



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA**

Imunodeficiența primară Agamaglobulinemia X-linkată

Protocol clinic național

PCN-349

Chișinău, 2019

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 24.01.2019 proces verbal nr. 1
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.366 din 25.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiența primară Agamaglobulinemia X-linkată ”

Elaborat de colectivul de autori:

Șciuca Svetlana	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef Clinică Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului;
Selevestru Rodica	d.ș.m., asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tomacinschii Cristina	medic rezident pediatru, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghinda Serghei	d.h.ș.m., profesor cercetător, Șef Laborator Imunologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc.

Recenzenti oficiali:

Țurea Valentin	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Director medical, Șef Clinică Hematologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului;
Șit Suzana	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Stasii Ecaterina	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghicavii Victor	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Gudumac Valentin	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Curocichin Ghenadie	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Osoianu Iurie	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Zara Vladislav	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

CUPRINS		pag
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT		4
PREFAȚĂ		5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ		5
A.1. Diagnosticul.....		5
A.2. Codul bolii (CIM 10)		5
A.3. Utilizatorii.....		5
A.4. Scopurile protocolului.....		5
A.5. Data elaborării protocolului.....		6
A.6. Data următoarei revizuirii.....		6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor care au participat la elaborare.....		6
A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat.....		6
A.9. Definițiile folosite în document.....		7
A.10 Informația epidemiologică.....		8
B. PARTEA GENERALĂ		9
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....		9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....		10
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		11
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ		12
C.1.1 Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP		12
C.1.2 Algoritmul general de conduită al IDP		12
C.1.3 Algoritmul de conduită al IDP, Agamaglobulinemia X-linkată		13
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR		13
C.2.1 Clasificarea (caseta 1, tabelul 1)		13
C.2.2 Etiologia IDP (caseta 2)		15
C.2.3 Profilaxia secundară în IDP Agamaglobulinemia X-linkată (caseta 3,4,5)		15
C.2.4 <i>Screening pacientului cu IDP</i> (caseta 6,7)		16
C.2.5 Conduita pacientului cu IDP (caseta 8)		17
C.2.5.1 <i>Anamneza</i> (caseta 9).....		17
C.2.5.2 <i>Istoricul bolii</i> (caseta 10)		17
C.2.5.3 <i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11)		17
C.2.5.4 <i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i>		18
C.2.5.5 <i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i>		18
C.2.5.6. <i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25)		21
C.2.5.7 <i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....		22
C.2.5.8 <i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....		22
C.2.5.9 <i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32).....		25
C.2.5.10 <i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....		25
C.2.5.11 <i>Prognosticul</i> (caseta 34).....		25
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI		26
D.1 Instituții de asistență medicală primară		26
D.2 Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....		26
D.3 Instituții de asistență medicală spitalicească		26
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI		27
ANEXE		28
1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei		28
2. Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți)		30
3. Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP		32
4. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....		34
BIBLIOGRAFIE		34

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AEE	Angioedem ereditar
Btk	<i>B-cell tyrosin-kinase</i>
C1-INH	C1-inhibitor esterazei
CD	„ <i>cluster of differetiation</i> ” claster de diferențiere
CIC	complexe imune circulante
CIM-X	Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
ECO-CG	<i>Ecocardiografia</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESID	(<i>European Society for Immunodeficiencies</i>)
GCS	glucocorticosteroizii
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ID	Index de deviere
IDC	Imunodeficiența COMBINATĂ
IDP	Imunodeficiența primară
IFCF	Imunofenotiparea prin citometrie în flux (<i>flow cytometry</i>)
IfN gamma	Interferon <i>Gamma</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IgG i/v	Imunoglobulina G intravenoase
IL2	Interleukin-2
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
IUIS	Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice
LAD	Deficit de adeziune leucocitară (<i>Leukocyte Aderența Deficit</i>).
lf.-T-și lf.-B	Limfocitele T, B
MBL	Lectina fixatoare de manoză (<i>MBL mannose binding lectin pathway</i>)
MF	Medic de familie
N	Norma
NK	<i>Natural killer cells</i>
NTB	un colorant – albastru-nitrat de tetrazol (<i>nitro blue tetrazolium</i>)
PCN	<i>Protocol clinic național</i>
PCR	Proteina reactivă C
RML	Reacția mixtă limfocitară
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
RT-PCR	Reacție de revers transcripție (<i>polymerase chain reaction</i>)
SD	Deviații standarte
SSCP	<i>Single strand conformation polymorphism</i>
T C	Tomografie computerizată
TCR alfa/beta	<i>T-cell receptor</i>
TNF alpha	<i>Tumor necrosis factor</i>
TTL	Test de transformare limfoblastică
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
XLA	<i>X-linked agammaglobulinemia</i>

Recomandările medicinei bazate pe dovezi:

Nota: B* - Revizuirea sistematică (+) sistematică a studiilor de cohorta sau de control al cazurilor sau a studiilor de cohorta sau studii de caz de înaltă calitate (++) cu un risc foarte scăzut de erori sistematice sau RCT cu un risc scăzut (+) de eroare sistematică, rezultatele cărora pot fi extinse la populația corespunzătoare.

C** - Un studiu de cohorta sau studiu de caz sau un studiu controlat fara randomizare, cu risc scazut de eroare sistematica (+). Rezultatele cărora pot fi extinse la populația corespunzătoare sau RCT cu un risc foarte scăzut sau scăzut de erori sistematice (++ sau +), ale căror rezultate nu pot fi răspândite direct în populația relevantă.

D*** - O descriere a unei serii de cazuri sau a unui studiu necontrolat sau a unui aviz al experților.

F**** - Pe baza consensului Grupului comun de lucru privind parametrii practici.

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Laboratorului de Imunologie Institutul Ftiziopneumologie. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Imunodeficienței primare Agamaglobulinemia X-linkată și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Imunodeficienței primare, Agamaglobulinemia X-linkată

Exemple de diagnostic clinic:

1. Imunodeficiența primară Agamaglobulinemia X-linkată la copii. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.

2. Imunodeficiență primară umorală – agammaglobulinemia ereditară (Boala Bruton). Pneumonie bilaterală la persoană imunocompromisă, evoluție grav-progresivă, etiologie polimicrobiană, complicată cu reacția pleurei pe dreapta. Bronșiectazii recurente în faza de supurație pe stînga lobul inferior. IR gr II. Sepsis pulmonar.

A.2 Codul bolii (CIM 10): D80.0 [10,17, 20,27].

A.3. Utilizatorii:

- ✓ Oficiile medicilor de familie (medicii de familie și asistentele medicale de familie)
 - ✓ centrele de sănătate (medici de familie);
 - ✓ centrele medicilor de familie (medici de familie);
 - ✓ instituțiile/secțiile consultative (medici pediatri, interniști, pneumologi, imunologi, infecționiști, reumatologi, oncologi, neurologi, hematologi, otolaringologi);
 - ✓ asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, interniști și pediatri);
 - ✓ secțiile de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, regionale, municipale și republicane (medici pediatri, interniști, pneumologi, imunologi, infecționiști, reumatologi, oncologi, neurologi, hematologi, otolaringologi);
 - ✓ secția de pneumologie a IMSP IMșiC (medici pneumologi, pediatri);
 - ✓ secția de terapie IMSP SCR (medici interniști, alergologi);
- Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu IDP, Agamaglobulinemia X-linkată;

2. Diagnosticul precoce al IDP Agamaglobulinemia X-linkată;
3. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP, Agamaglobulinemia X-linkată la pacienți;
4. Reducerea riscului de progresare a episoadelor de IDP, Agamaglobulinemia X-linkată la pacienții în maladii cronice ireversibile;
5. Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP, Agamaglobulinemia X-linkată la copii și adulți;
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile oncologice IDP, Agamaglobulinemia X-linkată la copii și adulți;
7. Managementul terapeutic (tratamentul manifestărilor infecțioase, realizarea normalizării nivelului imunitar și a nivelului de imunoglobulină) în prevenirea complicațiilor.



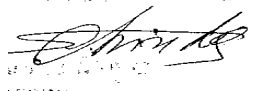



A.5. Data elaborării protocolului: 2019

A.6. Data reviziei următoare: 2024

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Șciuca Svetlana	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Selevestru Rodica	d.ș.m., asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tomacinschii Cristina	medic rezident pediatru, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghinda Serghei	d.h.ș.m., profesor cercetator, Institutul Ftiziopneumologie, Șef Laborator Imunologie

A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	
Comisia Stiintifico-Metodica de profil „Medicina generală”	
Comisia Stiintifico-Metodica de profil „Imunologie, microbiologie, virusologie”	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale	

A.9. Definițiile

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizate prin existența unui defect intrinsec la nivelul sistemului imun adaptativ (limfocitele T și B) sau nonadaptativ (monocite-macrofage, granulocite, celule dendritice și celule NK) [2,10,17,20].

Clasificarea imunodeficiențelor primare (IDP) este supusă revizuirii de către Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice (IUIS) la fiecare 2-3 ani [2,4].

Sunt elaborate **criteriile de diagnostic ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnostic posibil, diagnostic probabil, diagnostic definitiv al imunodeficiențelor primare [1,2,4]

Imunodeficiența primară, Agamaglobulinemia X-linkată (XLA), (Boala Bruton) reprezintă o imunodeficiență primară caracterizată prin hipogamaglobulinemie severă, cu scăderea drastică a limfocitelor B prin mutații la nivelul genei Btk, având drept consecință infecții recurente severe ce pot evolua până la deces. Apare ca urmare a imposibilității precursorilor limfocitelor B de a se matura în limfocite B și în cele din urmă de a se transforma în plasmocite, celule care sintetizează imunoglobulinele. Reprezintă o imunodeficiență caracterizată prin infecții recurente sino-pulmonare (otite medii, pneumonii și sinuzite), gastro-intestinale, cutanate etc... Fiziopatologic, lipsa proliferării și activării limfocitelor B duce la hipoplazia țesutului limfoid (amigdalele, ganglion limfatici periferici, plăcile Peyer de la nivel intestinal, țesutul limfoid de la nivelul plămânilor). Este blocată formarea plasmocitelor, ducând la scăderea drastică a producției de anticorpi. Rezultatul final este agamaglobulinemia. XLA este o stare de imunodeficiență primară, care se manifestă la băieți (X-linkată) în a doua jumătate a primului an al vieții [2,4,5,10,12,13].

Rezistența preimună – include elemente numite anterior imunitate ereditară (congenitală) și este cel mai vechi tip de apărare, care apare înaintea imunității dobândite. Factorii rezistenței preimune persistă în organism de la naștere și pentru activarea lor nu necesită un contact prealabil cu antigenul [10].

Imunitatea (reactivitatea imunologică) începe lupta cu infecția nu mai devreme de 7-8 zile din momentul pătrunderii microbului în organism [10].

Imunoglobulinele [5,10,14,24,25] reprezintă un grup de glicoproteine, care se conțin în plasma sangvină și în lichidul tisular. Unele molecule imunoglobuline au legături cu membrana celulară și funcționează ca receptori, altele circulă liber în limfă sau sânge în calitate de anticorpi.

IgA - 10-15% din volumul total al Ig serice la maturi. Subclasele – IgA1, IgA2. Timpul de hemiscindare – 6 zile. Proprietăți și funcții: IgA clasa de bază a imunoglobulinelor secrețiilor seroase și mucoase (lapte, colostru, salivă) și secretelor tractului respirator, digestiv și urogenital. Asigură imunitatea locală, de apărare imună a nou-născutului în primele zile de viață, nu activează complementul. Legându-se cu antigenul (bacterie) IgA reține fixarea lor de suprafața epitelială a celulei și împiedică pătrunderea lor în organism.

IgM - 5-10% din volumul total al Ig serice la maturi. Subclase nu are. Timpul de hemiscindare – 5 zile. Proprietățile și funcțiile IgM: este clasa de bază a imunoglobulinelor secretoare în răspunsul imun umoral primar. Sunt capabile să aglutineze antigenele (bacterii, viruși, celule), activează și fixează complementul. IgM asigură funcția de apărare în bacteriemii și în stadii precoce al diverselor procese infecțioase. Factorul reumatoid și majoritatea anticorpilor naturali sunt reprezentați de imunoglobulinele M.

