

CRISTINA TOMACINSCHII^{1,2}, RODICA SELEVESTRU¹, SVETLANA ȘCIUCA¹

COMPLICAȚII LA NIVELUL SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

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

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Clinica Pneumologie*

SUMMARY

PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are caused by quantitative or qualitative defects of the immune system. Respiratory diseases are the initial and main manifestation and the common complication in most cases of PIDs.

Aim: evaluation of the pulmonary complications in children with primary immunodeficiency disorders.

Methods: were evaluated medical records of 13 children with primary immunodeficiencies. The patients were divided according to the type of PIDs (6 with antibody deficiency and 7 with combined immunodeficiencies). Data was analysed using descriptive statistics, with a 95% confidence interval.

Results: In the group of children with antibody deficiency PID the mean of serum immunoglobulin concentrations were: IgA 0.05 ± 0.03 g/l; IgG 2.24 ± 1.46 g/l; IgM 0.82 ± 0.45 g/l; and about the basic immunophenotype profile: B lymphocyte (CD19) $18.94 \pm 10.4\%$; T lymphocyte (CD3) $27.3 \pm 11.18\%$. In the case of patients with combined PID: IgA 0.72 ± 0.27 g/l; IgG 8.07 ± 1.47 g/l; IgM 1.73 ± 0.79 g/l; CD19 $14.85 \pm 2.31\%$; CD3 $56.5 \pm 5.83\%$. The common manifestations in all patients were bronchitis and pneumonia which were already complicated at the time of diagnosis or later with: atelectasis $33.3\%:95\%CI, 4.3-77.7$; bronchiectasis $50\%:95\%CI, 11.8-88.1$; lung destruction 16.7% ; empyema $33.3\%:95\%CI, 4.3-77.7$; fibroatelectasis $66.6\%:95\%CI, 22.2-95.6$ in children with antibody deficiency. In children with combined immunodeficiency have been recorded atelectasis $14.2\%:95\%CI, 0.3-57.8$; bronchiectasis 14.2% ; lung destruction 14.2% ; empyema 14.2% . ENT manifestations predominated in antibody deficiency group: chronic otitis 33.3% , chronic sinusitis 66.7% .

Conclusion: Respiratory system complications are common in primary immunodeficiencies, with the predominance of severe and irreversible pulmonary complications in children with antibody deficiency.

Keywords: immunodeficiency, children, pulmonary complications

РЕЗЮМЕ

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, вызванные количественными и качественными дефектами компонентов иммунной системы. Вовлечение дыхательной системы, в большинстве случаев, является первичным и наиболее важным клиническим проявлением первичных иммунодефицитов, часто ассоциированное с осложнениями со стороны данной системы.

Цель: изучение осложнений со стороны дыхательной системы у детей с первичными иммунодефицитными заболеваниями.

Методы и материалы: были проанализированы 13 детей с первичным иммунодефицитом (ПИД). Пациенты были разделены на группы, в зависимости от типа ПИД (6 детей с дефицитом антител и 7 с комбинированным иммунодефицитом). Результаты были проанализированы с использованием дескриптивной статистики, подсчет доверительного интервала 95%.

Rezultate: в группе детей с ПИД через недостаток антител средняя концентрация иммуноглобулинов в плазме составила: IgA 0.05 ± 0.03 г/л, IgG 2.24 ± 1.46 г/л, IgM 0.82 ± 0.45 г/л, а основной лимфоцитарный профиль: лимфоциты В (CD19) $18.94 \pm 10.4\%$, лимфоциты Т (CD3) $27.3\% \pm 11.18$. В случае пациентов с комбинированным иммунодефицитом: IgA 0.72 ± 0.27 г/л, IgG 8.07 ± 1.47 г/л, IgM 1.73 ± 0.79 г/л, CD19 $14.85 \pm 2.31\%$, CD3 $56.5\% \pm 5.83$. Все пациенты с ПИД в анамнезе имели эпизоды бронхитов и пневмоний, которые протекали с осложнениями уже на момент постановки диагноза или в последствии с осложнениями: ателектазы $33.3\%:95\%CI$, 4.3-77.7, бронхоэктазы $50\%:95\%CI$, 11.8-88.1, деструктивные пневмонии 16.7%, эмпиема 33.3%, фиброателектазы $66.6\%:95\%CI$, 22.2-95.6 в группе детей с ПИД через дефицит антител. У детей с комбинированным ПИД были зарегистрированы ателектазы $14.2\%:95\%CI$, 0.3-57.7, бронхоэктазы 14.2%, деструктивные пневмонии 14.2%, эмпиема 14.2%. ЛОР заболевания чаще проявлялись в группе детей с ПИД с недостаточностью антител: отиты 33.3%, синуситы 66.7%.

