disturbances are a significant cause of morbidity and the leading cause of death (30-65%) in children and adults with PID. The etiological spectrum involved in respiratory system infections is varied with a specificity depending on defect in immunity. The treatment requires precision, being targeted against the pathogen involved, in combination with the substitution treatment, which is an essential element in the management of the disease that determines the prognosis.

**Material and methods.** This article presents the clinical and exploratory results of 11 children diagnosed with primary immunodeficiency. To determine the microorganisms involved in the etiology were used: bacteriological examination of sputum and pharyngeal secretions, examination of pharyngeal smear; microscopic examination of pharyngeal secretion, as well as some serological tests.

**Results.** We evaluated 11 patients, 4 of them with humoral immunodeficiency, 1 patient with cellular immunodeficiency and 6 with combined immunodeficiency. All patients presented with respiratory infections. Different methods of diagnosis were used in patients to determine etiology, that was mixed in most cases, like bacteria, viruses and fungi. The leading place is held by the bacterial etiology of 58.9%, followed by fungal association 29.4% and viral 11.7%. As a result of the bacteriological examination, both G + and G- germs were determined. One of the patients with Wiskot Aldrich syndrome was diagnosed with *Pneumocistisjiroveci* infection after the microscopic examination of the pharyngeal secretions. In all patients in the study, was detected *Candida albicans* and CMV infections in 2 of the patients

**Conclusion.** Primary immunodeficiency in children evolves with severe respiratory infections, with mixed and resistant etiology and opportunistic germs, which causes major risk of death.

**РЕЗЮМЕ**

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ  
У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ.**

**Ключевые слова:** иммунодефицит, дети, инфекция, этиология

**Актуальность.** Первичный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу генетических нарушений иммунной системы. Основным клиническим проявлением являются рецидивирующие и хронические инфекции дыхательной системы в сочетании с аутоиммунностью, лимфопролиферативными нарушениями и злокачественными новообразованиями. Поскольку респираторные нарушения являются важной причиной заболеваемости и главной причиной смерти (30-65%) у детей и взрослых с ПИД. Этиологический спектр, связанный с инфекциями дыхательной системы, варьируется со спецификой, зависящей от дефекта иммунитета. Лечение требует точности, направленной против возбудителя, в сочетании с заместительной терапией, которая является важным элементом в управлении заболеванием, которое определяет прогноз.

**Материалы и методы.** В этой статье представлены клинические и исследовательские результаты 11 детей с диагнозом первичный иммунодефицит. Для определения микроорганизмов, участвующих в этиологии, использовались: бактериологическое исследование мокроты и глоточных секретов, исследование глоточного мазка, микроскопическое исследование секрета глотки, а также некоторые серологические тесты.

**Результаты.** Мы оценили 11 пациентов, 4 из которых с гуморальным иммунодефицитом, 1 пациент с клеточным иммунодефицитом и 6 с комбинированным иммунодефицитом. У всех пациентов были респираторные

инфекции. Различные методы диагностики были использованы у пациентов для определения этиологии, которые в большинстве случаев были смешаны, бактерии, вирусы и грибы. Ведущее место занимает бактериальная этиология 58,9%, а грибковая ассоциация - 29,4%, а вирусная - 11,7%. В результате бактериологического исследования были определены как G +, так и G-микробы. Один из пациентов с синдромом Вискота Олдрича был диагностирован с инфекцией *Pneumocystis jiroveci* после микроскопического исследования секрета глотки. У всех пациентов в исследовании были обнаружены *Candida albicans* и CMV-инфекции у 2 пациентов.

**Вывод:** первичный иммунодефицит у детей развивается с тяжелыми респираторными инфекциями, со смешанной и устойчивой этиологией и оппортунистическими микробами, что вызывает серьезный риск смерти.

