



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

---



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

# **IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE**

**Protocol clinic național**

**PCN-336**

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii  
Moldova din nr.2 din 23.02.2022**  
**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova 260 din 18.03.2022  
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiențele primare”**

## Cuprins

<b>SUMARUL RECOMANDĂRILOR</b> .....	3
<b>Abrevierile folosite în document</b> .....	3
<b>PREFAȚĂ</b> .....	5
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	5
A.1. Diagnosticul.....	5
A.2. Codurile bolii.....	5
A.3. Utilizatorii: .....	6
A.4. Scopurile protocolului.....	6
A.5. Data elaborării protocolului.....	6
A.6. Data revizuirii .....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului: .....	7
A.8. Definițiile folosite în document .....	7
A.9. Informația epidemiologică .....	8
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	9
B.1. Nivelul de asistență medicală primară .....	9
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (Centrul Ambulator de FC și alte maladii rare).....	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secțiile de pediatrie și medicină internă) 11	
<b>C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ</b> .....	12
C.1.1. Algoritm de diagnostic al imunodeficiențelor primare .....	12
C.1.2. Algoritm de diagnostic diferențial al imunodeficiențelor .....	12
C.1.3. Algoritm de diagnostic pentru detecția imunodeficienței umorale .....	14
C.1.4. Algoritm de diagnostic pentru defecte celulare sau combinate .....	15
C.1.5. Deficiențe ale celulelor fagocitare .....	16
C.1.6. Deficiențe ale sistemului complement .....	17
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b> .....	18
C.2.1. Clasificarea IDP .....	18
C.2.2. Factori de risc:.....	18
C.2.3. Conduita pacientului cu IDP.....	18
C.2.4. Complicațiile IDP.....	44
C.2.5. Considerații speciale.....	44
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	45
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	45
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată .....	45
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	46
Anexa 1 Ghid pentru pacienți și familia lor .....	48
Anexa 2 Vaccinarea pacienților cu imunodeficiențe primare .....	52

Anexa 3 Standardele de referință ale indicilor statusului imun la copii și adulții aparent sănătoși de diverse vârste.....	54
Anexa 4 Standarde de referință ale TREC (la 10 <sup>5</sup> celule de leucocite) la copii de diferite vârste.....	56
Anexa 5 Standarde de referință ale KREC (la 10 <sup>5</sup> celule de leucocite).....	56
Anexa 6 Nivelul citokinelor sangvine ale persoanelor aparent sănătoase .....	56
Anexa 7 FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN „IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE”.....	57
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>59</b>

## SUMARUL RECOMAND[RILOR

• Imunodeficiențele primare (IDP) – reprezintă un grup heterogen de dereglări, a căror cauză sunt mutațiile genelor specifice cu defecte ale unui sau câtorva componente ale sistemului imun.

• Semne sugestive pentru IDP sunt: istoric familial de IDP, eșecul creșterii, infecții frecvente (cel puțin șase infecții respiratorii pe an/ patru infecții otice pe an/ două episoade de sepsis, meningita, osteomielite pe viața, etc) cauzate de microorganisme neobisnuite, cu localizare si/sau evoluție neobisnuită, necesitatea de antibioticoterapie parenterală de durată, evoluția atipică a maladiilor hematologice sau autoimune, episoade de diaree prelungită.

• Screening-ul general al imunitatii va include: hemoleucograma, concentrația serică de IgM, IgG, IgA, IgE totale; imunofenotiparea cu valoarea relativă și absolută a limfocitelor T și B și populațiilor lor.

Examinările ulterioare se vor efectua în dependența de forma suspectă a imunodeficienței primare.

• Tratamentul va fi în funcție de forma nozologică a bolii, având ca scop atingerea nivelului adecvat al markerilor statutului imun și al imunoglobulinelor. Substituția cu imunoglobuline intravenos sau subcutanat va fi indicată pentru toate formele cu defect major de producere a anticorpilor (gradul B de recomandare). Terapia definitivă a IDP celulare sau combinate va fi transplantul de celule stem hematopoietice (gradul B de recomandare).

• La toți copiii cu IDP se va indica antibioticoprofilaxie în prezența sindromului febril cu o durată mai mult de 24 ore și până la intervenții chirurgicale (gradul C de recomandare).

• Se va evita administrarea vaccinurilor vii la pacienți cu imunodeficiențe primare (gradul C de recomandare).

## Abrevierile folosite în document

AAGAM	Agammaglobulinemie autosomal recesivă ( <i>Autosomal recessive agammaglobulinemia</i> )
AD	Moștenire autosomal dominantă ( <i>Autosomal dominant inheritance</i> )
ADA	Adenozin deaminaza ( <i>Adenosine deaminase</i> )
AH50	Calea alternativă de activare a complementului, hemoliză 50% ( <i>Alternative pathway complement hemolysis 50%</i> )
ALPS	Sindrom limfoproliferativ autoimun ( <i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i> )
Anti-PPS	Anticorpi anti-pneumococcus ( <i>Anti-pneumococcus antibody</i> )
AR	Moștenire autosomal recesivă ( <i>Autosomal recessive inheritance</i> )
AT	Ataxie-telangiectazie ( <i>Ataxia-telangiectasia</i> )
BTK	Tirozin-kinaza Bruton ( <i>Bruton tyrosine kinase</i> )
CGD	Boala granulomatoasă cronică ( <i>Chronic granulomatous disease</i> )
CD40L	CD40 ligand ( <i>Ligand CD40</i> )
CH50	Complementul hemolitic total ( <i>Classical pathway complement hemolysis 50%</i> )

CHARGE	Colobom, anomalie cardiacă, atrezie de coane, retard, malformații genitale și ale urechii ( <i>Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies</i> )
CHH	Hipoplazie păr-cartilaj ( <i>Cartilage-hair hypoplasia</i> )
CHS	Sindrom Chediak-Higashi ( <i>Chediak-Higashi syndrome</i> )
CID	Imunodeficiență combinată ( <i>Combined immunodeficiency</i> )
CMCC	Candidoză mucocutanată cronică ( <i>Chronic mucocutaneous candidiasis</i> )
CMV	Virus citomegalic ( <i>Cytomegalovirus</i> )
PCR	Reacție de polimerizare în lanț ( <i>Polymerase chain reaction</i> )
CVID	Imunodeficiența comună variabilă ( <i>Common variable immunodeficiency</i> )
DGS	Sindrom DiGeorge ( <i>DiGeorge syndrome</i> )
DITRA	Deficiența antagonistului receptorului IL-36 ( <i>Deficiency of IL-36 receptor antagonist</i> )
FHL	Limfohistiocitoza hemofagocitară familială ( <i>Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis</i> )
FMF	Febra mediteraneană familială ( <i>Familial Mediterranean fever</i> )
G-CSF	Factor de stimulare a coloniilor granulocitare ( <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> )
GVHD	Boala grefă contra gazdei ( <i>Graft-versus-host disease</i> )
HiB	Haemophilus influenzae serotip B
HIDS	Sindrom de hiper-IgD ( <i>Hyper-IgD syndrome</i> )
HIES	Sindrom de hiper-IgE ( <i>Hyper-IgE syndrome</i> )
HIM	Sindrom de hiper-IgM ( <i>Hyper-IgM syndrome</i> )
HLH	Limfohistiocitoza hemofagocitară ( <i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i> )
HSE	Encefalită prin virus herpes simplex ( <i>Herpes simplex encephalitis</i> )
HSV	Virus Herpes Simplex ( <i>Herpes simplex virus</i> )
IDP	Imunodeficiență primară ( <i>Primary immunodeficiency</i> )
IPEX	Imunodeficiență, poliendocrinopatie, enteropatie X-linkată ( <i>Immunodeficiency, polyendocrinopathy and Enteropathy X-linked</i> )
IRAK	Kinaza asociată receptorului IL-1 ( <i>IL-1 receptor-associated serine/threonine kinase</i> )
Ig i.v.	Imunoglobulină pentru administrare intravenoasă
Ig s.c.	Imunoglobulină pentru administrare subcutanată
KREC	Cercurile de excizie a limfocitelor B-naive ( <i>Kappa-deleting element recombination circle</i> )
LAD	Deficit de adeziune leucocitară ( <i>Leukocyte adhesion deficiency</i> )
MHC	Complexul major de histocompatibilitate ( <i>Major Histocompatibility Complex</i> )
MSMD	Susceptibilitate genetică la boli micobacteriene ( <i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i> )
MyD88	Gena răspunsului primar al diferențierii mieloide (88) ( <i>Myeloid differentiation primary response gene 88</i> )
NBS	Sindromul ruperilor cromozomiale ( <i>Nijmegen Breakage Syndrome</i> )
NEMO	Modulator esențial al factorului nuclear kB ( <i>Nuclear factor kB essential modulator</i> )
NF-κB	Factorul nuclear kB ( <i>Nuclear factor kB</i> )
NK	Killer natural ( <i>Natural killer</i> )
PPJ	Pneumonie prin <i>Pneumocystis jirovecii</i> ( <i>Pneumonia Pneumocystis jirovecii</i> )
PFAPA	Febra periodică cu stomatită aftoasă, faringită și adenită ( <i>Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis</i> )
RAG	Gena activatoare a recombinării ( <i>Recombination-activating gene</i> )

SAD	Deficit specific de anticorpi ( <i>Specific antibody deficiency</i> )
SAP	Proteina asociată SLAM ( <i>SLAM-associated protein</i> )
SLAM	Molecula de semnalizare a activării limfocitare ( <i>signaling lymphocytic activation molecule</i> )
SCID	Imunodeficiență severă combinată ( <i>Severe combined immunodeficiency</i> )
SIGAD	Deficit selectiv de IgA ( <i>Selective IgA deficiency</i> )
SHM	Hipermutații somatice ( <i>Somatic hypermutations</i> )
TLR	Receptorul Toll-like ( <i>Toll-like receptor</i> )
TRAPS	Sindrom periodic asociat receptorului TNF ( <i>TNF receptor-associated periodic syndrome</i> )
TREC	Cercurile de excizie a limfocitelor T-naive ( <i>T-cell receptor excision circle</i> )
WAS	Sindrom Wiskott-Aldrich ( <i>Wiskott-Aldrich syndrome</i> )
WHIM	Papiloame, hipogamaglobulinemie, imunodeficiență, mielokatexie ( <i>Warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis</i> )
XLA	Agamaglobulinemie X-linkată ( <i>X-linked agammaglobulinemia</i> )
XSCID	Imunodeficiență combinată severă X-linkată ( <i>X-linked severe combined immunodeficiency</i> )

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Departamentului Pediatrie, Laboratorului de alergologie și imunologie clinică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMPS Institutul Oncologic.