IgG – 80% din volumul total al Ig serice la maturi. Subclasele – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Valența – 2. Timpul de hemiscindare – 23 zile. Proprietățile și funcțiile IgG: este clasa de bază a imunoglobulinelor secretoare în răspunsul imun umoral secundar. Posedă capacitatea de opsonizare. Pot activa și fixa complementul, neutraliza toxinele bacteriene și virale. Posedă activitate hemolitică. Trece bariera placentară și asigură apărare imună a fătului și nou-născutului, este capabil să suporte anafilaxia tegumentară.

IgE - > 0,1 % din volumul total al Ig serice la adulți. Subclase nu are. Timpul de hemiscindare – 3 zile. Proprietăți și funcții: IgE joacă rolul de bază în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat (șocul anafilactic, astm bronșic), ce este legat de o afinitate înaltă către receptorii-Fc de pe suprafața labrocitelor și bazofilelor. IgE după fixarea pe suprafața celulară se leagă cu antigenul (alergenul), care duce la procesul de degranulare a labrocitelor și bazofilelor, eliberarea mediatorilor, în

Protocol Clinic Național „Imunodeficiența primară Agamaglobulinemia X-linkată”, Chișinău 2019

prealabil histamina și dezvoltarea reacției alergice. La moment deosebim două tipuri de IgE – general și specific. În normă în ser IgE se determină cantitativ urme, iar nivele mari apar în dezvoltarea bolilor alergice.

IgD - > 0,2 % din volumul total al Ig serice la adulți. Subclase nu are. Timpul de hemiscindare – 3 zile.

Imunofenotiparea prin citometrie in flux (IFCF) este o tehnică de analiză multiparametrică a celulelor în suspensie (*single cell analysis*), provenind din diferite materiale biologice: sânge periferic, măduvă hematogenă, lichidele organismului, ganglioni, alte țesuturi. O mare varietate de structuri antigenice de suprafață și intracelulare pot fi detectate utilizând marcarea celulelor cu Ac monoclonali marcați fluorescent. IFCF permite studiul statusului imun prin cuantificarea diferitelor tipuri de celule ale răspunsului imun (lf.-B, lf.-T, NK) și prin teste funcționale celulare. Explorarea statusului imun constă în imunofenotiparea subpopulațiilor limfocitare, corelându-se astfel fenotipul imun cu testele funcționale celulare, în cele mai multe cazuri existând concordanța fenotip/funcție [20,24].

Markerii – molecule [2,4,10,13,17,24], care caracterizează diverse subpopulații celulare ale sistemului imun. Markerii sunt depistați cu ajutorul anticorpilor monoclonali și se marchează cu simbolul CD (*cluster differentiation*).

CD1 – este situat pe celulele dendritice, B-limfocite, timocite, epiteliul intestinal, endoteliu, musculatura netedă.

CD4 – localizat pe T-helperi, monocite, macrofagi, unii neuroni, eozinofile.

CD8 – localizat pe T-supresori, celule citotoxice.

CD16 – neutrofile, macrofagi, killerii naturali.

CD20 – localizat pe limfocitele B.

A.10. Informația epidemiologică

Conform Registrului European al Imunodeficiențelor Primare, prevalența documentată a IDP pe anul 2011 în Europa de Est variază între 0 – 2,5 pacienți la 100 000 populație și este mult mai joasă comparativ cu Franța - 5,13, sau Spania - 4,13 [2,17,20]. Prevalența IDP nu este cunoscută cu exactitate în lume. Se apreciază că incidența IDP este de aproximativ 10-11/100.000/ an.

Evident că numărul cazurilor de IDP, identificate în țară, într-o mare măsură depinde de posibilitățile diagnostice și nivelul vigilenței față de IDP de către medici.

În Moldova, date statistice pe prevalență a formelor de IDP nu există. Un studiu patomorfologic efectuat în Moldova pe un eșantion de 2 348 cazuri de deces infantil (1990-2000), s-au depistat 37 de cazuri de imunodeficiențe primare, constituind 1,6% din numărul total de decese [25,26].

Cea mai frecvent întâlnită variantă a agamaglobulinemiei este agamaglobulinemia X-linkată (XLA) cu deficit de B-celule (CD19), pentru care se utilizează cifrul CIM D80.

În Statele Unite frecvența estimată a agamaglobulinemiei X-linkată este de aproximativ 1 caz per 250.000 de populație.

Agamaglobulinemia X-linkată afectează numai sexul masculin. Majoritatea cazurilor sunt moștenite, dar, rareori, boala se manifestă ca o consecință a unei mutații spontane. Două treimi din cazuri sunt familiale, iar o treime dintre cazuri se crede că apar din noile mutații. Mutațiile în gena pentru (IGHM), gena imunoglobulină-alfa și gena lambda-5 pot provoca agamaglobulinemie, cu o exprimare a CD19 mai mică de 1% pe celulele B. Nu există transportatori de sex feminin care să prezinte manifestările clinice ale mutației BTK. [2,4,12,13,17].

Nu a fost stabilită o predilecție rasială pentru XLA.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația copilului cu IDP • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Profilaxia specifică 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 2-4).
1.3. Screening-ul primară	<ul style="list-style-type: none"> • În țară nu se efectuează 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea genetică prenatală și postnatală (caseta 6)
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 7).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de IDP, Agamaglobulinemia X-linkată	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP • Istoricul bolii • Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP • Explorări paraclinice orientative (screening) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.) • Anamneza (caseta 9) • Istoricul bolii (caseta 10) • Examenul obiectiv (caseta 11) • Investigațiile paraclinice (screening) în IDP (caseta 12, 13)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la IDP. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist (caseta 23). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 27, 28).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)
4. Supravegherea (C.2.5.10)	<ul style="list-style-type: none"> • IDP. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatory		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația copilului cu IDP • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Profilaxia specifică 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 2-4).
1.3. Screening-ul primară	<ul style="list-style-type: none"> • În țară nu se efectuează 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea genetică prenatală și postnatală (caseta 6)
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 7).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de IDP, Agamaglobulinemia X-linkată	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP • Istoricul bolii • Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP • Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>) • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.) • Anamneza (caseta 9) • Istoricul bolii (caseta 10) • Examenul obiectiv (caseta 11) • Investigațiile paraclinice (<i>screening</i>) în IDP (caseta 12, 13) • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (caseta 14-23)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la IDP. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist (caseta 23). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 26, 27).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)
4. Supravegherea (C.2.5.10)	<ul style="list-style-type: none"> • IDP. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 27-28).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului IDP, Agamaglobulinemia X-linkată (C.1.3)	<ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP Istoricul bolii Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP Explorări paraclinice orientative (screening) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.) Anamneza (caseta 9) Istoricul bolii (caseta 10) Examenul obiectiv (caseta 11) Investigațiile paraclinice (screening) în IDP (caseta 12, 13) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (caseta 14-23)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi până la 7-14 zile. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnosticul precizat desfășurat; rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33). Oferirea informației pentru pacient (Anexa 2).

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [5,10,12,18,20]:

1. Incidență înaltă de otite (de 6-8 ori pe an);
2. Câțeva sinusite confirmate (4-6 ori pe an);
3. Mai mult de 2 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.

C.1.2. Algoritm general de conduită a IDP

Criterii diagnostice în conduita IDP pe etape [5,10,13,18,20]:

Posibile	<p>→ La pacienții cu diagnosticul posibil se determină unele semne clinice și pot fi examinați prin teste paraclinice orientative (screening) Din istoricul bolii: Durata infecțiilor: virale > 7 zile, bacteriene > 21 zile. Semne fizice: Criterii majore</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecvența crescută a infecțiilor (bacteriene, virale, micotice și parazitare). • Durată crescută, evoluție severă, complicații și remisiuni parțiale. • Simptomatologie clinică evocatoare de IDP și/sau provenind din familie cu IDP <p>Criterii moderate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupții cutanate (eczeme, candidoză), abcese recurente, ulceratii ale mucoasei bucale; deficitul de creștere, diaree cronică, hepatosplenomegalie. • Manifestări autoimune, leziuni cutanate tip lupus-like sau dermatomiozită • Absența ganglionilor și a amigdalelor <p>Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leziuni conjunctivale tip telangiectatic, eczeme cronice • Ataxie cerebeloasă, nanism dizarmonios, endocrinopatii, albinism parțial, • Trombocitopenie <p>Explorări paraclinice orientative (screening) (C.2.5.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucograma - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie • Analiza biochimică a sângelui: proteina totală și fracțiile; nivelului ionilor de calciu; trigliceridele; feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă etc. • Saturatia oxigenului. Analiza generală a urinei
Probabil	<p>→ Diagnosticul probabil se bazează pe indicii clinici, paraclinici orientativi (screening) și paraclinici adiționali (suplimentari) (exactitatea diagnosticului - 85%) Explorări paraclinice adiționale (suplimentare) (C.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testarea imunoglobulinelor serice A, M, G, E, evaluarea anticorpilor (Ac) funcționali împotriva antigenelor (Ag) specifice după vaccinare; Testele de hipersensibilitate tardivă, Evaluarea sistemului complement, Testul de fagocitoză și testul cu NBT (Nitro blau tetrasolium), Flowcitometria/ Imunofenotiparea, Teste de citotoxicitate, Teste de proliferare, Examen bacteriologic, Examenul serologic pentru determinarea florei atipice, PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC, alte..
Veridice (Exacte)	<p>→ Diagnosticul considerat veridic se bazează pe datele clinice, imunologice și molecular-genetice (exactitatea diagnosticului - 98%) Tehnici analitice și de cercetare: Tehnici de citogenetică și biologie moleculară</p>

C.1.3. Algoritm de conduită al IDP, Agamaglobulinemia X-linkată [5,10,13,18,20]

Criteriile diagnostice în IDP Agamaglobulinemia X-linkată se repartizează în 3 categorii:

Posibile	<p>la pacienți de sex masculin cu CD19<2%, în prezența a cel puțin unuia din următoarele semne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debutul infecțiilor bacteriene recurente în primii 5 ani de viață; • nivelul imunoglobulinelor serice IgG, IgA, IgM este mai mic de 2 SD sub nivelele vârstei sau (cel puțin de 2 ori); • lipsa isohemaglutinelor.
Probabile	<p>la pacienții de sex masculin cu CD19<2% sunt prezente toate semnele enumerate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debutul infecțiilor bacteriene recurente în primii 5 ani de viață; • nivelul imunoglobulinelor serice IgG, IgA, IgM este mai mic de 2 SD sub valorile vârstei; • lipsa isohemaglutinelor și/sau diminuarea răspunsului imun la vaccinare; • alte cauze de hipogamaglobulinemie au fost excluse prin explorări adiționale (imunofenotipare, nefelometrie etc.), care conduc la specificarea tipului de deficit imun.
Veridice (Exacte)	<p>la pacienții care prezintă cel puțin unul din următoarele semne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutația Btk (B-cell tyrosin-kinase); • absența mRNA pentru Btk în analiza <i>northern blot</i> a neutrofilelor sau monocitelor; • absența proteinei Btk în monocite sau trombocite; • rudele de sex masculin pe linia mamei cu CD19 < 2%

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea [2,10,13,18]

Caseta 1. Clasificarea IDP Agamaglobulinemia X-linkată (Variante clinice)

- boala Bruton – agamaglobulinemie X-linkată
- agamaglobulinemie X-linkată asociată cu insuficiența hormonului somatotrop (nanism hipofizar) – foarte rar întâlnită
- agamaglobulinemie autosom-recesivă sporadică
 - istoricul familial este negativ pentru boli analogice la rude
 - maladia se realizează independent de gen (fete, băieți)
 - se caracterizează prin frecvența înaltă a bolilor imunopatologice
 - primele semne clinice se pot declanșa tardiv prin implicarea factorilor provocatori (infecții, intoxicații)
- Sindroame clinic
 - varianta clinică cu infecții cronice și recidivante, infecții bacteriene bronhopulmonare (bronșite, pneumonii), ale organelor ORL (otite, sinusite), ale intestinului (enterite, colite), ale ochilor (conjunctivite), ale pielii (piodermii), ale ganglionilor limfatici (limfadenite);
 - varianta cu poliradiculoneurite enterovirale și poliomielită postvaccinală;
 - hipoplazia amigdalelor palatine și ganglionilor limfatici periferici, retard statural, artrite, neutropenii ce se restabilesc la terapia de substituție, agranulocitoză;
- Forme evolutive
 - 20% din pacienți se dezvoltă infecțiile cu evoluție foarte severă și neutropenie
 - 10-15% din bolnavi, concentrația imunoglobulinelor poate fi mai înaltă în comparație cu nivelul lor în agamaglobulinemie și deficitul imun se confirmă după 5 ani.