**Introducere.** Imunodeficiențele primare (IDP) sunt un grup heterogen de tulburări genetice cauzate de una sau mai multe anomalii ale sistemului imun. Acestea variază de la forme ușoare până la severe, manifestarea clinică de bază fiind infecțiile recurente și cronice preponderent ale sistemului respirator în asociere cu procese autoimune, afecțiuni limfoproliferative și malignități [1]. La momentul actual se cunosc mai mult de 300 de IDP-uri [6], frecvența acestora variind de la aproximativ un caz la 310-2170 indivizi în cazul deficitului selectiv de IgA, până la 1/100.000 – 500.000 indivizi pentru sindromul de imunodeficiență combinată severă (SCID) [8]. Complicațiile pulmonare sunt frecvente în cazul pacienților cu imunodeficiențe și contribuie semnificativ la morbiditate și mortalitate, infecțiile recurente respiratorii fiind adesea primul semn de avertizare al unei imunodeficiențe și sunt în topul cauzelor majore de deces. Spectrul manifestărilor respiratorii este extrem de variat, incluzând infecțiile acute și cronice, afectarea autoimună, alergii și tulburări limfoproliferative [2]. Întrucât infecțiile respiratorii sunt o cauză semnificativă a morbidității și principala cauză a decesului (30-65%) la copii și adulți cu IDP, diagnosticarea în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau, cel puțin, încetini progresia acestor complicații și ameliora calitatea vieții [5].

Spectrul etiologic al infecțiilor sistemului respirator este variat, cu o specificitate în funcție de veriga sistemului imun afectată. Imunodeficiențele primare umorale, din cauza defectului cantitativ sau calitativ al imunoglobulinelor, predispun pacienții la infecții bacteriene mai frecvent cu microorganisme capsulate, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, precum și cu alți agenți patogeni gram-pozitivi și gram-negativi, și anume *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* și *Pseudomonasaeruginosa*, precum și cu unele virusuri (adenovirus, enterovirus). Infecțiile oportuniste cu *Pneumocystis jiroveci* sau fungi invazivi (*Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium prolificans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptosporidium parvum*), precum și infecția postvaccinală cu BCG atenuat sunt tipice pentru deficitul sau disfuncția celulelor T. Tot în cazul defectului imun celular asociindu-se infecțiile provocate de virusuri, cum ar fi virusul respirator sincițial, adenovirusul, parainfluenza, paramixovirusul și CMV [4].

Complicațiile pulmonare trebuie recunoscute și diagnosticate, deoarece conștientizarea adecvată a acestor manifestări este esențială la pacienții cu IPD. Tratamentul necesită precizie, fiind țintit contra agentului patogen implicat, în asociere cu tratamentul substitutiv, acesta constituind un element esențial în managementul maladiei care determină prognosticul [7].

**Scopul studiului:** evaluarea factorilor etiologici ai infecțiilor sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare.

**Material și metode.** În studiu au fost evaluați 11 pacienți cu imunodeficiențe primare. Copiii au fost diagnosticați în cadrul Clinicii Pneumologie a Institutului Mamei și Copilului pe perioada ultimilor 25 ani.

Copiii au fost supuși unui algoritm complex de diagnostic explorativ: evaluarea valorilor imunității umorale, celulare, examinarea histologică a biopsiilor și speciimenelor postnecropsice, CT pulmonar.

Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin tehnici imunoenzimatică (ELISA), iar numărul limfocitelor s-a evaluat prin imunofenotipare cu tratamentul complexă a celulelor cu anticorpi monoclonali. Microscopia luminiscentă indirectă imunochimică (ELISA) a stat la baza determinării populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T și B.

Etiologia proceselor infecțioase cu stabilirea microorganismelor implicate a fost constatată prin examenul bacteriologic al sputei și secrețiilor faringiene, examinarea frotiului faringian, examenul microscopic al secretului faringian, unele teste serologice (Laboratorul microbiologie, imunologie clinică, IMSP IMC), precum și prin examenul morfopatologic al pieselor biopsice la pacienții decedați (Serviciul Morfopatologie și Citopatologie IMSP IMC).

Rezultatele examenului clinic și paraclinic al pacienților evaluați au fost interpretate individual și ca medie statistică. Prelucrarea datelor s-a efectuat utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

**Rezultate și discuții.** În studiu au fost evaluate retrospectiv și prospectiv rezultatele examenului clinic și paraclinic a 11 pacienți, dintre aceștia 4 prezintau imunodeficiențe umorale, 1 pacient imunodeficient de tip celular și 6 cu imunodeficiențe combinate (fig. 1).