Protocolul Clinic Național (PCN) este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind imunodeficiențele primare, cu elucidarea particularităților regionale de diagnostic și tratament al imunodeficiențelor la diverse etape de acordare a asistenței medicale. Acest protocol va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale. La recomandarea MS, pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Imunodeficiență primară

#### Exemple de diagnostice clinice:

Imunodeficiență primară, sindromul DiGeorge, cu afectare cardiacă (tetrada Fallot), hipoplazia timusului, hipocalcemie

### A.2. Codurile bolii (CIM 10)

#### D80. Imunodeficiențe cu predominarea anomaliilor de anticorpi

D80.0 Hipogamaglobulinemia ereditară AR/Agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton)

D80.2 Deficit selectiv de imunoglobulina A

D80.3 Deficit selectiv de subclase ale imunoglobulinelor G

D80.9 Imunodeficiența cu predominarea anomaliilor de anticorpi, fără precizare

#### D81. Deficiențe combinate sau celulare

D81.0 SCID cu disgenezie reticulară

D81.1 SCID cu număr mic de celule B și T

D81.2 SCID cu număr mic sau normal de celule B

D81.9 Imunodeficiență combinată, nespecificată

## **D82. Deficit imun asociat altor anomalii majore:**

D82.0 Sindromul Wiskott-Aldrich

D82.1 Sindromul DiGeorge (sindromul de deleție a 22q11)

## **D83. Imunodeficiența comună variabilă**

### **Altele:**

D70.33 Sindromul Chediak Higashi

D71 Boala granulomatoasă cronică

D84 Defect de adeziune leucocitară

D84.1 Deficiența inhibitorului esterazei C1

D84.1 Deficiența componentelor sistemului de complement (C1, C2, C3, C4 etc.)

G11.3 Ataxie-telangiectazie

## **A.3. Utilizatorii:**

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulator (pediatri, interniști, ORL, infecționiști etc.);
- Laboratorul de alergologie și imunologie clinică al USMF „Nicolae Testemițanu”;
- secțiile de pediatrie și medicină internă din spitalele raionale și municipale;
- secțiile specializate din IMSP IMȘIC;
- Laboratorul științific de genetică moleculară umană al IMSP IMȘIC;
- laboratoarele clinico-diagnostice și biochimice;
- farmaciile CMF și ale spitalelor.

**Notă:** Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști, în caz de necesitate.

## **A.4. Scopurile protocolului:**

- Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu suspecție de imunodeficiență primare.
- Ameliorarea calității tratamentului la pacienții cu imunodeficiență primare.
- Sporirea vigilenței medicilor asupra imunodeficiențelor primare (IDP).
- Elaborarea unui concept unic de diagnostic și tratament al pacienților cu IDP pentru instituțiile medicale din Moldova/medici de diferite specialități.
- Elaborarea algoritmilor de diagnostic al diferitor forme nosologice de IDP.

## **A5. Data elaborării protocolului: 2018**

## **A.6. Data revizuirii: 2022 Data următorii revizuirii: 2027**

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

Numele	Funcția
Lucia Andrieș	dr. hab. șt.med., prof.univ., șef Laboratorul de alergologie și imunologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ninel Revenco	dr. hab. șt.med., prof.univ., Director Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
Doina Barbă	dr. șt.med., conf., univ., Departamentul Medicină internă , USMF „ Nicolae Testemițanu”
Ecaterina Stasii	dr. hab. șt.med., prof.univ., Departamentul pediatrie, USMF „ Nicolae Testemițanu”
Oxana Turcu	dr. șt.med., conf., univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Dolapciu	dr. șt.med., asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Veronica Leurdă	medic rezident, Medicina de laborator, anulIV, USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Lista persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Olga Iarmaliuc	Doctorand IMSP Institutul Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”
Olga Gaidarji	Rezident Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă – semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ.,președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

#### A.8. Definițiile folosite în document [2,3,4,9]

**Sistemul imun** este reprezentat de organe (timus, măduvă osoasă, amigdale, splină, ganglionii limfatici, formațiunile limfoide asociate structurilor organismului), celule (limfocite T și B, celule NK, K, macrofage, celule dendritice) și molecule (imunoglobuline, citokine, complement) cu funcție de menținere a integrității structurale și funcționale a organismului de agresiune străină cu dezvoltarea reacției specifice, prin care să denatureze, elimine acești antigeni.

**Răspunsul imun înăscut** este genetic determinat, antigen-nespecific, fără intensificare la pătrunderea repetată a antigenului, asigurat de anticorpii naturali, sistemul complementului, proteina C-reactivă, lizozim, interferoni, citokine, PMN, care prezintă prima linie de apărare a organismului.

**Răspunsul imun dobândit** include totalitatea reacțiilor sistemului imun direcționate spre eliminarea agentului patogen, realizat de limfocitele T și B; are caracter concret și specific la un anumit antigen, formează memoria imunologică, se intensifică la contactul repetat cu antigenul respectiv.

**Imunodeficiențele** reprezintă un grup heterogen de patologii, când una sau mai multe componente ale sistemului imun prezintă disfuncții morfologice sau funcționale.

**Imunodeficiențele primare** (congenitale) reprezintă un grup heterogen de dereglări, a căror cauză sunt mutațiile genelor specifice cu defecte ale unui sau câtorva componente ale sistemului imun.

**Imunodeficiențele combinate** sunt un grup heterogen de afecțiuni genetic determinate, care se caracterizează printr-o combinație dintre deficitul limfocitelor T și B.

**Deficiențele predominante de anticorpi (imunodeficiențe umorale)** constituie un grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defect de producere a anticorpilor (poate fi atât cantitativ, cât și calitativ).

**Sindroamele bine definite cu imunodeficiență** – cele care cuprind atât caracteristicile unor imunodeficiențe primare, cât și dismorfisme și disfuncții organice specifice.

**Defectele congenitale ale numărului și funcției fagocitelor** reprezintă un grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defect al numărului și funcției fagocitelor.

**Defecte ale imunității înăscute** – un grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defecte ale imunității înăscute (mutații în genele  $\gamma$ -interferon, receptori Toll-like, celule NK etc.).

**Bolile autoinflamatorii** – un grup de maladii genetic determinate, în care are loc activarea aberantă, antigen-independentă a sistemului imun.

**Deficiențele sistemului complement** – un grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defecte ale sistemului complement.

**Fenocopii ale IDP** – mutație somatică dobândită sau un proces autoimun, care rezultă într-un fenotip ce mimează o IDP (are tablou clinico-paraclinic similar).

### **A.9. Informația epidemiologică [3, 5, 8,20,21]**

Actualmente sunt descrise peste 300 de sindroame de imunodeficiență. Deși incidența fiecărei IDP în parte este mică, sumar ele au o pondere impunătoare în structura morbidității. Prevalența IDP este estimată la 1:2000-5000 în diferite țări, fiind dependentă de patologia specifică. De exemplu, deficitul selectiv de IgA se întâlnește cu o rată de 1:500-1:700, pe când alte forme nosologice de IDP sunt înregistrate la 1:10.000 – 1:1.000.000 din populație. Formele severe de IDP, de obicei, se manifestă în perioada neonatală sau de sugar, cu o perioadă scurtă asimptomatică după naștere (de ex., SCID). Recunoașterea precoce a IDP severe este critică, pentru că succesul tratamentului depinde de diagnosticul timpuriu.

IDP se pot manifesta și la vârste mai avansate, unele dintre ele fiind mai frecvent întâlnite la adult (CVID).

În ciuda progreselor majore din ultimii 20 de ani în domeniul recunoașterii moleculare a IDP, mulți pacienți rămân nediagnosticați sau sunt diagnosticați tardiv, ceea ce are efecte negative asupra morbidității și mortalității.

Date despre IDP în Moldova nu sunt disponibile din cauza absenței Registrului Național de înregistrare a imunodeficiențelor primare.



**B. PARTEA GENERALĂ****B.1. Nivelul de asistență medicală primară**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Recunoașterea semnelor clinice precoce de IDP	Recunoașterea semnelor clinice precoce de IDP va permite stabilirea diagnosticului precoce cu individualizarea tratamentului și prevenirea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprecierea factorilor de risc (casetele 1,2);</li> <li>• Colectarea anamnezei (casetele 2,3);</li> <li>• Examenul fizic (tabelul 1, casetele 2, 4);</li> <li>• Investigații paraclinice pentru diagnosticul IDP și pentru supravegherea evoluției bolii (casetele 15,16,30);</li> <li>• Estimarea indicațiilor pentru consultația specialiștilor din Centrul de FC și alte maladii rare.</li> </ul>
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea tacticii de tratament	Eliberarea biletului de trimitere (formular 027/e) și organizarea consultației specialiștilor din Centrul ambulator de FC și alte maladii rare pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă consultul multidisciplinar (ORL, infecționist, alergolog, reumatolog, pulmonolog, neurolog etc.) al pacienților cu IDP depistată sau suspectată;</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (casete 24, 25).</li> </ul>
<b>2. Tratamentul</b>		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază, cu scopul evitării complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);</li> <li>• Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;</li> <li>• Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex: spălarea pe mâini, igiena orală);</li> <li>• Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre IDP.</li> </ul>
2.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul simptomatic cu scop de ameliorare a semnelor clinice, prevenirea infecțiilor, complicațiilor din partea organelor interne și/sau tratamentul lor precoce.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul infecțiilor intercurrente (virale, bacteriene, fungice)</li> </ul>
<b>3. Supravegherea</b>		
3.1. Supravegherea permanentă a pacientului confirmat cu IDP	Tratamentul permanent va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor de afectare a organelor interne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea respectării tratamentului prescris de specialiști (casete 26);</li> <li>• Profilaxia complicațiilor infecțioase (casete 29, tabelul 7).</li> </ul>
<b>4. Recuperarea</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor.</li> </ul>