Tabelul 1. Clasificarea IDP UMORALE incluse în actualizarea din 2017 a clasificării IUIS [2,4,12,16]

Deficiențe predominant umorale cu afectarea anticorpilor			
(a) Hipogamaglobulinemia		(b) Alte deficiente ale anticorpilor	
Aprecierea imunoglobulinelor serice: IgA, IgM, IgG			
<p>IgG, IgA și/sau IgM ↓↓ Exlude cauze secundare: medicamente(Hx), mielom multiplu, limfoame, pierdere de Ig prin urina, TGI, piele → Numărarea limfocitelor (CD19+) Citometrie de flux (CF)</p>		<p>Izotip, lanțuri ușoare sau deficiențe funcționale cu nivel normal al limf B</p> <p>Deficiență IgA selectivă. Necunoscută. Infecții bacteriene, autoimunitate. IgA nivel foarte scăzut sau absent, cu alte izotipuri normale, subclase - N și Ac specifici - N</p> <p>Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului. Necunoscută. De obicei nu sunt asociate infecții severe, abilitate N de a produce Ac la vaccinuri. IgG ↓, IgA ↓</p> <p>Deficiența subclaselor IgG cu deficiență IgA. Necunoscută. Infecții bacteriene recurente. IgA ↓ cu IgG ↓ una sau mai multe subclase</p> <p>Deficiența subclaselor IgG izolată. Necunoscută. De obicei asimptomatic, puțini pot avea răspuns slab prin Ac specifici și infecții recurente virale/bacteriene. Reducerea unei sau mai multe subclase IgG</p> <p>Deficiența Ac specifici cu Ig și limf B normale. Necunoscută. Scăderea abilității de a produce Ac specifici. Ig - N</p> <p>Mutația și deleția lanțului greu al Ig. Mutația sau del crs 14q32. Poate fi asimptomatic. Una sau mai multe subclase IgG și/sau IgA sau IgE - absent</p> <p>Deficiența lanțului kappa. IGKC. Asimptomatic. Toate Ig au lambda lanț ușor.</p> <p>Deficiență IgM selectivă. Necunoscută. Infecții cu pneumococ/bacteriene. Lipsa IgM seric</p>	
<p>R absent</p> <p>Infecții bacteriene severe. Toate izotipurile de Ig ↓ XLA BTK, la unii pacienți Ig detectabile. ProLinf B – N AR: μ lanțuri grele. IGHM Igα def CD79A Igβ def CD79B BLINK def. BLINK λ5 def IgLL1, Limf proB-N PI3KR1 def limf proB determinabile, AD E47 factor de transcripție def TCF3</p>	<p>B > 1 %</p> <p>Fenotip CVID</p> <p>CVID f/ă defect genetic specificat Fenotip clinic variabil: mai > au infecții recurente, limfoproliferări policlonale, citopenii autoimune, și/sau patologie granulomatoasă</p> <p>AD. Infecții bacteriene severe; Susceptibilitate EBV. Mutație PIK3CD(GOF). PIK3CD GOF, pro-Bc scăzut. Deficiența PIK3R1(LOF) PIK3CD. Proc-Bc prezente, limf Bmemory ↓</p>	<p>CD19 deficiență Inf. recurente, posibil glomerulonefrite</p> <p>CD20 deficiență Infecții recurente, IgG ↓, IgM și IgA N/↓</p> <p>CD21 deficiență Infecții recurente, IgG ↓, Răspund anti Pc</p> <p>TRNT1 deficiență Anemie sideroplasică congenitală, surditate, dezvoltare întârziată. Limf B deficiență și hipogamaglobulinie</p> <p>NFKB1 deficiență AD Infecții sinopulmonare recurente, EBV proliferări, BPOC, autoimunitate, autoinflamații, IgG N/↓, limf B N/↓, Limf B memory ↓</p> <p>NFKB2 deficiență AD Infecții sinopulmonare recurente, alopeție, endocrinopatii (insuf adrenaală centrală). Limf B ↓</p> <p>IKAROS deficiență IKZF1 AD Infecții sinopulmonare recurente. Limf B N/↓, posibil în scădere cu vârsta</p> <p>ATP6AP1 deficiență XL Hepatopatie, leucopenie, hipogamaglobulinie</p>	<p>Reducerea severă a nivelului seric IgG și IgA cu nivel normal/↑ IgM și număr normal al limf B : Hiper IgM sindrom</p> <p>AID deficiență. AICDA. Infecții bacteriene, mărirea ggl limfatici și centrului germinal</p> <p>UNG deficiență. UNG. Mărirea ggl. Limfatici și centrului germinal.</p> <p>INO80. INO80. Infecții bacteriene severe.</p> <p>MSH6. MSH6. Istoric personal sau familial de cancer. Defecte variabile IgG, la unii IgM ↑, limf B memory ↓</p> <p>Linf B ↑ din cauza activării NF-κB constitutive</p> <p>CARD11 GOF. CARD11. AD. sindrom BENTA Splenomegalie Limfadenopatie, Răspuns slab la vaccinuri</p>
<p>Deficiența PTEN (LOF) PTEN. AD. Limfoproliferări. Autoimunitate</p> <p>CD81 deficiență Infecții recurente, posibil glomerulonefrite</p> <p>TAC1 deficiență TNFRSF13B AD sau AR. Expresie clinică variabilă</p> <p>BAFF receptor deficiență TNFRSF13C expresie clinică variabilă. IgG ↓ IgM ↓</p> <p>TWEAK deficiență (TNFSF12) AD infecții bacteriene, pneumonii, trombocitopenie, neutropenie. IgM ↓ IgA ↓, lipsa Ac antiPC</p> <p>Manosil-oligosaharid glucozidază deficiență (MOGS) GCS1 Infecții bacteriene sau virale, Maladii neurologice severe, cunoscut ca GDG-Iib.</p> <p>TTC37 deficiență Infecții recurente bacteriene și virale. Cădere anormală a părului: trichorexis nodosa. Răspuns prin Ac slab la PC</p> <p>IRF2BP2 deficiență. Infecții recurente, posibil boli autoimune și inflamatorii. Hipogamaglobulinie, IgA absent</p>			

AD: transmisie dominantă autosomală; AR: transmisie autosomală recesivă; Bc: celule B; BENTA: Celule B cu NF-κB și anergia celulelor T; CD: grup de diferențiere; CF: citometria în flux; BPOC: boala pulmonară obstructivă cronică; def: deficiență; EBV: virusul Epstein Barr; GOF: câștig de funcție; Hx: istoricul pacientului; Ig: imunoglobuline; Nl: normal; XL: transmisie X-link

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [28]

1. Este esențial să se mențină un nivel ridicat de suspiciune pentru IDP în cazul pacienților care prezintă infecții recurente, boli autoimune, malignități și combinații ale acestor afecțiuni (D).
2. Alte condiții care pot crește susceptibilitatea pentru infecții (alergii, hipertrofia adenoidă, fibroza chistică, diskinezia ciliară și anomalii de dezvoltare pulmonară, stilul de viață, expunerea pasivă (sau activă) la fumat, ș.a.) trebuie precăutate la pacienții cu IDP suspect. (D)
3. Este important să se confirme localizarea exactă a infecției și microorganismului cauzal, atunci când este posibil, la orice pacient cu IDP cunoscut sau suspectat. (F)
(sunt necesare date privind imagistica, biopsia și/sau cultura; aceste date sunt, de asemenea, importante pentru prescrierea corectă și pentru interpretarea răspunsului la terapie și ar putea indica necesitatea modificării managementului global la pacienții cu IDP cunoscut).
4. O anamneză familială detaliată, amplă (de exemplu, infecții recurente, absența infecțiilor la frați, decese precoce și IDP diagnosticat) trebuie obținute atunci când diagnosticul diferențial include o IDP. (D)
5. Este recomandată o abordare treptată pentru a evalua IDP suspectate. (D)
6. Evaluarea răspunsurilor imune specifice este esențială pentru diagnosticarea PIDD. (C)
7. IDP ar trebui să fie definite la nivel genetic dacă managementul acestora ar putea fi afectat. (F)
(stabilirea leziunii genetice precise responsabile pentru un fenotip imunodeficient este de dorit din următoarele motive: (1) diagnosticul, prognosticul și tratamentul fără echivoc; (2) consilierea genetică precisă și planificarea sarcinilor ulterioare; (3) definirea asociațiilor de genotipofenotipuri; și (4) identificarea candidaților pentru terapii specifice genelor.

C.2.2. Etiologia [10,13].

Caseta 2. Germenii infecțioși

Rezistența la infecțiile virale este păstrată, dar pacienții sunt sensibili la infecțiile enterovirale

Agenti infecțioși implicați: bacterii gram pozitive și gram negative:

-*Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*;

-*Hemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*;

Fungi și paraziți:

-*Giardia lamblia*;

-*Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptosporidium*.

Agenti oportuniști (*Pneumocystis carinii*), **micobacteriei atipice.**

C.2.3. Profilaxia secundară în IDP Agamaglobulinemia X-linkată [24].

Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP

- alimentația copilului sugar
 - ✓ naturală
 - ✓ cu amestecuri lactate adaptate
 - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice
 - ✓ diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului
 - ✓ restricția în alimentație a produselor cu grad de alergizare înalt
- principiile dietei hipoalergice
 - ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere și dezvoltare
 - ✓ eliminarea/limitarea alimentelor alergen-cauzale, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albini, pește și produse de mare, fructe, pomușoare și legume de culoare roșie și oranj: zmeură, căpșune, citrice, piersice, caise, roșii, morcov);
 - ✓ eliminarea completă a alergenilor alimentari încriminați
 - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice, diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului;
 - ✓ dieta hipoalergică trebuie să fie echilibrată, cu necesarul fiziologic de calorii, vitamine, micro-elemente în cantități optime pentru creștere, cu calități organoleptice plăcute.
 - ✓ respectarea regulilor de prelucrare termică a produselor alimentare (fierbere, înăbușire)
- dieta hipoalergică include
 - ✓ fructe de culoare deschisă (mere albe, verzi, prăsele verzi, cireșe galbene), măcriși

- ✓ legume (varza albă, verde, bostaneii, cartofi, ridiche albă)
- ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, smântână, brânză, unt)
- ✓ crupe (orez, hrișcă, arpacaș, ovăz, orz)
- ✓ carne de vită, porc degresată, iepure, curcan
- ✓ uleiuri vegetale, pâine de grâu de calitate a doua, zahar (fructoză)

Notă

- ✓ Pentru fiecare pacient interdicția alimentară poate fi temporară sau pe termen lung
- ✓ Constant se vor face încercări precaute de reintroducere a alimentelor în rația copilului, mai cu seamă a celor mai importante (carnea, legumele, lactatele)
- ✓ Se vor practica așa numitele diete rotatorii – revenirea la același produs alimentar după un interval de restricție – de obicei de 6 luni
- ✓ Reintroducerea unui nou produs alimentar se va face odată la 5-7 zile, măbind treptat cantitatea
- ✓ Pentru așa alergeni ca ou, pește, alune, nuci, mierea de albine, ciocolata, intervalul de restricție alimentară va fi 4-5 ani și mai mult în unele cazuri
- ✓ Alimentele noi vor fi incluse în regimul alimentar cu prudență numai în remisiune: absența simptomelor respiratorii, valorile PEF corespunzând zonei verde, lipsa erupțiilor cutanate și dereglărilor digestive
- ✓ La apariția unor reacții alergice la produse alimentare (prurit și senzație de arsură în gură, grețuri, vomă, diaree, erupții cutanate, prurit cutanat, edem Quincke, șoc anafilactic, acces de astmă) produsul suspect va fi interzis încă pe 6 luni, uneori pe toată viața, în caz de toleranță – se introduce alt aliment. Menținerea manifestărilor alergice mai mult de 2 săptămâni pe fundal de dietă hipoalergică presupune o sensibilizare polivalentă și impune un regim hipoalergic alimentar mai sever, revederea zilnicului alimentar și consultația alergologului. Unii copii pot prezenta reacții alergice individuale la produsele alimentare considerate hipoalergice (la orez sunt sensibili 10-30%, la produse din soia 5-7%)

Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [20]

Profilaxie de expoziție

- profilaxie programată – prevenirea infectării cu bacterii
- Ameliorarea rezistenței antiinfecțioase a copilului
- reducerea infectării în perioadele cu risc sezonier de îmbolnăvire
 - evitarea contactelor cu persoanele bolnave
 - evitarea aglomerațiilor de oameni, transportului obștesc
 - măsuri sanitaro-igienice: aerisirea încăperilor, folosirea lămpilor bactericide
 - regimul de “mască” pentru familie cu pacient bolnav IRA
 - vitaminoterapie (fructe, legume, polivitamine)

Caseta 5. Profilaxia specifică [20,29]

- contraindicate vaccinurile vii (BCG, poliomielita, rujeolă, rubeola, oreion, varicela)
- imunizare antigripală anual, vaccinurile virale atenuate sunt bine suportate, nu produc infecții clinice
- sunt indicate doar vaccinurile moarte (pertusis, difteria, tetanos, hepatita B, poliovaccinul atenuat)
- vaccinarea cu vaccin viu antipoliomielitic este contraindicată copilului bolnav și rudelor sau persoanelor apropiate din anturajul copilului, datorită riscului de dezvoltare a poliomielitei

C. 2.4. Screening-ul pacientului cu IDP [2,4,7, 20]

Caseta 6. Screening-ul primar în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza/biopsia vilozităților corionice) și/sau postnatală a rudelor de gr. I, la nou născuții cu antecedente familiale de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

Caseta 7. Screening-ul secundar [2,4,13,20] prevede evaluarea genetică al pacienților din grupul de risc cu: suspecți de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

C. 2.5. Conduita pacientului cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată [10,13,18,20]

Caseta 8. Pașii obligatorii în evaluarea IDP Agamaglobulinemia X-linkată

- Acuze, Istoricul bolii, Examenul obiectiv (caseta 9,10,11)
- Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP (C.2.5.4)
- Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității (C.2.5.5)

- Consult multidisciplinar
- Diagnosticul diferențial în IDP
- Criteriile de spitalizare, Tratamentul
- Sechele și complicații, Supravegherea în IDP
- Prognosticul evoluțiilor de IDP, Agamaglobulinemia X-linkată

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [28]

1. Vaccinurile vii nu trebuie administrate la pacienții cu imunitate specifică sever afectată. (C)
(Comitetul consultativ privind practicile de imunizare nu recomandă administrarea de vaccinuri ROR sau pentru varicelă la pacienții cărora li se administrează imunoglobulină, deoarece vaccinurile ar fi inactivate. După o singură doză IVIG de substituție (300-800 mg/kg), imunizarea ROR sau pentru varicelă ar trebui întârziată cu 8 luni. Intervalul trebuie extins la 11 luni după perfuzia cu doze mari (2 g / kg).
2. Vaccinurile inactivate sau subunitare pot fi administrate pacienților imunocompromiși. (C)

C.2.5. 1. Anamneza [13,18,22]

Caseta 9. Acuzele în IDP Agamaglobulinemia X-linkată

- Plângeri dictate de o varietate de manifestări clinice infecțioase și complicații poliorganice
- Febră prelungită, tuse persistent cu expectorații purulente, erupții cutanate, afte
- Inapetență, scaune moi, pierdere în greutate

C.2.5.2. Istoricul bolii [1, 5, 10,13,18,20]

Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnestice Agamaglobulinemiei X-linkată la pacient

- complicații postvaccinale (BCJ-ite diseminate, poliomielită paralică)
- infecții severe suportate cel puțin de 2 ori, cum ar fi meningitea, osteomielite, septicemie
- otite purulente, inflamația purulentă a sinusurilor - cel puțin 3-4 ori într-un an
- afte și leziuni cutanate fungice, dermatită atopică
- leziuni recurente purulente ale pielii, infecții bacteriene respiratorii recurente cu evoluție severă, cu tratament antibacterian îndelungat, diaree recurentă
- infecții oportuniste *Pneumocystis jirovecii/carinii*
- Infecții persistente, mai des decât se aștepta la vârsta pacientului
 - a) pentru copiii de vârstă preșcolară - de 9 ori sau mai mult,
 - b) pentru copiii de vârstă școlară - de 5-6 ori pe an și peste;
 - c) adolescenți - de 3-4 ori pe an.
- Starea sistemului limfoid, splină
- Prezența IDP în familie, copii decedați cu infecții poliorganice
- Antecedente hematologice: trombocitopenie, anemie, însoțită de sindrom hemoragic, sângerare din rană ombilical, melena, petesii pe piele și membranele mucoase, echimoze, hematurie, sângerări nazale persistente

C.2.5.3 Examenul obiectiv [10,13,18,20].

Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu Agamaglobulinemie X-linkată

- Semne generale: agitație, somnolență, sindrom febril, sindrom toxiinfecțios
- Semne de afectarea sistemului bronhopulmonar (bronșite, pneumonii, insuficiența respiratorie), ale organelor ORL (otite, sinusite), ale intestinului (enterite, colite), ale ochilor (conjunctivite), ale pielii (piodermii), ale ganglionilor limfatici (limfadenite);
- Se întâlnesc cazuri de poliradiculoneurite enterovirale și poliomielită postvaccinală;
- Hipoplazia amigdalelor palatine și ganglionilor limfatici periferici, retard statural, artrite
- La 20% din pacienți se dezvoltă infecțiile cu evoluție foarte severă și neutropenie

C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP [5, 10,18,20,24]

Caseta 12. Obligatorii

- **Hemoleucograma** - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie:
 - corpusculi *Howell Jolly* (formațiuni de 1-2 μm, rotunzi, roș-violet, câte 1-3 într-un eritrocit, component a nucleului); prezența granulelor în fagocite; limfocite cu citoplasmă bazofilă
- **Analiza biochimică a sângelui:**
 - proteina totală și fracțiile – reducerea γ-globulinelor evidențiază dereglarea sintezei de imunoglobuline; nivelului ionilor de calciu - caracterizează scăderea hipofuncție a glandei paratiroide (sindrom *DiGeorge*); trigliceridele - identifică hiperlipidemia (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*); feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă - reacții inflamatorii proteice în IDP; Creatinina; LDH
- **Saturația oxigenului**
- **Analiza generală a urinei**

Caseta 13. Recomandabile

- Determinarea cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE)
- Metoda *ELISA* pentru aprecierea infecției HIV
- Testarea funcției Ac „naturali” (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO)
- Proteina totală și fracțiile (electroforeza proteinelor)
- Examen bacteriologic din focarele de infecție
- Radiografia cutiei toracice
- ECG, Spirogrometria

C.2.5.5. Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității [4, 5,10,13,18,20, 24]

Caseta 14. Evaluarea imunității umorale

- **Teste cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE):** Permite evidențierea unei hip/agamaglobulinemii globale precum și a deficitului selectiv al unei clase de Ig. Tehnicile recomandate sunt: imunelectroforeza, electroforeza și imunofixarea, nefelometria.
- **Testarea anticorpilor (Ac) funcționali împotriva antigenelor (Ag) specifice** după vaccinare poate evidenția existența unui deficit imun umoral cu scăderea sau absența răspunsului organismului prin anticorpi la anumite tipuri de vaccinuri; nivelul normal al Ig serice nu poate exclude un deficit în ceea ce privește producția de Ac, de aceea ar trebui determinate subclasele de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) și răspunsul Ac la antigenele specifice după vaccinarea antidifterică, antitetanică, antipneumococică.
- **Testarea funcției Ac „naturali”** (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO) este absolut necesară în stabilirea diagnosticului de deficit imun umoral.

Caseta 15. Testele de hipersensibilitate tardivă constau în injectarea intradermică a anumitor antigene (*Candida*, *Tetanus toxoid*, *PPD*, *DNCB*) unui pacient sensibilizat anterior; un rezultat negativ ar putea ridica suspiciunea unui răspuns imun deficitar al T-lf. [10,18].

Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [10,13,18].

Panelul de Ac monoclonali prin metoda (IFCF) cuprinde: CD3, CD19, CD4, CD8, CD16/56, TCR alfa/beta, TCR gamma/delta, CD25, HLA-DR, CD38, CD69, CD40L.

- ✓ identificarea și cuantificarea citokinelor intracitoplasmatic (IL2, IL10, IfN gamma, TNF alpha) la nivelul lf.-T, determinându-se astfel cele 2 subseturi de lf.-Th: Th₁ și Th₂;
- ✓ determinarea lf.-T cu memorie (CD45RO+51 CD62L+), a lf.-T naive (CD45RA+) și a lf.-B cu memorie (CD27+).

Dereglarea întregului sistem imun are un caracter instabil: în unele etape predomină componenta „helper”, iar în altele - cea „supresoare”, impunându-se interpretarea în contextul clinic.

Caseta 17. Teste de citotoxicitate [10,18].

Citotoxicitatea mediată celular este evaluată *in vitro* prin metode care măsoară efectul citotoxic al celulelor efectoare asupra celulelor țintă. Există 3 mecanisme implicate în citotoxicitate:

- citotoxicitatea specifică;
- ADCC (specificitatea este dată de Ac care învelesc celula țintă). Subsetul de limfocite ADCC intervine în prima fază a unei infecții virale.
- citotoxicitatea nespecifică mediată de NK (celulele efectoare nespecifice, fără restricție MHC). Activitatea NK se corelează cu capacitatea organismului de a elimina celulele tumorale din organele bogate în NK. Deasemenea, LyNK intervine în primele ore ale infecției acute, dar și în faza inițială a rejetului acut, urmând ca în faza tardivă să intervină lf.-T citotoxice specifice CD8 +.
NK sunt de obicei definite prin intermediul unei combinații de markeri de suprafața celulară (CD): CD3-, CD16+, CD56+.
Compartimentul CTL de memorie în final are loc prin două mecanisme:
- citolitic: dependent de producția de granzime (A, B) și perforine
- non-citolitic: dependent de producția de citokine (IFN γ și TNF- α) care au capacitatea de a inhiba proliferarea agenților patogeni intracelulari

Caseta 18. Test de proliferare [10,18] - evaluarea imunocompetenței limfocitare antiinfecțioase la persoane cu suspiciune clinică de imunodeficiențe congenitale sau dobândite care afectează imunitatea mediată celular. Index de stimulare: Mitogeni: >5; Antigeni: >3

Aceste teste funcționale *in vitro* explorează:

a) răspunsul la Ag specifice = **reacția mixtă limfocitară (RML)** sau Ag specifice de tipul Tetanus, Difteria, Candida. Evaluarea fracției de proliferare, a indexului mitotic și a indexului ADN-ului, precum și a fazelor ciclului celular (G0, G1, S, G2, M) se determină prin IFCF.

b) răspunsul la Ag nespecifice = **testul de transformare blastică (TTL)** la Ag de tipul PHA, PWM, CON A; TTB constă în evaluarea răspunsului la Ag nespecifice (mitogeni sau Ag), care determină activarea lf.-T, diviziunea lor și transformarea în blaști (imunoblaști).

Aplicații: diagnosticul IDP, monitorizarea răspunsului imun, alergologie, boli autoimune.

Caseta 19. Imunitatea nonspecifică - fagocitoză [10,18].

Testul de fagocitoză și testul cu NBT - metodă clasică pentru *screening*-ul deficitelor funcționale ale neutrofilelor.

Bursttest – prin metoda CF evaluarea metabolismul oxidativ alterat al neutrofilelor

Fagotestul are ca scop investigarea activității fagocitare a monocitelor și granulocitelor din sângele periferic în diverse afecțiuni. Poate fi confirmat deficitul de expresie al CD11b/CD18 (molecule de adeziune) de pe suprafața neutrofilelor (în deficitului de adeziune leucocitară).

Caseta 20. Evaluarea sistemului complement [10,18] (alcătuit din proteine și glicoproteine plasmatică – 10% din proteinele serului uman): se cunosc 9 proteine, majoritatea beta-globuline (de la C1 până la C9) cu rol regulator ale **căii clasice** de activare a complementului.