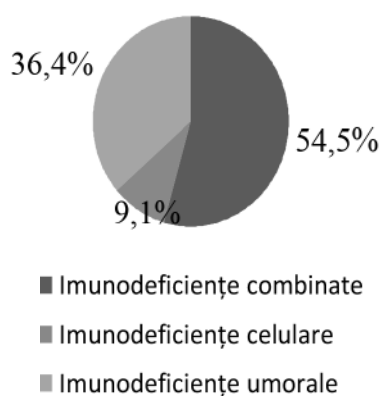


Fig. 1. Structura tipurilor de imunodeficiențe la pacienții evaluați în studiu.

Toți pacienții s-au prezentat cu simptomatologie respiratorie condiționată de un spectru larg de infecții respiratorii cu diversă localizare. Pentru asigurarea unui management adecvat infecțiilor respiratorii a fost necesară determinarea agenților patogeni

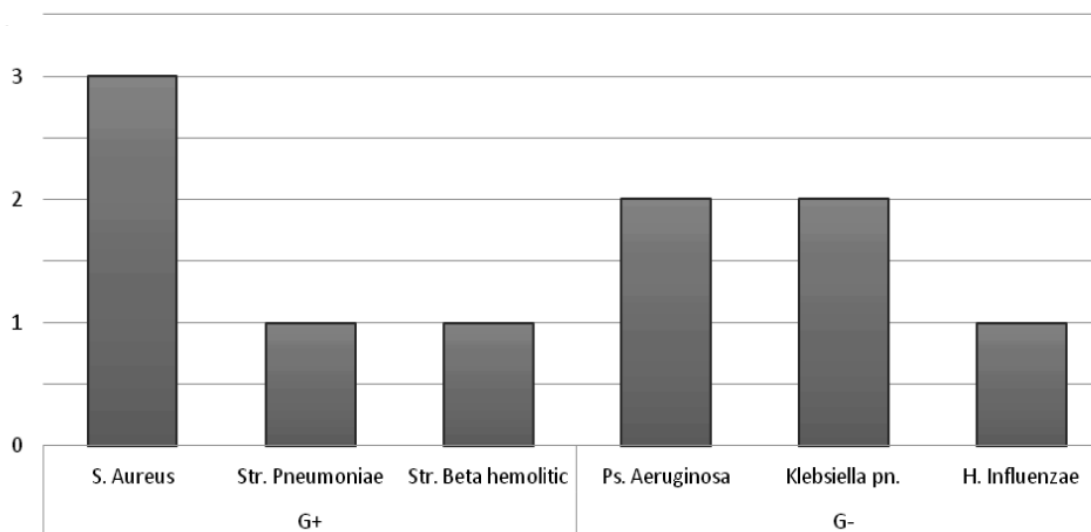


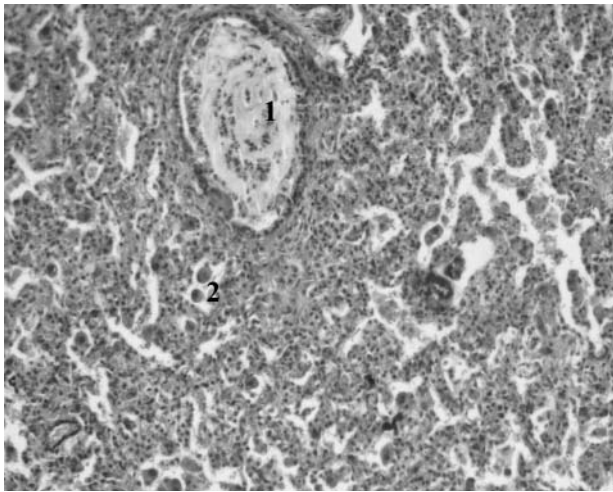
Fig. 2. Microorganisme gram-pozitive (G+) și gram-negative (G-) depistate în infecțiile respiratorii la pacienții cu imunodeficiențe primare.