Выводы: осложнения со стороны дыхательной системы являются частым проявлением первичных иммунодефицитов у детей, а ПИД с недостаточностью антител чаще ассоциируются с деструктивными, необратимыми процессами, с тяжелым течением.

Ключевые слова: иммунодефицит, дети, легочные осложнения.

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup de anomalii genetice care afectează cantitativ și/sau calitativ diferite componente ale sistemului imun înăscut și adaptativ [11,13]. Numărul de IDP a crescut exponențial odată cu avansarea metodelor de diagnostic genetic, la ora actuală fiind descrise mai mult de 350 de entități divizate în 8 grupe, deficiențele de anticorpi fiind cele mai frecvente, ele cuprinzând aproximativ 70-75% din numărul de IDP [1,2,8].

Defectele sistemului imun provoacă un spectru larg de manifestări clinice, inclusiv o susceptibilitate crescută la infecții, procese autoimune și malignități.

Infecțiile recurente ale tractului respirator cu localizare superioară și/sau inferioară se prezintă adesea ca prima și cea mai frecventă manifestare în tabloul clinic al imunodeficiențelor primare, în special în IDP cu afectare umorală (CVID, XLA, HlgM, deficit selectiv de IgA). Recurența și severitatea acestor infecții conduc la apariția complicațiilor la nivelul sistemului respirator de tipul: bronșectazii, formarea dopurilor de mucus, modificări fibrotice, emfizem, abces, empiem, procese destructive pulmonare [3-7]. În acest context, orice copil cu infecții respiratorii recurente cu evoluție severă care greu se supun tratamentului trebuie analizat ca un posibil pacient cu IDP [12]. Deoarece afectarea respiratorie este o cauză majoră a morbidității și principala cauză a mortalității (30-65%) atât la copiii, cât și la adulții cu IDP, diagnosticul precoce și terapia adecvată pot ameliora sau cel puțin pot încetini progresia acestor complicații.

Scop: evaluarea complicațiilor depistate la nivelul sistemului respirator la copiii cu imunodeficiențe primare.

Metode: în studiu au fost evaluați 13 copii cu imunodeficiențe primare, diagnosticați în cadrul Clinicii de pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în ultimii 25 de ani. Pacienții din studiu au fost împărțiți

în funcție de tipul IDP – 6 copii cu deficit de anticorpi și 7 cazuri de imunodeficiențe combinate. Pacienții au fost evaluați printr-un complex de metode paraclinice: determinarea valorilor imunoglobulinelor serice prin metoda imunoenzimatică ELISA (Laboratorul Microbiologie și Imunologie clinică, IMSP IMC), determinarea imunității celulare (reacția imunologică dintre antigen și anticorpul complementar pentru determinarea subpopulațiilor limfocitelor B și T), examinarea imagistică a cutiei toracice, a căilor respiratorii superioare prin radiografie sau CT pulmonar (Secția Radiologie, IMSP IMC).

Datele clinice și explorative ale pacienților din studiu au fost analizate prin statistica descriptivă, calcularea intervalului de încredere de 95%, utilizând EpiInfo 7 și SPSS 26.

Rezultate și discuții. În studiu au fost evaluați 13 pacienți cu imunodeficiențe primare, din aceștia 46,2% fiind diagnosticați cu imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpi, iar 53,8% prezentând imunodeficiențe primare combinate. În urma evaluării profilului imunologic, în grupul de copii cu IDP prin deficit de anticorpi, media concentrațiilor imunoglobulinelor serice a fost redusă considerabil – IgA $0,05 \pm 0,03$ g/l, IgG $2,24 \pm 1,46$ g/l, IgM $0,82 \pm 0,45$ g/l, iar în cazul pacienților cu IDP combinate nivelul seric al imunoglobulinelor se instalează la valori comparabile cu normativele de vârstă – IgA $0,72 \pm 0,27$ g/l, IgG $8,07 \pm 1,47$ g/l, IgM $1,73 \pm 0,79$ g/l (fig. 1).

Cercetarea profilului limfocitar prin tehnici de imunofenotipare a constatat în grupul de copii cu IDP prin deficit de anticorpi un dezechilibru limfocitar cu nivelul limfocitelor B (CD19) de $18,94 \pm 10,4\%$ și o reducere marcantă a limfocitelor T (CD3) până la valori de $27,3 \pm 11,18\%$. În cazul pacienților cu IDP combinate clusterul limfocitar CD19 prezenta valori reduse ($14,85 \pm 2,31\%$), iar populația de limfocite CD3 atinge cifre de $56,5 \pm 5,83\%$ (fig. 2).