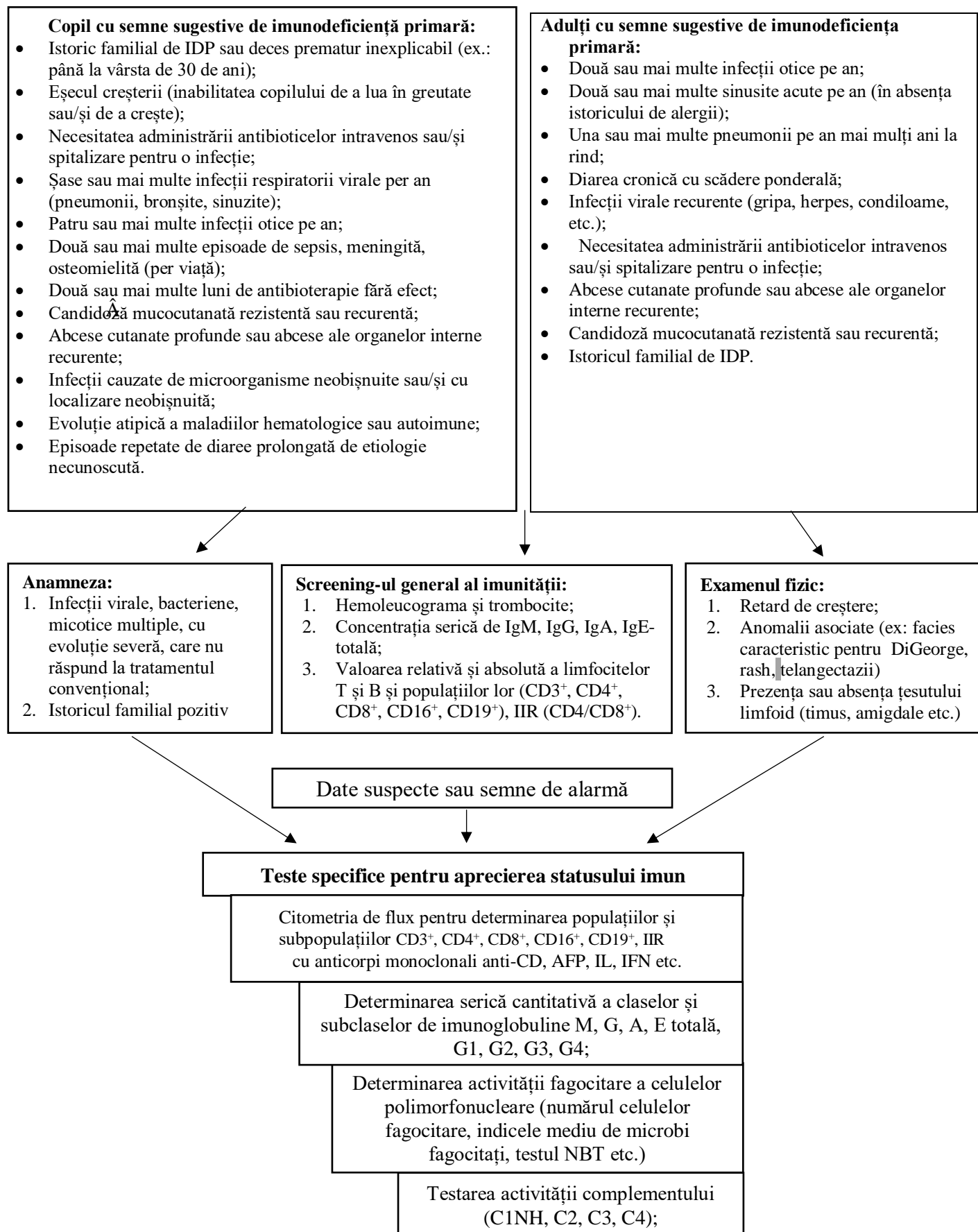
<b>B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (Centrul Ambulator de FC și alte maladii rare)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Diagnosticul și confirmarea IDP	Elaborarea programelor diagnostice în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive a formelor nozologice la copii și adulți	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprecierea factorilor de risc (casetele 1, 2);</li> <li>• Anamneza (casetele 2,3);</li> <li>• Examenul fizic (tabelul 1, casetele 2, 4);</li> <li>• Investigații paraclinice (casetele 15,16,17,18,19,20,21,22, algoritmul C1.1).</li> </ul>
1.2. Luarea deciziei pentru tactica curativă (ambulator, staționar)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor pentru consultul specialiștilor conform particularităților clinico-evolutive a formelor nozologice (caseta 30)</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare în secție de profil sau SATI (casetele 24,25).</li> </ul>
<b>2. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază cu scopul prevenirii dezvoltării complicațiilor infecțioase și/sau oncologice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);</li> <li>• Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;</li> <li>• Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală);</li> <li>• Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre IDP.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos	Simptomatic cu scopul ameliorării semnelor clinice, calității vieții, prevenirii complicațiilor infecțioase și/sau oncologice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament simptomatic conform formei nozologice identificate (tabelele 4,5,6, casetele 23,24).</li> </ul>
<b>3. Supravegherea</b>		
3.1. Supravegherea curentă Asistența ambulatorie programată a pacienților cu IDP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succesul tratamentului depinde de o evaluare complexă a pacientului</li> <li>• Evaluarea integrală trebuie efectuată pentru toți pacienții primar diagnosticați cu IDP, iar ulterior se repetă la necesitate sau anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecvența vizitelor programate la Centrul Ambulator de FC și alte maladii rare (caseta 30)</li> <li>• Evaluare clinică-explorativă la vizitele programate (caseta 30)</li> </ul>
3.2. Bilanțul anual al pacienților cu IDP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea integrală va fi realizată anual pentru evaluarea stării generale a pacienților confirmați cu IDP, tratamentului efectuat și evidențierea complicațiilor apărute</li> </ul>	<p><i>Frecvența vizitelor anuale la Centrul Ambulator de FC și alte maladii rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilanțul anual pentru toți pacienții (caseta 30)</li> </ul> <p><i>Specialiștii implicați:</i></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicul coordonator al Centrului Ambulator de FC și alte maladii rare;</li> <li>• Medici specialiști cu competente în IDP ai echipei multidisciplinare a Centrului Ambulator de FC și alte maladii rare;</li> <li>• Alți specialiști, la necesitate (casetă 30).</li> </ul>
--	--	--

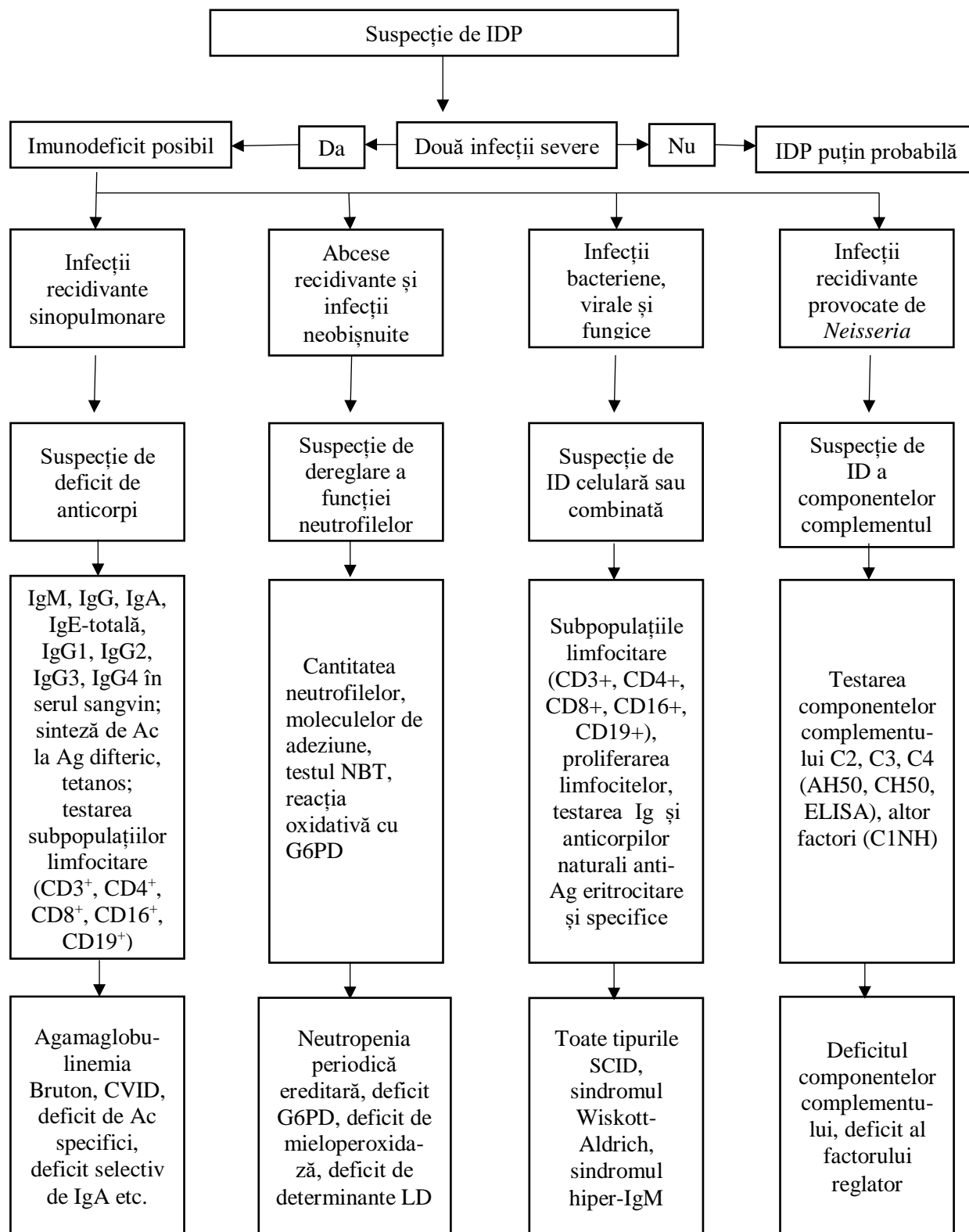
<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secțiunile de pediatrie și medicină internă)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea</b>	Copii care nu pot fi gestionați în condiții de ambulator pentru prevenirea agrăvării bolii	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secțiunile pediatrie, medicină internă și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare (casetă 24, 25)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Diagnosticul și confirmarea IDP	Diagnosticul precoce și tratamentul de bază din start poate controla evoluția bolii și micșora incidența complicațiilor bacteriene, virale, fungice, parazitare. Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile din partea organelor interne.	<b>Investigații obligatorii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprecierea factorilor de risc (casetele 1,2);</li> <li>• Anamneza (casetele 2, 3);</li> <li>• Examenul fizic (tabelul 1, casetele 2,4);</li> <li>• Investigații pentru evaluarea funcției imune (casete 15, 17, 18, 20, 21,22);</li> <li>• Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: pulmonolog, ORL, alergolog, reumatolog, neurolog etc.</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențiat (Algoritmul C.1.2., Tabelul 3).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos	Scopul tratamentului este controlul afecțiunii și prevenirea complicațiilor infecțioase și/sau oncologice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament de suport: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tratament antibacterian, antiviral, antifungic, antiparazitar conform sensibilității;</li> <li>✓ De substituție (casetă 27, tabelul 6);</li> </ul> </li> <li>• Tratament specific etiopatogenetic (tabelul 4,5).</li> </ul>
3.2. Tratamentul nemedicamentos		Tratamentul nonfarmacologic (casetă 29).
<b>4. Externarea</b>		Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul confirmat detaliat;</li> <li>• Rezultatele investigațiilor efectuate;</li> <li>• Recomandările pentru medicul de familie;</li> <li>• Recomandările explicite pentru pacient.</li> </ul>

## C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

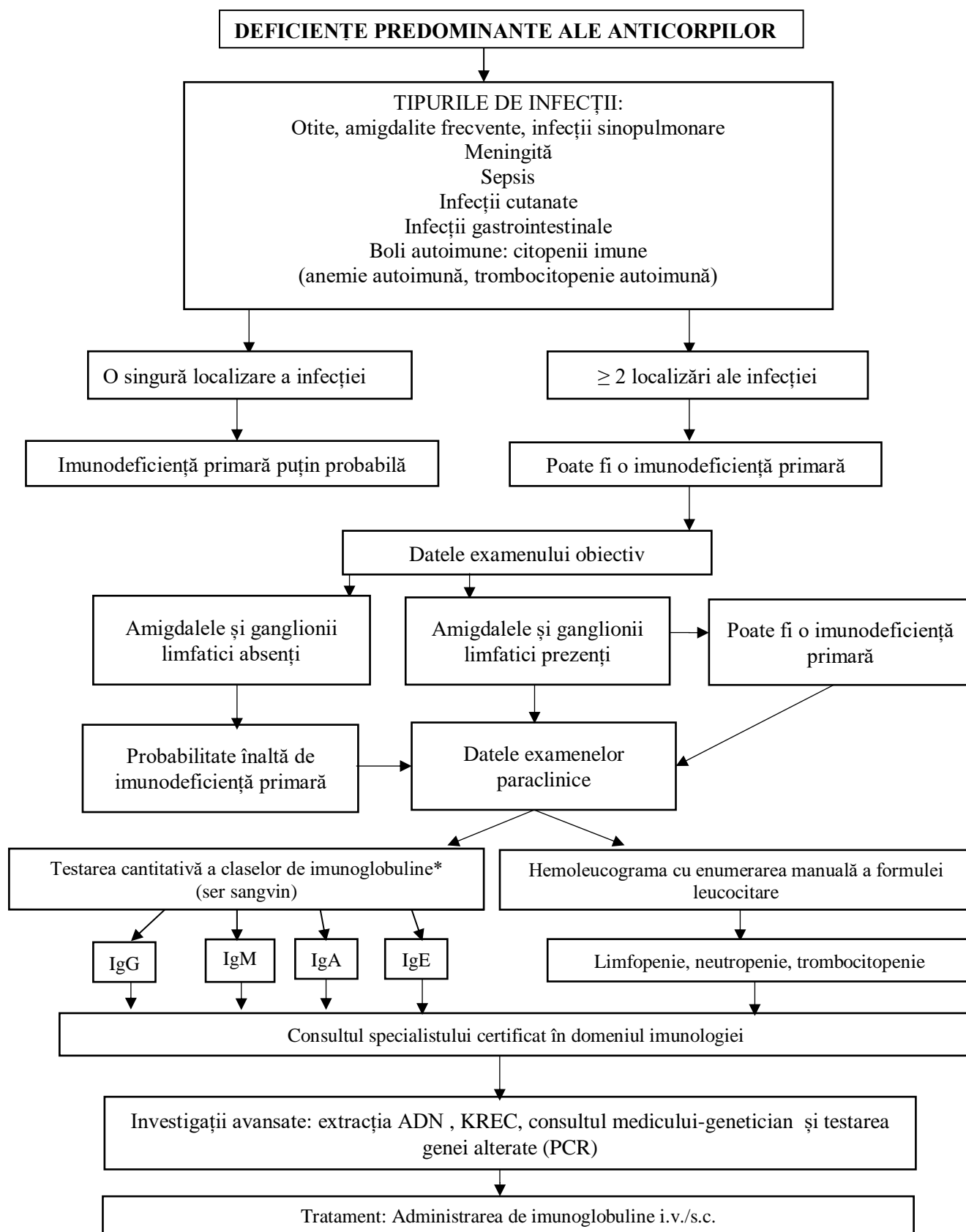
### C.1.1. Algoritm de diagnostic al imunodeficiențelor primare [3, 6, 9, 14, 28]