La unul dintre pacienți, cu sindrom Wiskot Aldrich, examenul microscopic al secrețiilor faringiene a identificat infecția cu fungus-ul oportunist *Pneumocystis jiroveci*, inițiindu-se terapia corespunzătoare (cotrimoxazol), cu o dinamică clinico-imagistică pozitivă a infiltrațiilor bronhopulmonare. Infecțiile cu oportuniști survin preponderent la persoanele imunocompromise, patogenetic, acest fapt fiind demonstrat prin defectul liniei T celulare, care se regăsește și în sindromul Wiskot Aldrich [6]. Cum era de așteptat, odată cu scăderea capacității de apărare a organismului are loc activarea diferitor fungi, care în mod uzual habitează mucoasele organismului. Acest fapt a fost

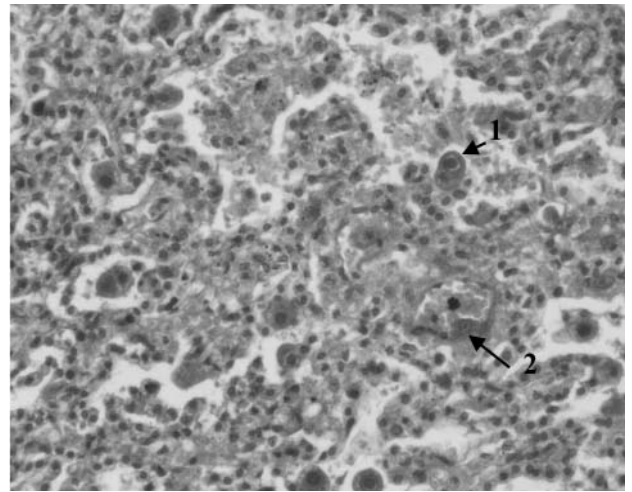
implicați, pentru aplicare cât mai precoce a terapiei antibacteriene țintite. După cum se știe din datele literaturii de specialitate, complicațiile infecțioase respiratorii sunt condiționate de un spectru tipic de agenți patogeni etiologici, în funcție de defectul imun, ceea ce ar simplifica algoritmul de diagnostic pentru un anumit tip de IDP [2]. Fiind utilizate diferite metode de diagnostic, am stabilit că la pacienții investigați infecția avea o etiologie diversă, mixtă în majoritatea cazurilor, cu bacterii, virusuri și fungi. Predomina etiologia bacteriană-58,9% cazuri, urmată de asocierea fungică-29,4% și virală-11,7% cazuri. Predominarea etiologiei bacteriene este, cel mai probabil, condiționată de frecvența mare a imunodeficiențelor umorale și combinate în spectrul de pacienți studiați, în literatură relatându-se despre frecvența dominantă a infecțiilor cu bacterii capsulate în defectul cantitativ sau calitativ al elementelor imunității umorale [4]. Rezultatele examinării bacteriologice ale sputei, secretului faringian și lichidului pleural au evidențiat prezența de germeni atât gram-negativi cât și gram-pozitivi (fig. 2).

demonstat și în cazul studiului nostru, la toți pacienții fiind depistată *Candida albicans* [3].

În cazul defectului imun celular se asociază frecvent infecțiile provocate de virusuri, inclusiv virusul respirator sincițial, adenovirusul, parainfluenza, paramixovirusul și CMV [4]. Drept urmare, leziunile parenchimului pulmonar în cadrul afecțiunilor infecțioase pe fundalul prezenței imunodeficienței pot fi divizate în 2 categorii: leziuni pur virale și asociate virus-bacteriene, sau virus-micotice. Cel mai frecvent în cazurile de imunodeficiență primară se atestă prezența leziunilor pulmonare determinate de virusul citomegal (CMV) și în asociații cu cele de origine