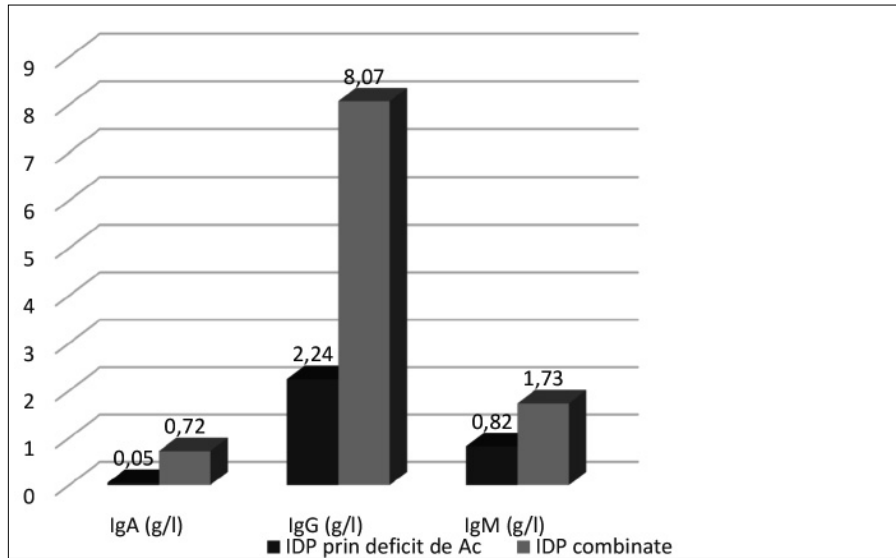


Fig. 1. Imunoglobulinele serice A, M, G la pacienții cu IDP prin deficit de anticorpi și IDP combinate

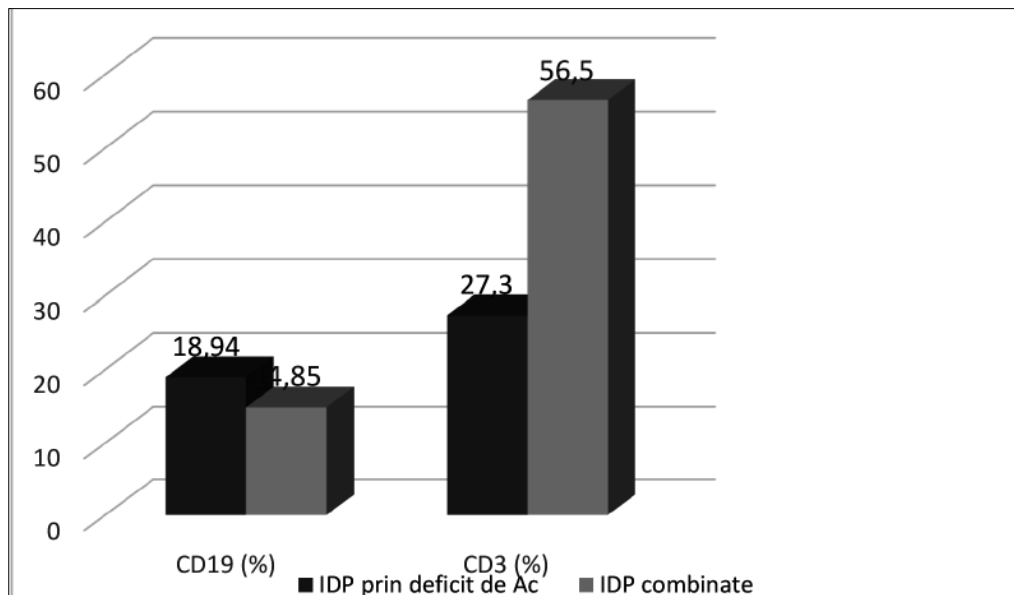


Fig. 2. Valorile subpopulațiilor limfocitare CD19 și CD3 la pacienții cu IDP prin deficit de anticorpi și IDP combinate

Infecțiile pulmonare, în special pneumonia, sunt manifestările clinice cele mai frecvente la toți pacienții cu IDP. Până la stabilirea diagnosticului și inițierea terapiei substitutive cu imunoglobuline, conform studiului lui Reisi și colab., toți pacienții (100%) prezintă cel puțin un episod de pneumonie, numărul episoadelor fiind direct proporțional cu vârsta celui diagnosticat. Patologia pulmonară era asociată cel mai frecvent cu unele complicații în momentul diagnosticului [9]. Infecțiile respiratorii cu diversă localizare nu au fost excepție pentru pacienții din studiul nostru, aceștia adresându-se la medic din motivul infecțiilor severe (preponderent pneumonii), complicate cu procese acute (distrucție pulmonară, empiem, focare confluențe ale infiltrației pulmonare) sau

cu cronicizarea patologiilor căilor respiratorii superioare și inferioare.