Calea alternativă - funcționează continuu, care crește atunci când pe membranele celulare activatoare (bacteriene, parazitare, ale celulelor infectate viral) se depozitează factori ai complementului. Calea alternativă de activare a complementului (sau calea properdinei) implică acțiunea unor factori precum factorul B (omologul factorului C2 al căii clasice), factorul D și factorul P sau properdina, care intră în structura C3- convertazei adevărate a căii alterne a complementului.

A treia cale de activare a complementului (*MBL pathway*) recent descoperită. *MBL* este o proteină plasmatică de fază acută, fiind singura aptă să activeze complementul. Agenții patogeni capabili de a se lega de *MBL* sînt Salmonella, Neisseria, Candida albicans. Concentrația scăzută a *MBL* se asociază cu deficite de opsonizare ce se pot manifesta clinic prin diaree severă, hepatită cronică de tip B, infecția HIV și boli autoimune.

NB: Concentrația sau funcționalitatea scăzută a proteinei C1-INH asociată activării complementului este întâlnit în AEE. Determinarea titrului fracțiunii C4 este un test eficace de *screening* al AEE, deși unii autori au descris ocazional cazuri de AEE cu valori normale ale C4. Determinările de C1-INH trebuie efectuate în cazurile de suspiciune clinică a AEE.

Caseta 21. Alte teste [10,18]

- ✓ investigațiile agenților infecțioși incriminați: explorări bacteriologice, virusologice, fungice
- ✓ explorări biochimice: adenzindeaminaza (ADA), transcobalamina, purin- nucleozid-fosforilaza;
- ✓ testarea markerilor sistemului major de histocompatibilitate MHC-HLA clasa I și II;
- ✓ determinare a autoanticorpilor (anti IgA, anti ADN);
- ✓ alfa fetoproteina;
- ✓ explorări de genetică convențională (determinarea fragilității cromozomiale);
- ✓ explorări radiologice (timus, splină, tiroidă, paratiroidă);

Caseta 22. Tehnici analitice și de cercetare. Tehnici de citogenetică și biologie moleculară [4,10,12,13,16,18,24].

Diagnosticul genetic *screening* - tehnica de PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC Evidențierea anomaliilor genetice precum și mutațiile genelor specifice, pentru identificarea substratului molecular al diferitelor forme de IDP. Defectul genetic în *XLA* :

- gena patologică responsabilă de sinteza Bruton-tirozin-kinazei (BTK) este localizată în segmentul Xq21.3-22, porțiunea medie a brațului lung al cromozomului X
- locusul care determină sinteza BTK constă din 19 exoni
- sunt identificate peste 175 mutații și peste 56 de variante alelice cu localizarea pe gena BTK
- gena patologică este localizată pe cromozomul 6 în clasa III a sistemului de histocompatibilitate HLA
- deleția pe brațul lung al cromozomului 18, deleția genei C4A sau C2

Diagnosticul IDP este considerat confirmat, doar după confirmarea genetică

Caseta 23. Consult multidisciplinar [5,13]

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pneumolog • Otorinolaringolog • Gastroenterolog • Neurolog • Psihologul • Kinetoterapeutul | <ul style="list-style-type: none"> • Alergolog • Reumatolog • Nefrolog • Hematolog • Psihoterapeutul • Infecționistul |
|---|---|

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [28]

3. Posibilitatea unei IDP X-linkate ar trebui să fie luată în considerare, chiar și la pacienții de sex feminin, atunci când alte posibilități au fost excluse. (D)

4. Imagistica și funcția pulmonară trebuie monitorizate în mod regulat la pacienții cu antecedente sau care prezintă risc de pneumonie recurentă și/sau alte afecțiuni pulmonare cronice. (C)

(scanarea prin HRCT a toracelui este cel mai sensibil test screening pentru a stabili boala pulmonară de bază. Dacă nu a fost efectuată niciodată sau dacă a fost efectuată ultima dată în trecutul relativ îndepărtat, trebuie efectuată la momentul diagnosticării cu IDP. Scanările prin CT toracic ar trebui repetate în funcție de situația clinică a pacientului.)

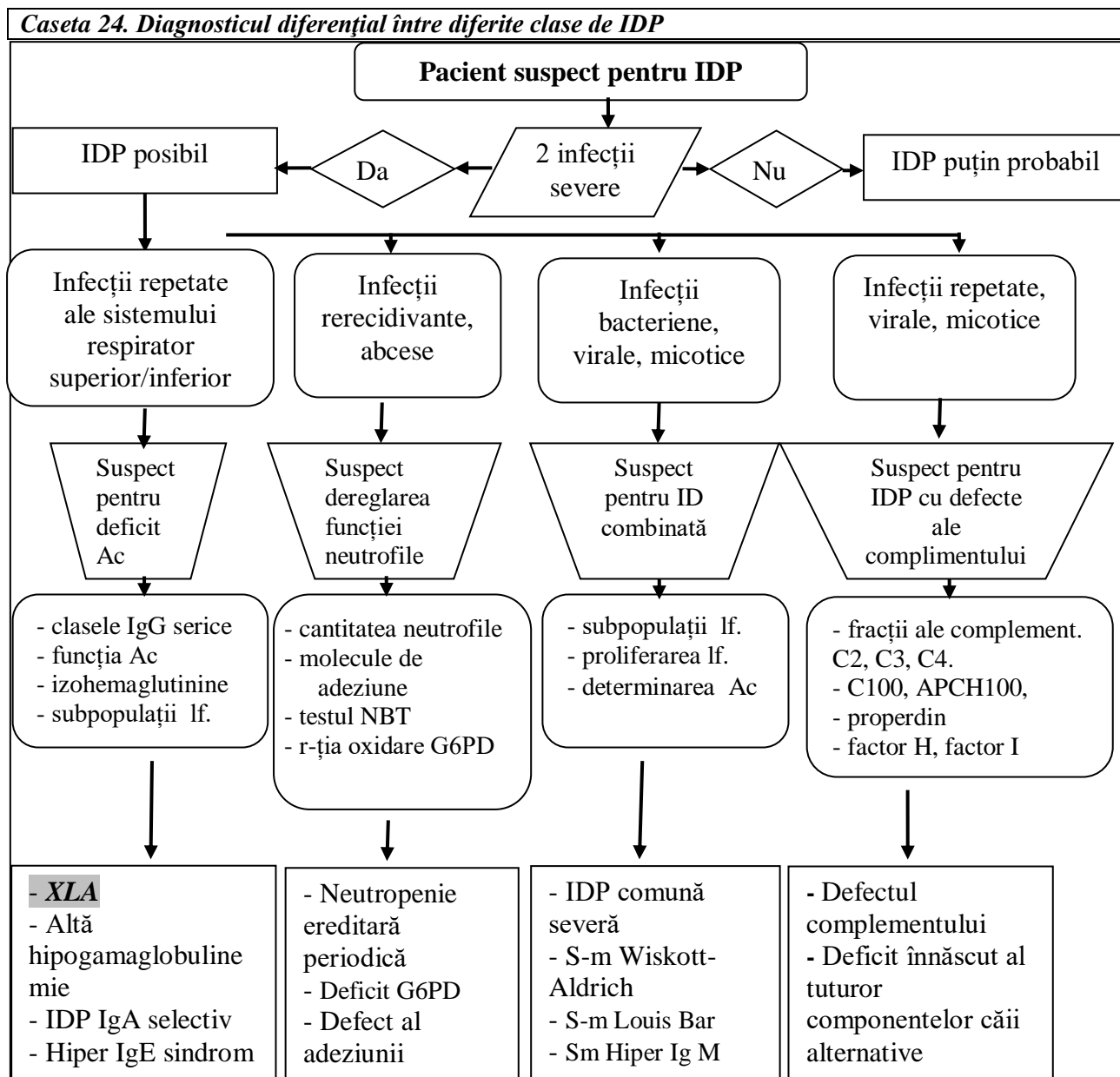
5. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)

6. Pacienților cu IDP suspectați sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)

7. O abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)

8. Pacienți cu concentrații foarte scăzute sau nedetectabile de imunoglobuline serice și foarte scăzute sau nedetectabile de limfocite B circulante cu număr și funcția normale ale celulelor T ar trebui să primească un diagnostic de agamaglobulinemie. (C)

C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [4, 8,13,16,18,20]:



Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP Agamaglobulinemia X-linkată cu alte cauze de hipogamaglobulinemie [4,5,8,18]:

- Induse de medicamente:** Preparate antimalarice; Carbamazepină; Captopril; Glucocorticoizi; Penicilamină; Fentoină; Sulfasalazină; Sărurile aurului.
- Sindroame genetice:** Ataxie-teleangioectazie; Forme autosomale ale SCID; Sindromul hipogamaglobulinemiei M; Deficitul transcobalaminei II cu hipogamaglobulinemie; Agamaglobulinemia X-linkată; Afecțiuni limfoproliferative X-lincate; SCID X-lincat; Dereglări metabolice; Anomalii cromozomiale; Sindromul 18q-cromozomei; Monosomia 22; Trisomia 8; Trisomia 21
- Boli infectioase:** HIV; Rubeolă congenitală; CMV-infecția congenitală; Infecția congenitală cu Toxoplasma gondi; Virus Epstein Barr.
- Boli oncologice:** Leucemie cronică; Imunodeficiență cu timom; Limfoma Nonhodjchin; Proliferarea B-celulară.
- Afecțiuni sistemice:** ID cauzată de hiperatabolismul imunoglobulinelor; ID cauzată de pierderea excesivă a imunoglobulinelor (nefroză, combustii severe, limfangiectazie, diaree severă). Deficit al lanțurilor grele ale imunoglobulinelor; Deficit de leambda-5; Deficit de IgA

C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [24]

Caseta 26. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată

- Semne generale de pericol
- Complicații toxice (encefalopatie toxico-infecțioasă, sindrom convulsiv, insuficiență respiratorie și cardiovasculară, hepatită toxică, nefrită toxică, ileus paralytic), malnutriție severă, semne de deshidratare
- Diagnosticul inițial în prezența simptomelor caracteristice IDP
- Tratament de substituție / în imunoglobuline, în absența acestora
- Exacerbare recurentă a bolilor inflamatorii ale sistemului respirator, piele, ale tractului respirator superior
- Răspuns neadecvat la tratament aplicat în condiții de ambulator sau agravarea stării generale pe fond de tratament
- Complicații autoimune, imunopatologice sau dezvoltarea cancerului în IDP.
- Familiile social-vulnerabile sau familiile necompliante

Caseta 27. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- SatO₂ nu se controlează, <92%
- Insuficiența respiratorie gradul II, III
- Creșterea frecvenței respiratorii și a contracțiilor cardiace, cu tabloul clinic evident al distress sindromului cu/sau fără creșterea PaCO₂
- Cianoză periferică și menținerea acesteia la respirația cu O₂ 40%
- PaO₂<60 mmHg și/sau PaCO₂>55 mmHg
- Reducerea pragului algic
- Dereglări de conștiință
- Toți copiii cu **IDP** Agamaglobulinemia X-linkată cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Sindrom hemoragic
- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, febră malignă

C.2.5.8. Tratamentul [6, 14, 18,20,21,28].

Caseta 28. Principiile managementul terapeutic în IDP Agamaglobulinemia X-linkată

- tratamentul de substituție se realizează cu imunoglobulină umană normală pentru administrare intravenoasă (IgG i/v) (cu conținut de IgG de cel puțin 95%)
- terapie de substituție se efectuează pe toată durata vieții (administrare intravenoasă sau subcutanată a imunoglobulinelor). Introducerea intravenoasă a imunoglobulinei "G" trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Imunoglobulinele subcutanate se administrează săptămânal, ca o alternativă la administrarea intravenoasă
- terapia de substituție la pacientul depistat primar (sau cu terapie neadecvată), sau după episoade severe de infecții, trebuie folosită în **regim de saturație**.
- trecerea la regim de imunoterapie profilactică de susținere, doar la nivelul IgG mai mare de 4-6 g/l și la inhibiția activității procesului infecțios
- terapia precoce cu imunoglobuline i/v previne infecțiile cronice, micșorează incidența infecțiilor acute și complicațiilor autoimune.
- tratamentul complicațiilor infecțioase - conform protocoalelor de tratament ale nosologiilor corespunzătoare. Tratamentul antibacterian profilactic se utilizează atunci când răspunsul insuficient la terapia optimă de substituție cu imunoglobuline este insuficient
- tratamentul patologiei autoimune și oncologice conform protocoalelor de tratament ale nosologiilor corespunzătoare
- transplantul de celule hemopoietice cu hiperimunoglobulinemie "M"
- tratamentul substituitiv cu derivați ai singelui se face, doar cu soluții (masă eritocitară, trombocitară) deleucocitate și iradiate și testate la infecția CMV, EBV.