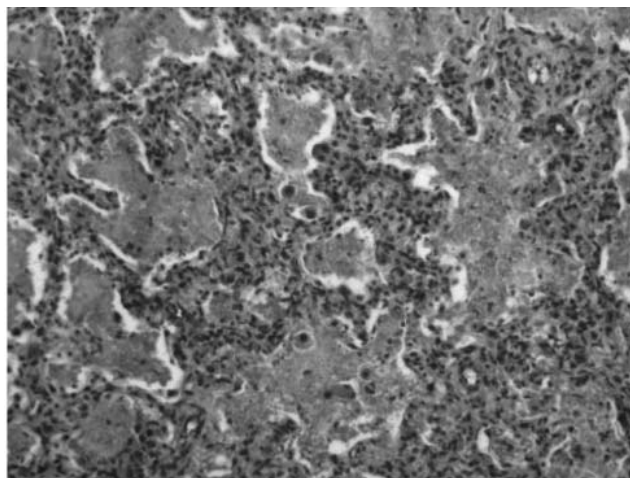
*Fig. 3. Pneumonie cu virusul citomegal.  
1) Bronhiolă căptușită cu mucus și elemente epitelial  
granulocitare; 2) CMV dispersat la nivel alveolar cu  
morfologia „ochiului de bufniță”*



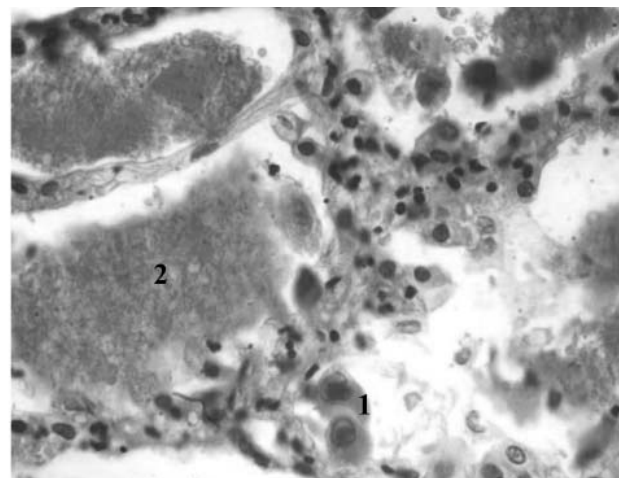
*Fig. 4. Pulmonul precedent la amplificare mai mare.  
Metamorfoză celulară CMV cu morfologia  
„ochiului de bufniță”: 1) la nivel alveolar;  
2) la nivelul endoteliului vascular*

micobacteriană. Conform observațiilor noastre, în 2 cazuri cu imunodeficiență primară (un copil cu sindromul DiGeorge și un copil cu sindromul Nezelof), a fost stabilit diagnosticul de infecție generalizată CMV. Statutul morbid cu evoluție gravă al copiilor s-a manifestat prin sindroame infecțioase foarte grave, septicemie cu evoluție severă, în cazul ambilor soldându-se cu deces. Infecția cu CMV a fost confirmată morfopatologic prin studierea specimenelor preluate din plămâni, CMV fiind caracterizat prin morfologia sa specifică asemănătoare cu „ochiul de bufniță”-un criteriu morfologic cert pentru virusul respectiv la microscopia optică. În cazul copilului cu sindromul Di-

George leziunile pulmonare au marcat o pneumonie de monoetiologie cu CMV caracterizată prin metamorfoza citomegală de divers grad a celulelor macrofagice, epiteliale bronhoalveolare și endotelial vasculare, interstițială atestându-se prezența infiltratului limfoplasmocitar și limfo-histiocitar de diversă intensitate. Pentru infecția pulmonară cu CMV la nivelul bronhiilor era prezent fenomenul muculo-granulocitar obturativ cu atelectazii și distelectazii ale parenchimului pulmonar (fig.3-4). La nivel alveolar fiind observat, în paralel cu un proces cu predilecție descuamativ macrofagic, macrofage cu metamorfoză CMV la diverse stadii, și mai puțin alterativ granulocitar.