C.1.2. Algoritm de diagnostic diferențial al imunodeficiențelor [2]

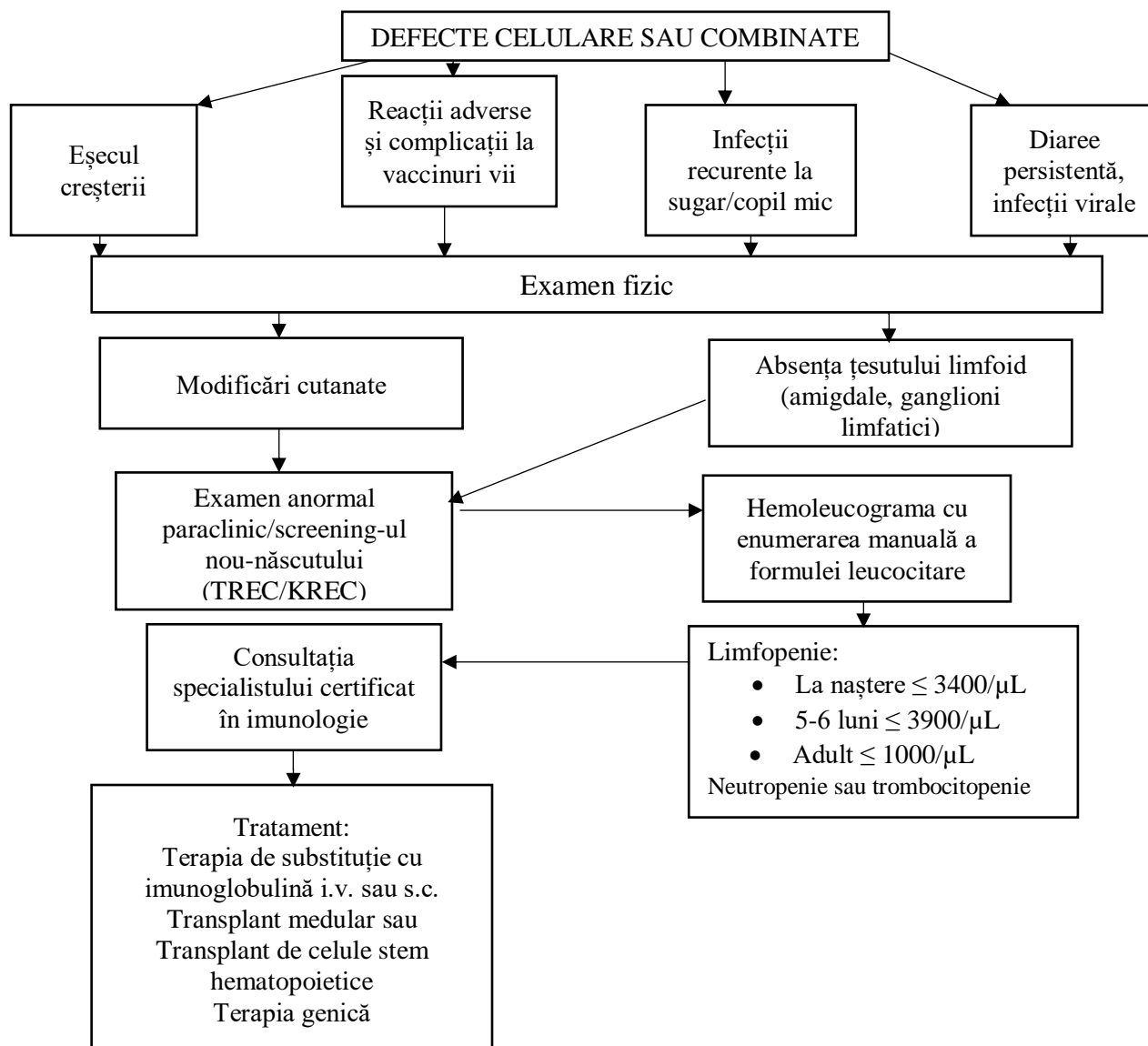


**C.1.3. Algoritm de diagnostic pentru detecția imunodeficienței umorale [3, 5, 9, 12 , 17, 32]**

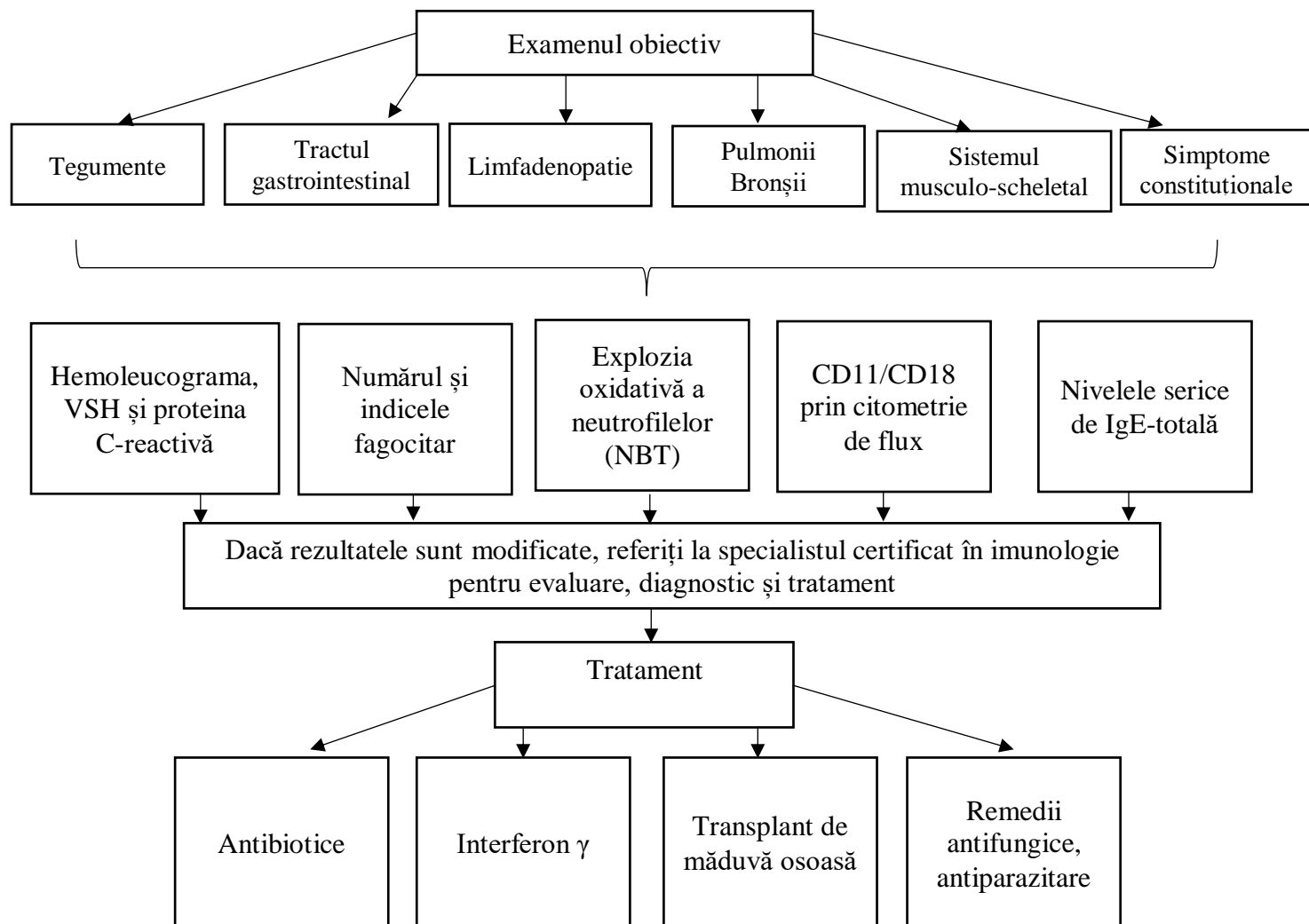


**Notă:** \* Valorile de referință pe vârste sunt prezentate în anexa nr.3

### C.1.4. Algoritm de diagnostic pentru defecte celulare sau combinate [2, 9, 21 , 29]

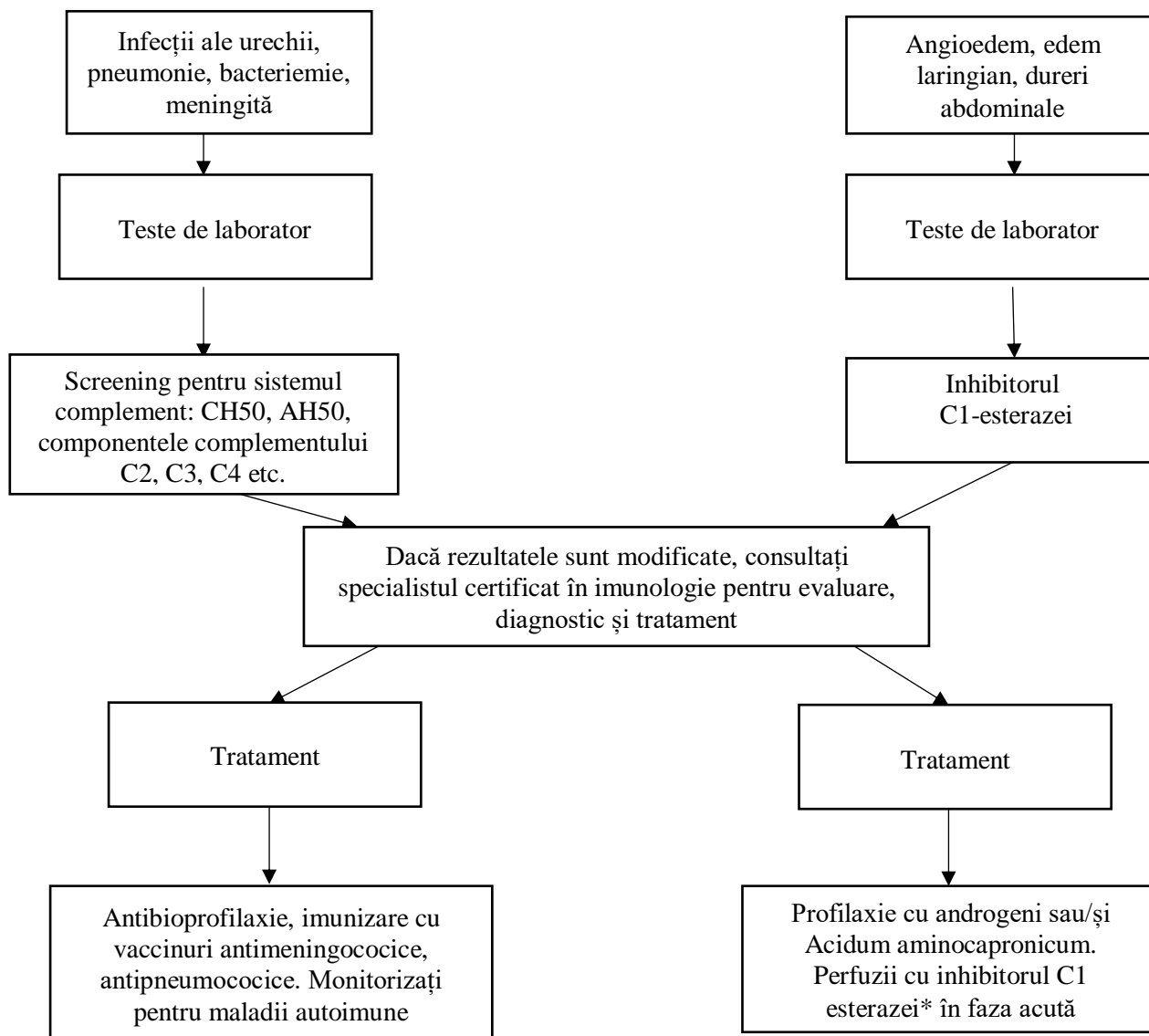


### C.1.5. Deficiențe ale celulelor fagocitare [2, 9]





### C.1.6. Deficiențe ale sistemului complement [2, 9]



## C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor

### C.2.1. Clasificarea IDP [2, 4, 7, 9]

Clasificare	Defectul imun	Exemple
Imunodeficiențe combinate	Celule T și B	Imunodeficiențe severe combinate, ex. SCID X-linkat, Deficit RAG1 și RAG2 etc.
Sindroame bine definite cu imunodeficiență	Celule T, B și alte caracteristici	Ataxie – telangectazie, sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich, Sindroame hiper IgE, DOCK-8, NEMO etc.
Deficiențe predominant de anticorpi	Celule B sau celule plasmactice, sinteza de anticorpi	Agamaglobulinemia X-linkată, imunodeficiența comună variabilă, deficiențe specifice de anticorpi
Deficiențe ale reglării sistemului imun	Susceptibilitate pentru hemofagocitoză sau defecte de reglare a sistemului imun	Sindromul Chediak-Higashi, limfohistiocitoza hemofagocitară familială (HLH, FLH), sindromul limfoproliferativ X-linkat
Defecte congenitale ale numărului și/sau funcției fagocitelor	Numărul și funcția fagocitelor	Neutropenie congenitală severă, deficit de adeziune leucocitară, boala granulomatoasă cronică
Defecte ale imunității congenitale	Sistemul imun înăscut	Deficiențe IRAK-4 și MyD88, sindromul WHIM, deficiențe TLR3 și UNC93B1, candidoză mucocutanată cronică
Boli autoinflamatorii	Supraproducere de citokine	Febră mediteraneană familială, sindromul hiper IgD, sindromul Muckle-Wells
Deficiențe ale sistemului complement	Componentele complementului	Deficiențe ale componentelor căii clasice sau alternative (ex. deficit C5, C6); Deficiența inhibitorului C1 (angioedem ereditar)
Fenocopii ale IDP	Apar prin mecanisme dobândite	(a) Fenocopii asociate cu mutații somatice (ALPS, SFAG) (b) Fenocopii asociate cu autoanticorpi, ex. Candidoză mucocutanată cronică datorită anticorpilor anti-IL-17, Imunodeficiență cu debut la vârsta de adult datorită anticorpilor anti-IFN- $\gamma$ , proteinoza alveolară pulmonară datorită anticorpilor anti-GM-CSF

### C.2.2. Factori de risc:

#### Caseta 1. Factorii de risc pentru IDP [10, 14, 22]

- Istoricul familial de IDP;
- Decesele la vârstă de sugar în familie (în special de cauză infecțioasă sau necunoscută);
- Cosangvinitatea;
- Procese autoimune sau patologii hematooncologice la mai mulți membri ai familiei;

*Notă:* majoritatea cazurilor de IDP sunt sporadice.

### C.2.3. Conduita pacientului cu IDP [3, 5, 12, 21, 22, 23]

#### Caseta 2. Pașii obligatorii pentru confirmarea diagnosticului la pacienți suspecți cu IDP:

1. Anamneza bolii;
2. Examenul clinic;
3. Investigații de laborator, inclusiv imunologice;
4. Investigații molecular-genetice.

### C.2.3.1. Anamneza

#### Caseta 3. Recomandări în colectarea anamnezei [3, 5, 12, 21, 22, 23]:

- *Colectarea anamnezei are scop evidențierea factorilor asociați cu IDP, dar și excluderea tuturor cauzelor posibile de imunodeficiență secundară:*
  - ✓ Identificarea semnelor sugestive pentru IDP (vezi algoritm de diagnostic C1.1);
  - ✓ Anamneza obstetricală: statusul matern de infecție HIV, infecție cu CMV, expunerea la toxine, medicamente, droguri – sporesc riscul de imunodeficiență secundară;
  - ✓ Naștere prematură, icter prelungit, detresă respiratorie – sugerează o imunodeficiență secundară;
  - ✓ Aprecierea alimentației copilului, intoleranțele alimentare, durata alimentării la sân, istoric de reflux gastroesofagian (predispune la pneumonii de aspirație);
  - ✓ Aprecierea istoricului de vaccinare, reacții patologice postimunizare (în special la vaccinuri vii: BCG, rotavirus, poliomielită);
  - ✓ Alți factori: severitatea bolilor, spitalizările precedente, alergiile, intervențiile chirurgicale, reacțiile anafilactice, artrita, procesele autoimune contact cu bolnavi TBC, hepatită, HIV, herpes simplex;
- *Este foarte importantă descrierea detaliată a infecțiilor suportate:*
  - ✓ vârsta la debut;
  - ✓ durata și evoluția bolii;
  - ✓ frecvența îmbolnăvirilor;
  - ✓ localizarea procesului infecțios;
  - ✓ microorganismele implicate;