Pentru detectarea și cuantificarea gradului leziunii pulmonare a fost folosită tomografia computerizată în combinație cu alte tehnici imagistice, fiind înregistrate în lotul pacienților cu IDP prin deficit de anticorpi următoarele complicații: atelectazii 33,3%;IC95%, 4,3-77,7; bronșectazii 50%;IC95%, 11,8-88,1; pneumonii destructive 16,7%; empiem 33,3% IC95%, 4,3-77,7; fibroatelectazii 66,6%;IC95%, 22,2-95,6, iar la copiii cu IDP combinate au fost depistate atelectazii în 14,2%;IC95%, 0,3-57,7; bronșectazii la 14,2%;IC95%, 0,3-57,7; pneumonii destructive în 14,2%;IC95%, 0,3-57,7; empiem în 14,2%;IC95%, 0,3-57,7 cazuri.

Conform rezultatelor obținute, fibroatelectaziile și bronșectaziile reprezintă cea mai frecventă complicație înregistrată, acestea predominând în grupul pacienților cu IDP prin deficit de anticorpi. Acest fenomen se explică prin importanța imunoglobulinelor în protecția mucoaselor, în special cea respiratorie care este cea mai expusă contactului cu microorganisme patogene. Date similare s-au obținut și în studiile internaționale, unde frecvența bronșectaziilor variază între 37,6-75%, predominând în grupul imunodeficiențelor umorale [3,6,9-10,12-15]. După analiza unui lot de 65 de pacienți, Membrila-Mondragon și colab. au relatat că cele mai frecvente complicații au fost bronșectaziile (15 pacienți, p=0,12) și fibroza pulmonară (3 cazuri, p=0,52) [4].

Linfocitele B și imunoglobulinele A, M, G joacă un rol activ în protecția barierei mucoase și în protecția împotriva infecțiilor ORL, deficitul acestora soldându-se cu infecții ORL recurente (19-98%) [7,13], asociate cu cronicizări ulterioare. La pacienții evaluați în cadrul studiului, au fost înregistrate modificări ORL cronice cu predominanță în grupul IDP prin deficit de anticorpi – otite cronice (33,3%) și sinuzite cronice (66,7%).

Concluzie: Complicațiile afecțiunilor sistemului respirator sunt frecvente în imunodeficiențele primare la copii, IDP prin deficit de anticorpi fiind preponderent asociate cu procese bronhopulmonare ireversibile, cu evoluție severă.

Bibliografie

1. Berger M., et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respiratory medicine*, 2017, 132: 181-188.
2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front.Pediatr.*, 2014, 2:77.
3. Martínez M. D. M., et al. Neumopathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin. *Revista Alergia México*, 2007, 54.1: 14-19.
4. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A. T., Sánchez-Sánchez L.M. et al. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency (PI) *Gac Med Mex.* 2015,151:145-51
5. Mzid Y., et al. What is the role of chest imaging in primary immunodeficiency disorders? About twelve cases. 2018.
6. Owayed A., Al-Herz W. Sinopulmonary complications in subjects with primary immunodeficiency. *Respiratory care*, 2016, 61.8: 1067-1072.
7. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Pentoś K. Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections. In: *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*. Springer, Cham, 2018. p. 99-106.
8. Picard C., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38: 96–128
9. Reisi M., et al. Evaluation of pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *European annals of allergy and clinical immunology*, 2017, 49.3: 122
10. Restrepo S. M., et al. Characterization of Respiratory Compromise in Patients Diagnosed with Primary Immunodeficiency in a Fourth Level Pediatrics Hospital in Bogota. In: *D58. Lung Infection, Immunodeficiency*. American Thoracic Society, 2020. p. A7180-A7180.
11. Schmidt R.E., Grimbacher B., Witte T., Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (2017) 7–18
12. Soler-Palacín P., et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*, 2018, 19.1: 219.
13. Wood P., et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410
14. Yazdani R., et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2017, 27.4: 213-224.
15. Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A. et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, 21:793–805