Caseta 29. Schema imunoterapiei de substituție în IDP Agamaglobulinemia X-linkată [6,14,21,28].

Tratament cu IgG i/v în regim de saturație – prima și a doua terapie este de saturație - 1,5 g/kg greutate corporală pe lună i.v., 4-5 administrări la fiecare 5-7 zile până când concentrația vârstei normale IgG serică

Tratament de susținere, întreținere cu IgG – o dată în lună, în doze de 0,2-0,3g/kg/corp în 5-7 zile, timp de 4-6 săptămâni. Sau 1 dată-n în 3-4 săptămâni în doza 0,4-0,5g/kg.

Tratamentul cu imunoglobulină umană subcutanată administrarea se administrează la o doză medie de 0,1 g/kg o dată pe săptămână subcutanat

- Nivelul postransfuzional de IgG trebuie să constituie nu mai jos de 5g/l.
- În caz de îmbolnăvire a pacientului cu infecție enterovirală se administrează imunoglobuline în doze mari – 2g/kg 1 timp de 5-7 zile cu durata de 4 săptămâni.

Tabelul 2. Tratamentul substituitiv cu imunoglobulina umană intravenoasă [19].

Denumirea Comună Internațională	Forma farmaceutică	Doza, Concentrația
Immunoglobulinum Humanum	Sol. Inj. I/V	165 mg/ml
		10 ml n1
		10 ml n10
		10 ml n20
Immunoglobulinum Humanum	Sol. Perf. I/V	100 mg/ml
		20 ml n1
		50 ml n1
		100 ml n1
		200 ml n1

Caseta 30. Principii de tratament antiinfecțios: [14,28]

Majoritatea pacienților se depistează târziu, când ei manifestă semne clinice ale infecției cronice sau recidivante și li se indică terapie antibacteriană profilactică cu sulfometoxazol-trimetoprim ca monoterapie sau în asociere cu fluorchinolone sau claritromicină. Terapia antimicotică și antihistaminică - după indicații. Tratamentul infecțiilor bacteriene acute se efectuează cu antibiotice de spectru larg (combinarea cefalosporinelor cu aminoglicozide sau cu fluorchinolone, ajustate la sensibilitatea germenilor identificați).

Curele repetate de imunoglobuline i/v, asociate cu terapia antibacteriană, antivirală, antifungică adecvată au un efect benefic marcat prin faptul că contribuie la majorarea duratei de viață a pacienților, în lipsa infecțiilor cronice invalidizante.

În cazul patologiei cronice (otite, sinusite, bronșite) se permite inițierea antibioticoprofilaxiei în perioada rece a anului

Tratamentul infecțiilor gastro-intestinale, nefro-urinare, boli autoimune, malformațiilor cardio-vasculare, malformațiilor cavității bucale: tratament standart conform protocoalelor respective.

Regimurile pentru profilaxia infecțiilor respiratorii bacteriene: [14,28]

Antibiotic	Doze copii	Doze adulți
Amoxicilinum	10-20 mg/kg x 2 ori	500-1000 mg x 2 ori
Trimetoprim/sulfametoxazolium	5 mg/kg x 1-2 ori	160 mg x 1-2 ori
Azitromicinum	10 mg/kg săptăminal sau 5 mg/kg peste o zi	500 mg săptăminal sau 250 mg peste o zi
Claritromicinum	7,5 mg/kg x 1-2 ori	500 mg x 1-2 ori

Tratament antiinfecțios: [14,28]

amoxicilinum	80-100 UI/kg	7-21 zile;
cefuroximum	50-100 mg/kg	7-21 zile;
ceftriaxonum	50-100 mg/kg	7-21 zile;
ceftazidimum	50-100 mg/kg	7-21 zile;
cefprozilum	15-20mg/kg/zi	7-21 zile
gentamicinum	4 mg/kg/zi	7-14 zile
amicacinum	7,5-15 mg/kg	7-14 zile
metronidazolium	7,5 mg/kg/zi	7-14 zile

meropenemum	15-20 mg/kg x 3/zi	7-21 zile
Imipinemum	25 mg/kg x 4 ori/zi	7-21 zile
azitromicinum	10 mg/kg	7-30 zile
ciprofloxacinum	10 mg/kg	7-30 zile;
vancomycinum	40 mg/kg/zi	7-30 zile

Antibioticele se administrează i/v, durata curei de 2-3 săptămâni. În infecția atipică- macrolidele.

Tratamentul infecțiilor gastrointestinale (5-7 zile):

Nifuroxazidum (pînă la 2 ani) 200 mg x 2 ori/zi; (după 2 ani) 200 mg x 3 ori/zi; adulți 200 mg x 4 ori/zi

Regimuri pentru tratamentul antimicotic:

Azoli – fluconazol 6-12 mg/kg; voriconazolom* 6-12 mg/kg, 14-30 zile

Polienice – amfotericinum* 0,1-0,6 mg/kg, 7-21 zile

Micafunginum – 1-2 mg/kg, 7-30 zile

Capsfunginum – 50-70 mg/m², 7-30 zile

Regimuri pentru tratament antiviral:

Aciclovirum – 250 mg/m² x 3-4 ori/zi, 7- 14 zile;

Ganciclovirum* – 5 mg/kg/zi, 7-14 zile;

Pentru eradicarea *Pneumocistis jiroveci*: cotrimoxazolum – 5 mg/kg (după trimetoprim), 10-20 zile.

*Produse medicamentoase neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate în tratament de ghidurile internaționale.

Caseta 31. Tratament sindromal [14]

- **Kinetoterapia** - Pacienților cu XLA, care suferă de infecții bronhopulmonare, le este zilnic indicat masaj vibrațional și drenaj postural. În perioada acută necesită efectuarea bronhoscopiilor curative (3-5 la o internare). În sinusitele purulente se face lavaj cu soluții antiseptice sub presiune negativă. Efectul pozitiv în evoluția dereglărilor autoimune și neutropeniilor se realizează printr-o terapie adecvată de substituție. În cazul tratamentului ineficace al copiilor cu artrită reumatoidă sa recomandă nesteroidie antiinflamatoare.

- **În caz de neutropenie pronunțată** se administrează factori de creștere granulocitar G-CSF sau granulocitar-monocitar GM-CSF. G-CSF are indicații în neutropenia congenitală și neutropenia ciclică. În neutropenia congenitală doza de atac recomandată este de 5 mg/kg/zi, iar doza de întreținere se tonează astfel încât neutrofilele să fie menținute la un număr de 1-2x10⁹/L (în medie 6 mg/kg/zi, dar au fost raportate cazuri în care necesarul a fost peste 100 mg/ g/zi), administrarea fiind subcutanată în regim zilnic sau alternant, răspunsul terapeutic fiind obținut abia la 10 zile de la inițierea terapiei.

- În neutropenia ciclică o doză de 2-3 mg/kg/zi administrată zilnic sau alternant este suficientă în majoritatea cazurilor, iar riscul de evoluție spre leucemie nu a fost semnalat

C.2.5.9. Sechele și complicații [1,5,9,13,15]

Caseta 32. Complicațiile în IDP Agamaglobulinemia X-linkată

- Insuficiența respiratorie
- Pitorax
- Bronșectazii, abcese
- Infecții generalizate, septicemii
- Meningită, encefalită
- Maladii autoimune
- Maladii oncologice

C.2.5.10. Supravegherea în IDP [5, 14]

Caseta 33. Supravegherea în IDP Agamaglobulinemia X-linkată

Cerințele de tratament:

- Curele repetete de imunoglobuline i/v, asociate cu terapia antibacteriană adecvată au un efect benefic marcat prin faptul că contribuie la majorarea duratei de viață a pacienților, în lipsa infecțiilor cronice invalidizante.

- Atenuarea manifestărilor clinice (complicațiilor), susținerea nivelului pretransfuzional de IgG serică la pacienți, mai mare de 2-4g/l.

- Evaluarea analizei coprologice la *Campylobacter jejuni, coli* la pacienții cu XLA [3]

C.2.5.11. Prognosticul evoluțiilor de IDP, Agamaglobulinemia X-linkată [1,10,11]

Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată

Prognosticul este mai bun dacă începe tratamentul devreme, în mod ideal dacă imunoglobulina intravenoasă G (IgG i/v) este inițiată înainte ca persoana să aibă vârsta de 5 ani. Chiar și cu tratament, pacienții se pot aștepta la infecții pulmonare cronice, boală cutanată, boală inflamatorie intestinală (colită ulcerativă și boală Crohn) și complicații ale sistemului nervos central datorate infecției enterovirale. Sunt pacienți cu agamaglobulinemie legată de X (XLA) raportați în studii internaționale cu durata de viață peste 40 de ani.

Prognosticul general al XLA este bun atâta timp cât pacienții sunt diagnosticați și tratați precoce cu terapia gama globulină regulată intravenoasă înainte de apariția sechelelor de infecții recurente.

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [28]

1. După diagnosticarea PIDD, este important să se procedeze rapid cu terapia profilactică, terapia de substituție sau ambele. (C)
2. Diagnosticul și terapia precoce sunt cheia supraviețuirii și asigură o mai bună calitate a vieții pentru pacienții imunodeficienți. Întârzierile în reconstituirea imunologică pot duce la modificări ireversibile în organe sau la deces prin infecție severă. (C)
3. Terapia de substituție cu imunoglobulină este indicată pentru toate stările de imunodeficiență cu afectarea producerii de anticorpi. (B)
4. În asociere cu nivele scăzute de IgG, deficitul de IgA nu este o contraindicație pentru terapia cu IgG. (C)
5. Pacienții care primesc tratament cu IgG trebuie să monitorizeze periodic valorile IgG, analiza generală a sângelui și examenul biochimic al sângelui. (D)
(Frecvența monitorizării depinde de vârstă (se recomandă o monitorizare mai frecventă la copiii în vârstă de creștere) și considerentele clinice ale fiecărui pacient. Minim la fiecare 6-12 luni este standard. Monitorizarea suplimentară poate fi indicată pe baza complicațiilor specifice fiecărui pacient.)
6. Plasarea unui cateter venos central exclusiv în scopul administrării IV IgG ar trebui descurajată. (F)
9. Agamaglobulinemia necesită utilizarea agresivă de antimicrobiene, substituirea cu IgG, și atenție deosebită la starea pulmonară. (C)
10. Meningoencefalita enterovirală la pacienții cu agamaglobulinemie trebuie tratată cu doze mari de IVIG cu anticorpi măsurabili la virusul infectant. (C)
7. Profilaxie antimicrobiană pe termen scurt sau lung trebuie luată în considerare pentru pacienții cu imunodeficiență. (C)
(pacienții cu deficiență sau disfuncție severă a celulelor T ar putea necesita profilaxie pentru pneumonia Pneumocystis jirovecii, precum și unele infecții virale, cum ar fi virusul herpes zoosterian sau sincițial respirator (RSV) sau infecțiile fungice.
8. Procedurile chirurgicale întreprinse cu scopul reducerii infecțiilor trebuie abordate cu prudență la pacienții cu IDP cunoscuți sau suspecți. (F)
9. Transplantul pulmonar trebuie luat în considerare la pacienții cu agamaglobulinemie și boala pulmonară cronică cu pericol pentru viață. (C)
10. Terapia definitivă recomandată pentru IDP celulare sau combinate este transplantul de celule stem hematopoietice. (B)
11. Pentru transfuzii la pacienții cu IDP celular sau combinat se utilizează numai produse de sânge CMV negativ, iradiate, deleucocitate. (C)