  - ✓ tratamentul aplicat (antibiotic, antiviral, antifungic, antiparazitar);
  - ✓ răspunsul la tratament (complet, incomplet, absent).

**Tabelul 1. Patternuri caracteristice unor imunodeficiențe primare [2, 22]**

Caracteristici	Diagnostic
<b>La nou-născuți și sugari mici (0-6 luni)</b>	
Hipocalcemie, facies și urechi dismorifice, malformații cardiace congenitale	Sindrom DiGeorge
Detășarea întârziată a cordonului ombilical, leucocitoză, infecții recurente	Defect de adeziune leucocitară
Candidoză mucocutanată persistentă, deficit de creștere, pneumonie, diaree	Imunodeficiența combinată severă
Scaune sangvinolente, otoree, dermatită atopică	Sindromul Wiskott-Aldrich
Pneumonie provocată de <i>Pneumocystis jiroveci</i> , neutropenie, infecții recurente	Sindromul hiper-IgM X-linkat
<b>La sugarii mari și copii mici (6 luni – 5 ani)</b>	
Mononucleoză infecțioasă severă progresivă	Sindromul limfoproliferativ X-linkat
Abcese recurente determinate de <i>S. aureus</i> , pneumonie stafilococică cu formare de pneumatocelule, facies dismorfic, dermatită pruriginoasă	Sindromul hiper-IgE
Candidoză mucocutanată persistentă, onicomicoză, endocrinopatii	Candidoză mucocutanată cronică
Statură mică, păr fragil, varicelă severă	Sindromul de hipoplazie păr-cartilaj
Albinism oculocutanat, infecții recurente	Sindromul Chédiak-Higashi
Abcese, limfadenopatie supurativă, obstrucție pilorică, pneumonie, osteomielită	Boala granulomatoasă cronică

<b>La copii mari (mai mari de 5 ani) și adulți</b>	
Dermatomiozită progresivă cu encefalită enterovirală cronică	Agammaglobulinemia X-linkată
Infecții sinopulmonare, deficit neurologic, telangectazii	Ataxie-telangiectazie
Infecții recurente cu <i>N. meningitidis</i>	Deficiențe ale componentelor complementului C6, C7 sau C8
Infecții sinopulmonare, splenomegalie, manifestări autoimune, malabsorbție	Imunodeficiența comună variabilă

### C.2.3.2. Examenul fizic

#### Caseta 4. Regulile examenului fizic în IDP [2, 9, 10, 14, 22]:

- Evaluarea indicilor antropometrici cu identificarea retardului staturoponderal progresiv (la copii) sau scădere progresivă în greutate (la adulți):
  - ✓ Talia, cu transpunerea pe somatograme percentile
  - ✓ Greutatea, cu transpunerea pe somatograme percentile (conform tabelor centilice OMS)
  - ✓ Perimetrul cranian la sugari, cu transpunerea pe somatograme percentile (conform tabelor centilice OMS)
  - ✓ Aprecierea IMC în valori absolute și percentile (la copii mai mari de 2 ani) (conform tabelor centilice OMS)
  - ✓ Aprecierea indicelui nutrițional în valori procentuale
- Evaluarea indicilor funcționali:
  - ✓ Starea de conștiință
  - ✓ FR, FCC
  - ✓ TA
  - ✓ Temperatura corpului
  - ✓ Evaluarea SpO<sub>2</sub>
- Identificarea retardului staturo-ponderal

#### • Identificarea manifestărilor specifice în funcție de forma clinico-evolutivă a bolii:

##### Manifestări cutanate și ale mucoaselor:

- Eczemă (sindromul Wiskott-Aldrich, IPEX, sindromul hiper-IgE, sindroame hipereozinofilice, deficit de IgA);
- Păr rar, hipopigmentat (sindrom de hipoplazie păr-cartilaj, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Griscelli);
- Telangectazii oculare (Ataxie-telangectazie);
- Albinism oculocutanat (Chediak-Higashi);
- Dermatită severă (sindromul Omenn);
- Eritrodermie/dermatită exfoliativă generalizată (sindromul Omenn, SCID, boala grefă contra gazdei);
- Abcese recurente cu pneumatocele pulmonare (sindroame cu hiper-IgE);
- Granuloame și abcese recurente cu localizări neobișnuite – plămâni, ficat, rect (boala cronică granulomatoasă);
- Abcese recurente sau celulită (boala granulomatoasă cronică, SCID, sindromul hiper-IgE);
- *Pioderma gangrenosum*;
- Granuloame cutanate (ataxie-telangectazie, SCID, imunodeficiența comună variabilă, deficitul RAG);
- Ulcere orale (boala cronică granulomatoasă, SCID, neutropenie congenitală);
- Periodontită, gingivită, stomatită cronică (defecte ale neutrofilelor);
- Candidoză cutanată sau unghială (defecte de celule T, defecte combinate - (SCID), candidoză mucocutanată, sindroame cu hiper-IgE, deficiențe de IL-12, -17, -23);

- Vitiligo (defecte de celule B, candidoză mucocutanată);
- Alopecie înăscută (defecte de celule B, candidoză mucocutanată);
- Edem angioneurotic;

*Extremități:*

- Artrită sau artralgi (deficiențe de anticorpi, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul hiper-IgE);
- Unghii în formă de sticlă de ceas (boală pulmonară cronică – consecința infecțiilor frecvente), distrofia unghiilor.