*Fig.5.Pneumonie mixtă cu CMV și Pneumocistis jiroveci marcată prin polimorfism celular și exudat alveolar mixt*



*Fig.6.Aspecte morfologice ale agenților visus-micotice în infecția asociată: 1) CMV cu morfologia „ochiului de bufniță”; 2) alveole căptușite cu o masă parazitară microvacuolat-spumoasă, propriu-zis Pneumocistis jiroveci.*

Comparativ cu primul caz, la pacientul cu sindrom imunodeficiar Nezelof s-a atestat infecția mixtă virus-micotică, leziunile pulmonare fiind caracterizate prin morfologie mixtă macrofagic-descuamativă cu metamorfoză celulară citomegalovirală ca și în primul caz și fenomene exudative caracterizate printr-un exudat proteic și o masă parazitară microveziculară, alveolar spumoasă ce reflectă aspectul morfologic al infecției cu *Pneumocystis jiroveci* (fig. 5-6) Pe arii vaste componenta alveolară fiind căptușită cu mase parazitare și exudat fibrino-necrotic cu reducerea semnificativă a capacității respiratorii.

Spectrul etiologic al infecțiilor pacienților incluși în studiu prezenta etiologie mixtă, cu germeni polirezistenți și, în pofida tratamentului antibacterian țintit și a terapiei antivirale, rata decesului a constituit 72,7%.

**Concluzie:** Imunodeficiențele primare la copiii evoluează cu infecții severe ale sistemului respirator, de etiologie mixtă cu germeni polirezistenți și oportuniști, care determină riscuri majore de deces. Leziunile pulmonare în infecțiile asociate imunodeficienței au un caracter lezional variat de la seroase-descuamative la fibrinoase-necrotice sau abcedant.

#### Bibliografie

1. Aghamohammadi A., Mohammadinejad P., Abolhassani H., ș.a. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol.* 2014;34:478-90.

2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babuskova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014. 2:77.

3. Marciano B.E., Holland S.M. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Frontiers in Immunology.* 2017; 8:937. doi:10.3389/fimmu.2017.00937.

4. Martinot M., Oswald L., Parisi E. ș.a. Immunoglobulin deficiency in patients with Streptococcus pneumoniae or Haemophilus influenzae invasive infections. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;19:79-84.

5. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A.T., Sanchez-Sanchez L.M., Ruiz-Pedraza MD. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.

6. Song Jun, Wang Guoshun, Hoenerhoff Mark J. et al. Bacterial and Pneumocystis Infections in the Lungs of Gene-Knockout Rabbits with Severe Combined Immunodeficiency, *Frontiers in Immunology* Vol.9, 2018, p.429

7. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M. ș.a. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(4): 231-224

8. ESID Registry – Working definition for clinical diagnosis of PID 2017, p.28 <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

© Rodica Selevestru, Ana Plahotniuc, Irina Neamțu, A. Cernacovschi, Ludmila Balanețchi, Olga Belii, Ana Ceban, A. Ianoș, Svetlana Șciuca

Rodica Selevestru<sup>1</sup>, Ana Plahotniuc<sup>1</sup>, Irina Neamțu<sup>1</sup>, A. Cernacovschi<sup>1</sup>, Ludmila Balanețchi<sup>1,3</sup>, Olga Belii<sup>2</sup>, Ana Ceban<sup>2</sup>, A. Ianoș<sup>1</sup>, Svetlana Șciuca<sup>1</sup>

#### STATUSUL NUTRIȚIONAL ȘI FUNCȚIA RESPIRATORIE LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

<sup>1</sup> *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

<sup>2</sup> *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

<sup>3</sup> *Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, UMF „Iuliu Hatieganu”, Cluj Napoca, România*

#### SUMMARY

##### THE NUTRITIONAL STATUS AND THE RESPIRATORY FUNCTION ON CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

**Key words:** cystic fibrosis, children, nutritional status, pulmonary function

**Introduction.** *The cystic fibrosis (CF) is estimated to occur in as many as 1:2000-1:3000 birth in the Republic of Moldova. Major risks of fatal prognosis are explained by a multitude of complications (pulmonar, gastrointestinal, nutritional and others) in these children.*

**Objective of the study.** *To evaluate nutritional status and lung function in children with cystic fibrosis.*