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1 Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secții de terapie, pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți</p>
<p>Personal: 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant</p>	<p>Personal: 1. medic de familie 2. pediatru 3. internist 4. medic imagist 5. medic funcționalist 6. asistente medicale</p>	<p>Personal: 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționalist 3. medici consultanți: neurolog, nefrolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog, ftiziopneumolog, chirurg, fizioterapeut, kinetoterapeut 4. asistente medicale</p>
<p>Aparate, utilaj 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. electrocardiograf</p>	<p>Aparate, utilaj 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. spirograf, ECgraf 5. USgraf 6. secția imagistică 7. cabinet de fizioterapie</p>	<p>Aparate, utilaj 1. stetoscop, puls-oximetru 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică 4. secția imagistică, de recuperare 5. secția de diagnostic funcțional (ECOgraf, electrocardiograf)</p>
<p>Medicamente: 1. Imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum) 3. Macrolide (azitromicinum, claritromicinum) 4. cefalosporine (cefuroxim, cefixim, cefprozilum) 4. fluorchinolone (ciprofloxacinum) 5. bronhodilatatoare (salbutamol) 6. Expectorante (ambroxol) 7. Antipiretice (ibuprofen, paracetamol)</p>	<p>Medicamente: 1. imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum) 3. macrolide (azitromicinum) 4. cefalosporine (cefuroxim, cefixim, cefprozilum) 5. fluorchinolone (ciprofloxacinum) 6. glicopeptide (vancomicinum) 7. bronhodilatatoare (salbutamol), expectorante (ambroxol) 8. antipiretice (ibuprofen, paracetamol).</p>	<p>Medicamente 1. imunoglobuline umane intra/venoase pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum) 3. macrolide (azitromicinum) 4. cefalosporine (cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefprozilum, cefixim) 5. fluorchinolone (ciprofloxacinum) 6. glicopeptide (vancomicinum) 7. bronhodilatatoare (salbutamol), expectorante (ambroxol) 8. antipiretice (ibuprofen, paracetamol), oxigenoterapie</p>

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacienților cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP Agamaglobulinemia X-linkată, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Agamaglobulinemia X-linkată (în %)	Numărul de copii cu diagnosticul de IDP Agamaglobulinemia X-linkată, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Agamaglobulinemia X-linkată în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Agamaglobulinemia X-linkată, bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP Agamaglobulinemia X-linkată la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată, care au beneficiat de tratament medicamentos optim la domiciliu și tratament de recuperare de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor PCN IDP Agamaglobulinemia X-linkată la copil pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul pacienților cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată, cărora li s-a administrat tratament medicamentos la domiciliu și de recuperare (balneo-sanatorial) de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor PCN IDP Agamaglobulinemia X-linkată în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Agamaglobulinemia X-linkată tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile al IDP Agamaglobulinemia X-linkată la pacienți	4.1. Proportia pacienților decedați prin al IDP Agamaglobulinemia X-linkată (în %)	Numărul de pacienți decedați prin IDP Agamaglobulinemia X-linkată în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de al IDP Agamaglobulinemia X-linkată de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proportia pacienților decedați prin al IDP Agamaglobulinemia X-linkată la domiciliu (în %)	Numărul de pacienți decedați prin IDP Agamaglobulinemia X-linkată la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total pacienți decedați prin al IDP Agamaglobulinemia X-linkată în ultimele 12 luni x 100

ANEXE

Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [10,20,24]

Indicii leucogramei la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
Leucocite (109/l)	8,4±0,38	9,1±0,38	8,4±0,38	7,6±0,44
Neutrofile segmentate (%)	29,5±1,04	33,7±1,11	42,5±0,93	53,7±2,03
Neutrofile segmentate (abs)	2,86±0,185	3,03±0,128	3,56±0,171	4,04±0,234
Neutrofile nesegmentate (%)	3,1±0,44	3,2±0,31	2,1±0,23	2,2±0,29
Neutrofile nesegmentate (abs)	0,31±0,047	0,29±0,033	0,18±0,024	0,17±0,024
Celule plasmaticice (%)	0,21±0,099	0,18±0,086	0,18±0,075	0,20±0,111
Celule plasmaticice (abs)	0,02±0,009	0,02±0,009	0,02±0,007	0,02±0,009
Eozinofile (%)	2,2±0,33	2,2±0,31	2,3±0,20	2,1±0,29
Eozinofile (abs)	0,21±0,036	0,20±0,028	0,20±0,021	0,16±0,022
Bazofile (%)	0,21±0,099	0,23±0,094	0,36±0,094	0,27±0,122
Bazofile (abs)	0,02±0,009	0,02±0,009	0,03±0,008	0,02±0,009
Limfocite (%)	56,9±0,70	51,6±1,21	45,4±0,99	34,8±1,81
Limfocite (abs)	5,49±0,275	4,72±0,261	3,79±0,181	2,68±0,233
Monocite (%)	7,9±0,55	8,9±0,56	7,1±0,55	6,7±0,61
Monocite (abs)	0,76±0,061	0,80±0,052	0,62±0,058	0,51±0,057

Conținutul de imunoglobuline la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
IgG (g/l)	4,2±0,17	9,5±0,39	7,8±0,28	9,3±0,49
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,05
IgA (g/l)	0,32±0,012	0,87±0,036	0,91±0,027	1,11±0,029
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,03
IgM (g/l)	0,63±0,017	0,86±0,023	0,83±0,020	0,99±0,027
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03
IgE (norma pînă la 100 IU/ml)	41,9±1,74	55,3±1,24	81,3±3,18	88,3±3,19
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,02	1,0±0,04	1,0±0,04
IgE (norma pînă la 14 IU/ml)	7,2±0,59	9,1±0,45	9,5±0,40	9,9±0,50
ID (u/c)	1,0±0,08	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,05

Caracteristica celulelor fagocitare la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
NBT-test (u/c)	0,09±0,005	0,11±0,007	0,12±0,005	0,14±0,05
ID (u/c)	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,04	1,0±0,04
Numărul fagocitar (%)	69,9±1,26	72,7±1,10	75,2±0,80	76,3±0,95
ID (u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,01	1,0±0,01
Indicele fagocitar (u/c)	3,0±0,15	3,5±0,14	4,0±0,07	4,4±0,19
ID (u/c)	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,02	1,0±0,04

Caracteristica limfocitelor la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
CD3 (%)	48,7±1,17	56,4±1,2	57,6±0,96	63,1±1,03
ID (u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02
CD3 (abs)	2,7±0,14	2,6±0,16	2,2±0,11	1,7±0,15
ID (u/c)	1,0±0,05	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,09
CD4 (%)	37,2±0,96	40,4±0,90	42,6±0,94	46,5±1,50
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,03
CD4 (abs)	1,0±0,06	1,1±0,08	0,9±0,04	0,8±0,08
ID (u/c)	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,05	1,0±0,10
CD8 (%)	16,2±0,43	16,9±0,50	17,2±0,37	18,7±0,54
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03

CD8	(abs)	0,4±0,02	0,4±0,03	0,4±0,02	0,3±0,03
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,05	1,0±0,10
CD4/CD8	(u/c)	2,3±0,09	2,4±0,09	2,5±0,07	2,5±0,011
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,05
CD19	(%)	16,2±0,46	15,2±0,39	14,4±0,62	13,7±0,77
ID	(u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,04	1,0±0,06
CD19	(abs)	0,9±0,05	0,7±0,04	0,5±0,03	0,4±0,04
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,06	1,0±0,10
CD16	(%)	15,1±0,70	14,2±0,71	13,1±0,53	11,9±1,05
ID	(u/c)	1,0±0,05	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,09
CD16	(abs)	0,8±0,06	0,7±0,04	0,5±0,03	0,3±0,03
ID	(u/c)	1,0±0,07	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,11
Lim - (CD3+CD19+CD16)	(%)	19,9±1,34	16,0±1,27	14,9±1,10	11,2±1,08
Lim - (CD3+CD19+CD16)	(u/c)	1,0±0,07	1,0±0,08	1,0±0,07	1,0±0,10

Indicii testului de transformare blastică a limfocitelor la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
TTBL cu PHA	(%)	64,9±0,86	70,2±0,76	74,3±0,73	78,5±0,76
ID	(u/c)	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01
TTBL cu tuberculina	(%)	4,2±0,21	4,6±0,80	4,4±0,13	3,9±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,05	1,0±0,05	1,0±0,02	1,0±0,04
TTBL cu stafilococc	(%)	0,8±0,09	1,2±0,09	1,4±0,11	1,4±0,16
ID	(u/c)	1,0±0,12	1,0±0,08	1,0±0,08	1,0±0,11
TTBL cu streptococc	(%)	0,6±0,09	0,6±0,06	0,8±0,06	1,2±0,14
ID	(u/c)	1,0±0,17	1,0±0,09	1,0±0,07	1,0±0,11
TTBL cu pneumococc	(%)	0,2±0,04	0,2±0,04	0,3±0,04	0,4±0,05
ID	(u/c)	1,0±0,20	1,0±0,16	1,0±0,13	1,0±0,10

Caracteristica complementului la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
TC	(u/c)	47,0±1,02	49,1±1,00	58,2±0,96	63,1±1,19
ID	(u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02
C3	(g/l)	0,5±0,03	0,6±0,04	0,7±0,04	0,9±0,05
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,06
C4	(g/l)	0,25±0,016	0,31±0,014	0,36±0,010	0,42±0,013
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,03	1,0±0,03

Caracteristica indicilor imunității umorale la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
CIC	(u/c)	21,9±1,02	34,2±1,89	49,0±1,47	60,5±2,09
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,06	1,0±0,03	1,0±0,03
Test Paul-Bunnell	(ln titrului)	2,9±0,18	2,6±0,11	2,4±0,12	2,5±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,04	1,0±0,05	1,0±0,07
Anticorpul antiMBT	(u.d.o.)	3,3±0,13	2,5±0,11	2,9±0,09	2,4±0,14
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,06

Caracteristica citokinelor la copii conform vârstei (M±m)

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
IFN-γ	(pg/ml)	25,5±5,07	28,1±4,96	30,5±5,23	32,7±7,05
ID	(u/c)	1,0±0,20	1,0±0,18	1,0±0,17	1,0±0,22
TNF-α	(pg/ml)	0,6±0,11	0,6±0,13	0,8±0,13	1,0±0,25
ID	(u/c)	1,0±0,19	1,0±0,21	1,0±0,17	1,0±0,26
IL-2	(pg/ml)	3,0±0,54	3,1±0,46	3,3±0,36	3,9±0,32
ID	(u/c)	1,0±0,18	1,0±0,15	1,0±0,11	1,0±0,08
IL-4	(pg/ml)	6,5±0,56	6,8±0,83	6,7±1,03	7,1±1,75
ID	(u/c)	1,0±0,09	1,0±0,12	1,0±0,15	1,0±0,25

Anexa 2. Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți) [20,24]

Acest ghid include informația despre simptomele precoce de Imunodeficiențele primare (IDP), asistența medicală și tratamentul pacienților cu IDP (la domiciliu). Este destinat părinților, pacienților sau persoanelor care asigură îngrijirea pacientului cu IDP.

1. Unde găsim informații despre imunodeficiențele primare?

Accesul la informații folosind pe Google cuvintele cheie „*imunodeficiente primare*” sau „*primary immunodeficiencies*”, permite accesarea *site*-uri sau articole în română, engleză, rusă.

2. Informații greșite?

Nu există informații eronate, dar în cazul imunodeficiențelor primare sunt multe confuzii. Uneori se confundă imunodeficiența primară cu SIDA. Mulți consideră IDP o boală contagioasă.

2. Ce sunt imunodeficiențele primare?

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de boli, care apar atunci când unele componente ale sistemului imunitar (anumite celule și proteine) nu funcționează corespunzător. Până în prezent au fost descrise peste 200 de tipuri de IDP, recunoscute de OMS. Caracteristica comună a IDP este deficitul de imunoglobuline, care provoacă infecții ce pot evolua de la forme relativ ușoare până la forme foarte grave. IDP pot afecta pe oricine, indiferent de sex, rasă sau vârstă. De regulă sunt identificate în copilărie, dar și unele forme – la adulți.

3. Imunodeficiențele primare se referă și la “SIDA”?

Răspunsul este „NU”. Imunodeficiențele primare sau congenitale sunt cauzate de defecte ereditare sau genetice ale sistemului imunitar. Imunodeficiențele primare nu au niciun fel de legătură cu imunodeficiențele secundare sau dobândite, care se referă la diferite maladii, datorate unor cauze patologice ce interfera direct sau indirect cu funcția imunitară. Din categoria imunodeficiențelor secundare fac parte afecțiuni precum SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite), cauzat de infecția cu HIV și imunodeficiențele induse de medicamente, de neoplazii, de dezechilibre hormonale sau de deficiența unor micronutrienți (fier, zinc, seleniu, etc.).