*Manifestări endocrine:*

- Hipoparatiroidism (sindromul DiGeorge, candidoză mucocutanată);
- Endocrinopatii autoimune (candidoză mucocutanată);
- Diabet, hipotiroidism (sindromul IPEX sau IPEX-like);
- Deficit al hormonului de creștere (agamaglobulinemie X-linkată);
- Disgenezia gonadelor (candidoză mucocutanată).

*Manifestări hematologice:*

- Icter, hepatosplenomegalia (defecte de celule B, T, ALPS);
- Peteșii recidivante cu debut precoce; (sindromul Wiskott-Aldrich);
- Neutropenie (sindromul hiper-IgM, boala granulomatoasă cronică, variantă a sindromului Wiskott-Aldrich);
- Trombocitopenie autoimună (defecte de celule B, ALPS).

*Manifestări scheletale:*

- Nanism cu membre scurte (nanism cu membre scurte asociat cu defecte de celule B, T);
- Convulsii hipocalcemice;
- Displazie osoasă (deficit ADA, hipoplazie cartilaj-păr), anomalii congenitale ale coastelor.

*Manifestări oculare:*

- Telangiectazii;
- Retinopatie;
- Conjunctivita cronică (defect de celule B);

*Manifestări ale țesutului limfoid:*

- Absența ganglionilor limfatici și a amigdalelor;
- Adenopatie severă;
- Visceromegalie (hepto-, splenomegalie);

*Manifestări neurologice:*

- Ataxia;
- Encefalita cronică;
- Microcefalia, macrocefalia.

*Alte manifestări:*

- Febră intermitentă;
- Diaree și malabsorbție;
- Boala inflamatorie intestinală atipică
- Cicatrizarea întârziată a plăgilor;

**Caseta 5. Imunodeficiența severă combinată (SCID) [2, 10, 22, 28]**

Imunodeficiența severă combinată este o patologie rară, înăscută, cu incidența de 1:58000 (SUA, după introducerea *screening*-ului)

**Caracteristici:**

- Este cea mai severă formă a IDP cu mortalitate înaltă, în special dacă diagnosticul se stabilește tardiv;
- De obicei este fatală în primii 2 ani de viață, dacă nu se inițiază tratamentul;
- Este cauzată de defect genetic, care afectează numărul sau funcția celulelor T;
- Este caracterizată de absența sau disfuncția limfocitelor T, ceea ce afectează atât imunitatea celulară, cât și cea umorală. În dependență de tipul SCID, celulele B sau NK pot fi prezente sau absente;
- Unicul tratament etiologic care există pentru SCID este transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH);
- Cercetările care vizează terapia genică sunt în derulare.

**Tabloul clinic:**

- Infecții severe recurente, care pot prezenta pericol pentru viață.
- Diaree cronică.
- Eșecul creșterii.
- Candidoză mucocutanată persistentă și recurentă, infecții virale ale tractului gastrointestinal, respirator.
- Infecții oportuniste, BCG diseminat.
- Eruptions cutanate extensive precum eritrodermia sau eczema.
- Absența țesutului limfoid.
- Agenți patogeni mai frecvent sunt bacteriile condiționat patogene, fungii, virionii, protozoarele (*Pneumocystis jirovecii*).
- Maladia poate să se manifeste după vaccinare cu BCG cu afectare locală sau generalizată a infecției BCG.
- La testarea statusului imun se constată limfopenie, scăderea numărului de celule T și absența răspunsului lor proliferativ la mitogeni (PHA), hipogamaglobulinemie.

**Notă:** Dereglările imune aparente în SCID sunt elucidate în tabelul 2 și au caracter variabil

**Tabelul 2. Dereglări imune în SCID [1, 2, 28,29]**

Tip imunodeficiență	Limfocite T	Limfocite B	Celule NK	IgG
Disgenezia reticulară	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Rag1/Rag2 SCID	↓↓	↓↓	N	↓↓
Sindromul Omen	↓/N	↓/N	N/↑	↓/N
SCID radiosensibil	↓↓	↓↓	N	?

SCID X-linkat	↓↓	N/↑	↓↓	↓↓
Defectul Jak3	↓↓	N/↑	↓↓	↓↓
Defect IL-7R	↓↓	N/↑	N	↓↓
Deficit CD45	↓↓	N/↑	↓	↓
Deficit ADA*	↓↓	↑	↓	↓↓
Deficit PNP**	↓↓	↓/N	↓/N	↓/N
Deficit ZAP70	↓ (CD4↓↓)	N	N	↓/N
Deficit CD25	↓	N	N	N
Deficit CD3γ	N (CD3↓)	N	N	N
Deficit CD3ε	N (CD3↓)	N	N	N
Deficit TAP	N (CD8↓↓↓)	N	N	N
Deficit MHC-II	N (CD4↓↓↓)	N	N	↓/N

**Notă:** \*ADA – adenzin deaminază; \*\*PNP – purinucleotidfosfatază; ↓, ↓↓, ↓↓↓ – grad de minorizare a indicelui; N – valoare normală.

#### Caseta 6. Imunodeficiența comună variabilă (CVID) [3, 4, 20, 25, 27,32]

- Cele mai frecvente IDP;
- Un grup mixt de patologii cu prezentare similară;
- Prevalența relativă dintre 1:10.000 și 1:50.000;
- Afectează atât persoanele de sex feminin, cât și cele de sex masculin;
- Are caracter sporadic, în jur de 10% de cazuri familiale;
- Debutul – la pacienții de orice vârstă, mai frecvent până la 3 ani, 15-25 ani și 55-60 ani.
- Persoanele de sex masculin cu nivel minim de Ig G și în special dacă au cantitate minimă de limfocite B se vor investiga la prezența XLA.
- Tabloul clinic variabil cu infecții, procese autoimune și limfadenopatie etc.;
- Scăderea cel puțin 2 izotipuri de imunoglobuline în serul sangvin (IgG și IgA sau IgM) ,cei cu normal sau majorat Ig M serică se vor testa la sindromul hiper-Ig M;
- Este asociat cu răspunsuri specifice antigenice reduse: scăderea titrului de hemolizine;
- Întârzierea în stabilirea diagnosticului este comună: de obicei trec 4-9 ani între apariția simptomelor și diagnostic. Copii cu SCID nu formează imunitate specifică postvaccinală.
- De regulă, numărul de celule B este normal sau redus;
- Pot fi prezente modificări ale numărului sau funcției celulelor T (CD4 /CD8 scăzut și cantitatea limfocitelor CD+; CD45+RA este minoră, la 60% se constată scăderea răspunsului proliferativ la stimularea LT. );
- Concentrația serică a IgG, IgA scăzută; IgM scăzută sau normală.
- Activitatea celulelor NK este crescută de circa 5 ori;

#### Manifestări clinice:

- Infecții – cea mai frecventă manifestare (90%) cu afecțiuni sinopulmonare, otite, gastrointestinale;
- Diaree, malabsorbție – până la 50%;
- Limfadenopatie sau splenomegalie (50%);
- Procese autoimune (30%);
- Cu o frecvență crescută se înregistrează infecțiile cronice ,intestinale induse de *Giardia lamblia* și *Campylobacter jejuni*, deosebindu-se astfel de agamaglobulenemia X-linkată;

- Granuloame (10-30%) – plămâni, ficat, altele;
- Patologie oncologică se manifestă prin incidența sporită a limfomului și cancerului de stomac.

#### **Caseta 7. Deficit selectiv de IgA [3, 13, 22, 23]**

- Frecvența de 1:300 -1:700 în populația generală;
- Se consideră a fi rezultatul mutației heterozigote a receptorului C104, care conduce la absența comutării genelor *Cμ-Cα* și sintezei IgA;
- Deficitul selectiv de IgA în 50% cazuri este asimptomatic și este identificat accidental;
- Este caracteristică creșterea incidenței infecțiilor sinopolmonare, tractului gastrointestinal, maladiilor alergice (dermatită atopică, astmul bronșic etc.), patologiei autoimune (artrită juvenilă/reumatoidă, vasculite, LES, sindrom Sjögren, dermatomiozită), hepatită cronică activă etc.;
- Diagnosticul imunologic se bazează pe scăderea nivelelor de IgA1, IgA2 (< 0.05 g/l) serice sangvine și absența IgA secretor, dar cu număr și corelare normală de LB și LT și concentrație de IgM și IgG la copii cu vârsta de peste 4 ani și la adulți. În unele cazuri deficitul de IgA se asociază cu deficitul de IgG2 și în acest caz se constată o evoluție mai severă a maladiei;
- Practic, o jumătate dintre copiii cu această patologie au Ac anti-IgA și din acest motiv este contraindicat tratamentul cu gamma-globuline (la transfuzii și/sau la administrarea de derivați sangvini se poate produce șoc anafilactic);
- Tratamentul include măsuri de reducere a infecției, de prevenire a complicațiilor posibile;
- Deficitul IgA *secundar* apare la utilizarea îndelungată a fenitoinii.
- Deficiența selectivă a sIgA după caracterul moștenirii și manifestările clinice nu se deosebește de cea serică, dar în sânge concentrația IgA este normală pe când în secrete absentează dimerul datorită deficienței componentului secretor. În tabloul clinic predomină diaree cronică, infecțiile bronhopulmonare, astmul bronșic.
- Terapia antimicrobiană agresivă, profilaxia sau ambele ar trebui să fie utilizată la pacienții cu deficitul selectiv de IgA și infecții sinopolmonare recurente

#### **Caseta 8. Agamaglobulinemia X-linkată și autosomal recesivă (panhipogamaglobulinemia sau maladia Bruton XLA) [3, 13, 17, 22, 32]**

- Prevalența XLA este de 1:150.000-200.000 populație, pe când cea autosomal recesivă se înregistrează exclusiv.
- Cauza maladiei este mutația genei *Btk*, care codifică tirozinkinaza Bruton, necesară pentru maturizarea limfocitelor B. Ca rezultat nu are loc diferențierea limfocitelor pre-B în celule B-imature, nu se formează celulele B-mature și nu sunt sintetizate imunoglobuline.
- Purtătoare ale genei mutante sunt femeile heterozigote sănătoase, la care formarea LB mature se realizează prin funcționalitatea alelei normale și de aceea XLA afectează prioritar băieții. Creșterea speranței de viață a pacienților cu XLA pînă la vârsta reproducerii ar putea conduce la apariția pacienților de sex feminin cu boală manifestă.
- Din punct de vedere clinic maladia XLA se dezvoltă la a 5-a – a 6-a lună de viață a copilului, când imunoglobulinele materne au fost catabolizate, cu dezvoltarea infecțiilor cronice recidivante, mai frecvent induse de *Str. pneumoniae* și *H. influenzae* cu apariția pneumoniilor, otitelor, sinuzitelor, conjunctivitelor.