4. Imunodeficiențele primare sunt contagioase?

Răspunsul este categoric “NU”. IDP nu sunt contagioase. Nu poți să „iei” sau să „dai” IDP altor persoane. IDP sunt afecțiuni înnascute, iar copiii pot moșteni această afecțiune de la părinții lor. În acest sens, pacienții cu IDP pot cere efectuarea unui test genetic înainte de a avea un copil.

Site-uri de interes

1. Asociația Română a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare. <http://arpid.ro/>
2. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies. <http://www.ipopi.org/>
3. Jeffrey Modell Foundation. <http://www.info4pi.org/> - internet references

DIAGNOSTICARE

Din punct de vedere clinic, IDP se caracterizează printr-un tablou polimorf, atât ca manifestări, cât și ca debut. Debutul bolii poate avea loc din primele luni de viață, dar și în pubertate sau la vârsta de adult. Chiar dacă manifestările clinice sunt variate (boli autoimune, hipersensibilizare, boli maligne), tabloul clinic este dominat de infecțiile respiratorii și gastrointestinale recurente și/sau cu evoluție severă. În cazul infecțiilor recurente sau persistente, care nu răspund la antibioterapie, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței unei imunodeficiențe primare sau secundare. Diagnosticarea corectă este esențială. Se estimează, că 70-80% din pacienți rămân nediagnosticsați, deoarece medicii de familie și pediatrii nu recunosc această afecțiune. La adulții cu IDP situația devine complicată, fiind diagnosticsați tardiv în momentul apariției unor complicații severe. Toți membrii unei familii în care există un caz de IDP trebuie investigați în acest sens.

Existența semnelor clinice de suspiciune privind IDP (≥ 4 otite/an; ≥ 2 sinuzite/an; ≥ 2 pneumonii/an; ≥ 2 infecții severe, inclusiv septicemii; ≥ 2 luni de antibioterapie orală cu efect minim; antibioterapie intravenoasă; infecții cutanate sau abcese recurente de organ; afte bucale; falimentul creșterii; istoric familial pozitiv) trebuie să fie realizate investigații imunologice. Confirmarea diagnosticului de IDP se face pe baza explorărilor imunologice (determinarea nivelurilor de imunoglobuline totale: IgG, IgA, IgM; a celor specifice față de un anumit agent patogen; de complement C3, C4, CH50; analiza subclaselor de IgG; imunofenotipare limfocitară; teste de proliferare; explorarea funcției fagocitare), citogenetice și de biologie moleculară.

3. ANUNTUL DIAGNOSTICULUI

În primul moment, existența unui diagnostic cert reprezintă o ușurare. A avea un diagnostic înseamnă foarte mult pentru pacient și familia lui. Pacientul sau familia trebuie să conștientizeze că este vorba despre o boală rară, că tratamentul cu imunoglobuline trebuie făcut toată viața cu o frecvență lunară, că singura speranță este terapia genică sau transplantul medular. Modul de viață a pacientului și familiei se schimbă, situația se va accepta.

4. TRATAMENTE SI TERAPII

Tratamentul de bază pentru IDP constă în administrarea de imunoglobuline, care se efectuează intravenos (I.V.), fiind necesară spitalizarea de zi lunar. Terapia de substituție cu imunoglobuline ar trebui să fie unii personalizat și nu ar trebui restricționat de constrângeri financiare, infrastructurale. Unii pacienții pot opta și pentru administrarea subcutanată, cu ajutorul pompei de perfuzie la domiciliu. Riscurile administrării subcutane sunt mult mai mici decât la administrarea I.V. Conform ghidurilor medicale actuale, ajustarea dozelor de imunoglobuline se face și în funcție de complicațiile bolii, nu doar în funcție de masa corporală, astfel unii pacienți necesită doze mari de imunoglobuline pentru a controla simptomatologia.

Transplantul medular sau transplantul cu celule stem hematopoietice actualmente nu este disponibil în Republica Moldova. Reconstructia imuna prin transplant medular, dacă se efectuează în primele 3 luni de viață are o rată de succes de 96%. Un alt tip de tratament care a fost încercat în ultimii douăzeci de ani la nivel mondial este terapia genică. Dacă nu este posibilă efectuarea transplantului medular, singura opțiune de tratament rămâne substituția cu imunoglobuline. Imunoglobulinele trebuie administrate doar sugărilor mai mari de trei luni și/sau care au avut deja infecții.

5. ACCES LA EDUCATIE

Unii copii ce suferă de IDP pot avea performanțe școlare sau acces la o educație normală, cu condiția ca necesitățile individuale ale acestora să fie îndeplinite. Copiii cu IDP sunt mai susceptibili la absenteism decât alți copii din cauza infecțiilor și a vizitelor programate la spital pentru analize și tratament, ei se pot simți rău în zilele de administrare a terapiei de substituție cu imunoglobuline. În cele mai multe cazuri, boala reprezintă o provocare, iar copiii cu IDP au performanțe școlare deosebite. La grădiniță și școala generală copiii cu IDP se integrează bine în colectivitate. O perioadă dificilă este cea a adolescenței, a tranziției de la copil la adult, când boala începe să devină un factor de stres.

6. INTEGRARE IN SOCIETATE SI MUNCA

Pacienții cu IDP au o viață normală, probleme lor fiind cele de sănătate, susceptibilitatea la infecții cu diferită localizare și complicațiile autoimune. Substituția cu imunoglobuline, igiena riguroasă și evitarea contactului cu infecții reduce riscul de îmbolnăvire. Pacienții se integrează bine în societate, pot fi activi. Însă, boala este un factor de stres cronic, prin acutizări și remisiuni. Anturajul ar trebui să înțeleagă că IDP este o boală cronică. Cele mai multe infecții respiratorii apar în perioada rece, când riscul de îmbolnăvire crește. Dermatita atopica și astmul bronșic sunt agravate de frig.

7. CONTINUITATEA INGRIJIRII

O perioadă dificilă în viață este tranziția de la copil la adult, când patologia diversă, care caracterizează IDP, se suplimentează cu modificări hormonale specifice adolescenței. În copilărie boala nu este constientizată de copil. Părinții coordonează activitatea copilului și supraveghează efectuarea tratamentului și respectarea condițiilor de igienă, programul de vaccinare, prezența focarelor de infecție sau epidemii, se consultă cu medicul imunolog. În perioada adolescenței percepția asupra vieții se schimbă, iar copilul devenind adolescent dorește să aibă un control asupra vieții lui. Adolescentul cu IDP știe că nu are voie să facă multe lucruri pe care prietenii lui le fac, trebuie să evite spațiile aglomerate, locurile unde se fumează, să aibă o bună igienă personală, alimentară, nu are voie la piscină etc. În multe situații, adolescentul se autoizolează. Acesta este momentul în care pacientul cu IDP are nevoie de consilieri psihologică și de sprijinul și afecțiunea colegilor și a tuturor celor apropiați lui.

Anexa 3. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacientul cu IDP

Pacient _____ m ; f . **Anul nașterii** _____

No	Indici	Data	Data
1.	Debut precoce de afecțiuni infecțioase cu ev. trenantă		
2.	Rude de sex masculin (suspecți pentru IDP) pe linia mamei		
3.	Infecții (bacteriene, virale, micotice și parazitare)		
4.	Infecții cu durată crescută, evoluție severă, complicații		
5.	Erupții cutanate (eczeme, candidoză)		
6.	Ulcerații ale mucoasei bucale		
7.	Deficitul de creștere		
8.	Diaree cronică		
9.	Manifestări autoimune		
10.	Absența ganglionilor și a amigdalelor		
11.	Proteina totală și fracțiile (electroforeza)		
12.	Analiza generală a sângelui		
13.	Teste imunologice umorale (IgG, IgA, IgM, IgE)		
14.	Evidențierea celulelor pre-B		
15.	Evidențierea unor infecții posibile (culturi).		
16.	Teste imunologice celulare		
17.	Ac specifici la vaccinare		
18.	Radiografia sinusurilor paranazale		
19.	Radiografia toracică		
20.	Complicații bronhopulmonare la examenul radiologic (da/nu)		

Anexa 4. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național IDP

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSPEvaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul de înregistrare a pacientului din “Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; Agamaglobulinemia X-linkată = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea pneumoniei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pulsoximetria	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza bacteriologică a sputei	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: sputocultura negativă = 0; sputocultura pozitivă = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Examinarea imunologică umorală	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul radiologic al cutiei toracice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Locul de efectuare a primului examen radiologic al cutiei toracice	Ambulator = 0; la spital = 1; nu se cunoaște = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicul de familie	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antibacterian până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antibacterian inițiat după estimarea factorilor de risc și conform debutului pneumoniei	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

	În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea antibioticelor la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului cu antibiotice: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de pneumonie = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența pneumoniei = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Alessandro Plebani, et all. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agamaglobulinemia: an Italian multicenter study. Italy. *Clinical Immunology (IF 3.77)* 10/2002; 104(3):221-30
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
3. Ariganello P, Angelino G, Scarselli A, Salfa I, Della Corte M, De Matteis A, et al. Relapsing *Campylobacter jejuni* Systemic Infections in a Child with X-Linked Agamaglobulinemia. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:735108
4. Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, et al.. IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1): 129–143
5. Behniafard N, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Pourjabbar S, Sabouni F, Rezaei N. Autoimmunity in X-linked agamaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol.* Feb 2012;8(2):155-9..
6. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1-7.
7. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:48–54.
8. Brosens LA, Tytgat KM, Morsink FH, et al. Multiple colorectal neoplasms in X-linked agamaglobulinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jan 2008;6(1):115-9
9. Bukley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004;5:225-233.
10. Cerempei L, Petru Stratulat, Sergiu Ghinda. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
11. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: A review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J.* 2008; 49:28-36
12. Conley ME, Famer DM, Dobbs AK, et al. A minimally hypomorphic mutation in Btk resulting in reduced B cell numbers but no clinical disease. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:39-44
13. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agamaglobulinemia. *J. Pediatr.* 2002;141:566-571.
14. Cunningham-Rundles C. Lung disease, antibodies and other unresolved issues in immune globulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009;157(Suppl 1):12–16. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03952.x.
15. Davey PT, Tan CJ, Gardiner K. The use of infliximab in X-linked agamaglobulinaemia associated enteropathy. *Ann R Coll Surg Engl.* Jul 2014;96(5):e5-6.

16. Eun-Kyeong Jo, et al. Characterization of mutations, including a Novel Regulatory Defect in the First Intron, in Bruton's Tyrosine Kinase Gene from Seven Korean X-Linked Agammaglobulinemia families. *J Immunol* 2001; 167:4038-4045
17. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-WP-Newsletter-April-2017>
18. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
19. <http://amed.md/ro/clasificator>
20. Helen Chapel I, Johan Prevot , et al. Primary immune deficiencies – principles of care. The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. *Frontiers in Immunology*. 2014. VOL. 5. 627-2
21. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: More than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(Suppl 2):2–5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04387.x.
22. Lee KH, Shyur SD, Chu SH, Huang LH, Kao YH, Lei WT, et al. Clinical manifestations and BTK gene defect in 4 unrelated Taiwanese families with Bruton's disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Sep 2011;29(3):260-5
23. Okocha IU, Hanson CG, Chinen J, Shearer WT. Decline of antibodies in XLA infant: When to start IVIG. *Allergy*. 2011;66:434–435. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02481.x.
24. S.Șciuca, O.Turcu, L.Neamțu. Esențialul în imunologia copilului, Chisinau, 2009, 400p
25. Șciuca S. Imunitatea copilului și imunodeficiențele primare la copii. Conferința în cadrul Proiectului Academiei de Științe a Moldovei. 2017. *Arta Medica*. Nr. 4 (65), p.66
26. Sinițina L., Fuior I., Contributii în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie*, 2006, vol 1, p. 40-45
27. <https://www.omim.org> - Online Mendelian Inheritance in Man, updated 13 November 2014
28. Francisco A. Bonilla, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *J Allergy clin. Immune*. 2015. V.136, nr. 5, 136:1186-205
29. Centers for Disease Control and Prevention *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th Edition August 2017