- Rezistența scăzută la micoplasmă și ureaplasma conduce la dezvoltarea pneumoniilor cronice, artritelor purulente, cistitelor, infecțiilor țesutului adipos.
- Frecvent se înregistrează lamblioza. Procesele autoimune se manifestă prin artrită reumatoidă, sindromul asemănător sclerodermiei, colită ulceroasă nespecifică, DZ tip I.
- Markerii clinici ai XLA sunt hipoplazia ganglionilor limfatici și amigdalelor.
- La testarea statusului clinico-imunologic se constată absența leucocitozei în sânge la infecții severe, anemie; numărul total de limfocite și structura timusului nu sunt modificate.
- Se consideră importante pentru diagnostic absența LB în sânge și scăderea nivelului de IgG mai mic de 2 g/l (la 1 an de viață mai puțin de 1 g/l) la nivel normal de cel puțin 6g/l.
- Tratamentul maladiei este substitutiv pe viață prin administrarea Ig i.v. sau s.c. și terapia agresivă a infecțiilor intercurrente cu utilizarea antimicrobienilor de spectru larg.

#### **Caseta 9. Sindromul hiper-IgM [3, 13, 22, 23,32]**

- Prezintă o grupă diversă de forme nosologice cu manifestări fenotipice identice;
- În 70 % din cazuri este forma X-linkată, în celelalte – autosomal recesivă;
- Maladia este rezultatul mutației punctiforme la nivelul genei ce codifică ligandul CD40;
- Cauzată de absența comutării de la IgM la IgG cu formarea concentrației majore de IgM în serul sangvin;
- În forma XLA defectul genetic este mutația genei ligandului CD40, care este expresat pe LT activate și în condiție de normă are loc interacțiunea CD40L al LT helper cu CD40 al LB – condiție obligatorie de comutare a claselor de Ig;
- Maladia se manifestă primar la 1 sau 2 ani de viață prin procese infecțioase recidivante, induse de fungi, *Pneumocystis jirovecii*, bacilul piocianic etc.;
- Clinic se mai constată hepatosplenomegalie, diaree și o incidență crescută a maladiilor autoimune;
- Evoluția acestor expresii se asociază cu tendința de dezvoltare a neutropeniei, trombocitopeniei, anemiei hemolitice în urma formării autoanticorpilor anti-celulele sangvine, determinate de autoanticorpii de clasa IgM;
- Timusul poate fi hiperplaziat, dar cu o structură păstrată;
- Testarea imunologică denotă concentrații minore de IgG (<2 g/l), creșterea cantitativă de IgM policlonală (de la 1,5 până la 10 g/l);
- Limfocitele B circulante posedă receptori de IgM și IgD;
- Terapia este substitutivă cu Ig în caz de necesitate;
- Prognosticul este nefavorabil.

#### **Caseta 10. Sindromul DiGeorge [2, 21, 23,30]**

- ✓ Sindromul DiGeorge (sindromul velocardiofacial, sindromul Shprintzen, CATCH22 – *cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*; sindromul deleției cromosomului 22q11.2) prezintă o maladie ereditară datorată cromosomului 22q11.2.
- ✓ Prevalența estimativă a patologiei este de 1:4000 persoane cu afectarea ambelor gene;
- ✓ Factorii de risc sunt maladiile virale în trimestrul I de dezvoltare (rubeolă, rujeolă, herpes), DZ, utilizarea alcoolului, acțiunea chimicalelor etc.
- ✓ Semnele clinice variază în limite largi, cu manifestări fenotipice evolutive (severe, intermediare sau numai tulburări ușoare de dezvoltare, anomalii faciale subtile, hipoparatiroidism tranzitor),

printre cele frecvent întâlnite fiind:

- Malformații cardiace (aproximativ 75% dintre cazuri) reprezentate de tetralogia Fallot cu sau fără atrezie pulmonară (17%), arc aortic întrerupt (14%), defect septal conotruncal (70%), trunchi arterial (14%) etc.
  - Anomalii craniofaciale: microcefalia în 40% cazuri, despicătura palatină (60-75%), nas proeminent, fisuri palpebrale înguste, filtru șters, tulburări de supt și/sau regurgitarea fluidelor pe nas, apnee obstructivă la sugari, vorbire hipernazală etc.;
  - Hipocalcemia neonatală (20%) produsă de hipoparatiroidismul congenital poate fi cel mai precoce și unicul semn la sugari (convulsii, tremor, rigiditate), care poate să se manifeste și în primii ani de viață;
  - Infecțiile recurente virale, fungice ale pulmonilor și intestinului, patologia autoimună (artrită juvenilă/reumatoidă, boala Graves), tonus muscular scăzut, retard mintal, dereglări ale rinichilor, patologia ochiului, afecțiuni ale sistemului nervos central pot fi constatate la acești pacienți;
- ✓ Deficiențele imune sunt manifeste prin afectarea prioritară a verigii celulare T (scăderea nivelului de CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, minimalizarea sau absența răspunsului imun proliferativ al LT la mitogeni și antigeni, absența sintezei Ac la Ag timodependenți observată la 20% dintre pacienți. Numărul LB și concentrația serică de Ig este normală;
- ✓ Diagnosticul SDG este complex și dificil datorită spectrului larg și variabil de manifestări fenotipice și include:
- Evaluarea nivelului de calciu și funcției paratiroidiene (USG,CT);
  - Estimarea statusului imun prin aprecierea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare cu Ac monoclonali cu utilizarea citometriei de flux, concentrației serice sangvine de Ig (ELISA), testului TREC/KREC în qPCR;
  - Testarea imunologică va fi efectuată de cel puțin 2 ori pentru confirmarea persistenței perturbărilor imune;
  - Ecocardiografia și angiografia vaselor magistrale este informativă pentru detectarea viciilor cardiace și anomaliilor;
  - Cercetarea USG, CT vor permite stabilizarea absenței sau hipoplaziei timusului și glandelor paratiroide;
  - Diagnosticul prenatal se realizează la 10-12 săptămâni (cercetarea vilozițăților cardiace) sau 16 săptămâni (amniocite) cu analiza prezenței deleției în cromozomul fetusului;
  - Genotiparea este bazată pe metoda PCR cu folosirea markerilor ADN din regiunea deletată.
- ✓ ***Tratamentul depinde de spectrul și severitatea anomaliilor prezente la pacienți și include:***
- Intervenția cardiochirurgicală pentru corecția viciilor cardiace și vaselor sangvine;
  - Reconstrucția chirurgicală în caz de despicătură palatină și labială, precum și alte anomalii;
  - Transplantul de timus sau măduvă osoasă;
  - Suplimentarea cu Ca și vitamina D pentru hipocalcemia asociată cu hipoparatiroidism;
- ✓ Tratament simptomatic (antibiotice, remedii antivirale în caz de infecție);
- ✓ Profilaxia specifică prevede excluderea *vaccinurilor vii atenuate* din programul de imunizare.

### **Caseta 11. Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) [2, 22,28,29]**

Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară combinată, X-linkată, cauzată

de mutația genei care codifică proteina WASP - reglatoare a polimerizării actinei citoscheletale a celulelor hematopoietice.

- Mutația în gena WAS conduce la dezvoltarea a 3 maladii X-linkate: sindromul Wiskott-Aldrich (deleție totală cu absența WASP), trombocitopenie X-linkată (proteina WASP normală, dar în cantități mici) și neutropenia X-linkată;
- Tabloul clinic clasic al WAS este caracterizat prin trombocitopenie cu trombocite mici (ca rezultat, hemoragie), eczemă și infecții recurente bacteriene, virale, fungice și rar cele oportuniste provocate de *Pneumocystis jirovecii*;
- Datorită spectrului larg de manifestări clinice, diagnosticul WAS trebuie luat în considerare la orice băiat care prezintă sângerări și echimoze neobișnuite, *trombocitopenie congenitală* cu debut precoce și trombocite mici;
- *Trombocitopenia* cu diametru mic de celule este aproape întotdeauna prezentă în sângele din cordonul ombilical la nou-născut. Cel mai simplu și util test pentru diagnosticul WAS este enumerarea trombocitelor (reducerea sub 70.000 celule/mm<sup>3</sup>) și determinarea cu atenție a dimensiunilor acestora – talie mică.
- La copiii mai mari de 2 ani se poate identifica o varietate de anomalii imunologice utile în susținerea diagnosticului. În mod frecvent ei dispun de nivele scăzute de izohemaglutinine anti-eritrocitare anti-A și anti-B, slab produc Ac anti-*Streptococcus pneumoniae*, *Pneumococcus*;
- Dereglările imunității celulare sunt limfopenia, scăderea numărului de LT și activităților proliferative; este scăzută sinteza de IL-2 și activitatea celulelor NK. Modificări se constată și în activitatea fagocitară;
- Frecvența de înregistrare a patologiei este 1:1.000.000 populație la sexul masculin. Printre cele mai frecvente manifestări autoimune la pacienții cu WAS sunt vasculitele asociate cu febra și rash cutanat al extremităților, anemie hemolitică etc. Malignitățile pot apărea la orice vârstă și implică LB, rezultând în limfoame și leucemie;
- Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea scăderii sau absenței proteinei WASP în celulele sangvine sau prin prezența unei mutații la nivelul genei WASP (testarea molecular-genetică);
- *Tratamentul* antimicrobian, utilizarea profilactică substitutivă cu Ig și transplantul medular au ameliorat prognosticul de viață al pacienților cu WAS. Transferul de trombocite este indicat dacă numărul lor este foarte mic sau pacientul sângerează; splenectomia trebuie utilizată numai la pacienții cu trombocitopenie severă, necontrolată prin alte metode. Profilaxia specifică cu vaccinuri vii atenuate este contraindicată.
- Transplantul medular sau de celule stem este tratamentul de elecție pentru pacienții cu WAS.

### **Caseta 12. Boala granulomatoasă cronică (CGD) [2, 4, 5, 22]**

Boala granulomatoasă cronică este o IDP, manifestată în primul an de viață prin infecții severe, recidivante de origine bacteriană și fungică. Sunt afectate prioritar organele care comunica cu mediul ambiant: pulmonii, TGI, pielea, ganglionii limfatici.

Boala granulomatoasă cronică este o patologie rară, în care neutrofilele sunt capabile să ingereze, dar nu și să distrugă bacteriile, ceea ce rezultă în formare de granuloame. CGD este cauzată de mutația în complexul NADPH oxidazic, care în mod normal generează explozia oxidativă microbicidă. CGD se poate manifesta la orice vârstă, dar mai frecvent în perioada copilăriei.

Pacienții cu CGD sunt susceptibili la infecții recurente și persistente cu organisme rezistente la distrucție non-oxidativă.

Se înregistrează cu frecvența de 1:100.000-1:250.000. Forma X-linkată, care afectează doar băieții, se înregistrează în 65-70% din cazuri, pe când cea recesivă – în 30-35%.

*Simptomele cele mai frecvente sunt:*

- Infecțiile – cea mai frecventă manifestare este pneumonia, celulita și abcesele cutanate, cele hepatice și osteomielita (cel mai frecvent cauzată de *St. aureus*);
- Infecțiile fungice cu *Aspergillus*, precum și infecții cu microorganisme neobișnuite cum sunt micobacteriile;
- Dezvoltarea granuloamelor cutanate, gastrointestinale;
- Inflamația granulomatoasă a intestinului, care poate provoca colita granulomatoasă, boala inflamatorie intestinală Crohn-like sau ocluzia intestinală.

*Diagnostic:*

- La baza diagnosticului patologiei stă identificarea produselor exploziei oxidative, care are loc în toate celulele fagocitare la activare cu producerea formelor active de oxigen.
- Cel mai simplu, dar și cel mai informativ este testul NBT. La înglobarea colorantului NBT (nitroblau tetrazoliu), formele active de oxigen din fagocite (în special superoxid anionul) se restabilesc cu formarea de granule de formazan, vizualizate ulterior la microscop.
- Investigațiile mai avansate sunt chemiluminiscența, care apreciază formele active de oxigen și după intensitatea iluminării se poate trage concluzia asupra activității funcționale a leucocitelor.
- O metodă nouă este evaluarea H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intracelulare prin citometria în flux. La leucocitele pacientului se adaugă colorantul diclorfluorescein diacetat, care sub acțiunea H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induce fluorescență. După intensitatea iluminării se analizează capacitatea bactericidă a celulei.

### **Caseta 13. Sindromul Chèdiak-Higashi [2, 4, 5, 22]**

- Sindromul Chèdiak-Higashi este o afecțiune autozomal recesivă rară, cauzată de mutația în gena *LYST*, caracterizată printr-o incidență crescută a infecțiilor piogene, a septicemiilor, albinism oculocutanat (deficit congenital al pigmentului de la nivelul ochilor, firelor de păr sau suprafețelor cutanate), infiltrarea limfocitară a diferitor organe non-neoplazice (splenomegalie frecventă, hepatosplenomegalie, adenopatie, anemie, leucopenie, ulcere cutanate), dereglarea funcției trombocitelor și deficit imun sever.
- Diagnosticul se bazează pe aspectul gigant al lizozomilor neutrofilelor.
- Modificările imunologice sunt stabilite în sistemul fagocitar, celulele NK și limfocitele T. Incapacitatea celulelor NK și limfocitelor T citolitice de a-și realiza funcțiile este legată de incapacitatea de degranulare a granulelor gigante și, respectiv, de eliberare a moleculelor litice de granzime și perforine. Deficitul fagocitozei este rezultatul incapacității de formare a fagosomilor și formelor active de oxigen.
- Funcția bactericidă, chemotactică și fagocitară a neutrofilelor este deficitară, ca și activitatea celulelor NK.

### **Caseta 14. Ataxia-telangiectazia (sindrom Louis-Barr) [2, 4, 5, 22, 29]**

- Maladia reunește 2 entități: ataxia și telangiectazia, datorate mutațiilor la nivelul genei *ATM*, implicată în reparația ADN celular.
- Sindromul se moștenește după tipul autosomal recesiv.
- La pacienții cu AT este aberanta reglarea ciclului celular. În el se depistează rupturi frecvente

cromozomiale, inversii și translocații ale fragmentelor genelor receptorului T celular (TCR) și genelor imunoglobulinelor. În celulele T și B se acumulează o cantitate mare de terminale ADN nereparate ale receptorilor TCR și BCR, care conduc la dereglarea proceselor de maturizare a celulelor T și B și, respectiv, la dezvoltarea imunodeficienței.

- Prezența în limfocitele T și B a unui număr mare de anomalii cromozomiale creează predispoziția de dezvoltare a tumorilor țesutului limfoid (până la 30%), prioritar de genă T-celulară.
- Riscul de dezvoltare a tumorilor la acești pacienți este de 3,5 ori mai mare, iar frecvența cancerului mamar la femeile cu A T este de 5 ori mai mare.
- Manifestările clinice ale maladiei se dezvoltă între 1 și 15 ani de viață prin apariția ataxiei cerebelare, teleangiectaziei vaselor mici (pe conjunctiva ochiului, ulterior pe mucoasa cavității bucale, iar la 5 ani pe tegumente), de asemenea, a simptomelor de imunodeficiență. Aceasta din urmă se manifestă prin infecții pulmonare, sinusite, tendințe de dezvoltare a limfoamelor maligne. Manifestările atipice ale alterării sistemului imun pot apărea ceva mai târziu.
- Cercetările de laborator denotă un nivel înalt de AFP în sânge și scăderea celulelor T. Scăderea Ig serice este variabilă. Nivelurile IgG2, IgG4, IgA, IgE, de regulă, sunt joase. Concomitent se constată un nivel majorat de auto-Ac. De asemenea, poate fi scăzută anticorpogeneza la Ag polizaharide și proteice la un nivel total normal de Ac.
- Prognosticul este nefavorabil. Moartea survine, de regulă, la vârsta de 18-30 de ani în urma tumorilor maligne (mai frecvent limforeticulare) sau maladiilor pulmonare.

### C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

#### Caseta 15. Examen inițial, de start [1, 2, 9, 25]

- Hemoleucograma cu numărarea manuală a formulei leucocitare;
  - Urograma;
  - Examen biochimic al sângelui: proteina generală, albumina, Bi total și fracții, ALT, AST, urea, creatinina, profil lipidic, glicemia, fosfataza alcalina, amilaza, lipaza, Fe seric, ionograma;
  - Marcherii fazei acute de inflamație: PCR, procalcitonina, fibrinogen, LDH, indicele protrombinic, feritina;
  - Testul HIV/SIDA (excluderea imunodeficiențelor secundare);
  - Examen bacteriologic al secrețiilor patologice (în funcție de manifestările bolii): frotiu din faringe, frotiu din căile vaginale, bacteriologia sputei, lavaj bronșic, LCR, eliminări patologice din plaga; (Este important de a atenționa laboratorul microbiologic în vederea căutării microorganismelor atipice și oportuniste);
  - Hemocultura, urocultura în sindrom febril persistent;
- Gr. de sânge, Rh-factor.

### **Caseta 16. Modificari în hemoleucograma în diferite forme IDP:**

- Anemia hemolitică autoimună –în cadrul imunodeficienței variabile comune sau altor imunodeficiențe;
- Corpusculi Jolly în frotiu de sânge la evaluarea microscopică (fragmente nucleare restante) sau alte forme eritrocitare anormale – semne de asplenie/dereglati funcționale ale splinei;
- Neutropenia (reducerea numărului absolut de neutrofile mai puțin de 1200 celule/ml) poate fi înnăscută, ciclică, sau poate fi o manifestare a anemiei aplastice. Număr absolut normal al neutrofilelor exclude neutropenia congenitală sau dobândită și ambele forme de deficit al adeziunii leucocitare.
- În prezența neutropeniei sunt necesare mai multe probe pentru a exclude varianta tranzitorie. Evaluare repetată de 3 ori/săptămânal în decurs de 3 săptămâni pentru determinarea neutropeniei ciclice înnăscute;
- Reducerea PMN sub 1500/μl determină o creștere a susceptibilității la infecții;
- Limfopenia: numărul absolut de limfocite  $\leq 2\ 000/\text{mkl}$  la nou-născut,  $< 4\ 500/\text{mkl}$  – la 9 luni sau  $< 1000/\text{mkl}$  – la copiii mai mari și adulți. Limfopenia tranzitorie este o situație frecvent întâlnită, pe când cea profundă și persistentă poate fi constatată în cazurile unui deficit imun sever și necesită monitorizarea (IPC celulare);
- Limfopenia presupune dereglări ale T-limfocitelor, deoarece 70% din limfocitele sângelui periferic reprezintă T-limfocite; Număr relativ și absolut normal al limfocitelor – puțin probabil deficitul de celule T;
- Leucocitoza persistentă în perioada de remisiune poate opta pentru insuficiența de adeziune lifocitară;

Trombocitopenia la bieiți presupune excluderea sindromului Wiskott-Aldrich;

**Notă:** Modificări din partea hemoleucogramei pot fi în cadrul unui proces infecțios acut de scurtă durată sau condiționate de administrarea unor remedii medicamentoase, din acest motiv este recomandată hemoleucograma repetată, după înlăturarea factorilor ce ar putea influența rezultatul, pentru confirmarea rezultatelor patologice.

### **Caseta 17. Evaluarea pentru imunodeficiențele umorale [1, 3, 15, 32]**

- Evaluarea cantitativă a imunoglobulinelor serice: IgG, IgM, IgA, IgE-totală;
- Fenotiparea și numărul de celule B prin metoda citometria de flux și anticorpi monoclonali pentru celule-B;
- Aprecierea răspunsului specific al celulelor B (ex., la difterie, tetanos, pneumococ) poate fi necesară în forme mai puțin severe de hipogamaglobulinemie;
- Aprecierea titrului de anticorpi la izohemaglutinina;
- Nivelul de Ac postvaccinal (*H.influenzae* tip B, difteria, tetanus, pneumococ, meningococ, etc.);
- Citometria de flux pentru CD40 și ligand CD40;
- Determinarea mutațiilor în gene, care codifică BTK (brutontyrozinkinaza) și NEMO;
- Testul sudorii;

**Notă:** Nivelul redus de IgG se numește hipogamaglobulinemie, iar prezența ei trebuie confirmată prin testare repetată. Anticorprii specifici trebuie corelați cu istoricul de imunizare și vârsta pacientului.

**Caseta 18. Evaluarea pentru imunodeficiențele celulare/combinat (de celule T și B) [1, 2, 15, 31]**

- Determinarea numărului de limfocite;
- Fenotiparea limfocitelor prin citometria de flux cu Ac monoclonali anti – CD3, -CD4, - CD8, - CD16, - CD19;
- Testarea receptorului pentru IL-2 (CD25)- detecția fazei precoce de activare a LT, iar CD71 și HLA-DR – a fazei tardive (receptori pentru transferină);
- Activarea limfocitelor evaluată prin determinarea nivelului de citokine (IL2, IL4, IFN- $\gamma$ , GM-CSF) din supernatantul culturilor celulare;
- Aprecierea IL-2 in vitro pentru evaluarea activării LT (este eliminată de LT activate și în normă susține proliferarea prolongată);
- Identificarea creșterii de Ca<sup>++</sup> cytosolic, majorării exprimării CD69, CD71, CD25 sau a creșterii exprimării HLA-DR3;
- Testele cutanate cu determinarea hipersensibilității de tip întârziat (ex, utilizând Ag Candida);
- Testarea pentru HIV/SIDA;
- Radiografia cutiei toracice cu determinarea dimensiunilor timusului (doar la copii);
- Determinarea nivelului moleculelor circulante de ADN (TREC și KREC) formate în timpul maturării limfocitelor T și B. Sunt utilizate ca marker ale dezvoltării și proliferării celulelor T și B.

**Notă:** Celulele T prezintă 2/3 din limfocitele sangvine, iar numărul redus de celule T este asociat cu limfopenie în hemoleucogramă, însă un număr normal de celule T nu exclude imunodeficiența celulară și necesită aprecierea subpopulațiilor limfocitare și a caracteristicilor fenotipice și funcționale ale acestora.

**Caseta 19. Citometria de flux [5,7]**

Imunofenotiparea prin metoda citometriei în flux este recunoscută universal „standardul de aur” în diagnosticul onco-hematologic, inclusiv în imunodeficiențe când se atestă numărul/funcție scăzută a subunităților limfocitare. Metoda se utilizează și pentru monitorizarea răspunsului imun la tratamentul pacienților cu deficiență imună.

- Numărul total de LT CD3<sup>+</sup> constituie la nou-născut 40-48%, în perioada infantilă precoce 50-60%, la adulți - 55-70% (1000-1500 cel/mm<sup>3</sup>); LT CD4<sup>+</sup> constituie 36-45%, LT CD8<sup>+</sup> - 19-28%;
- În maladiile infecțioase este caracteristică scăderea CD3<sup>+</sup> până la 40-50%, care poate să se mențină și în perioada de coalescență;
- Dacă numărul LT este mai mic de 40% sau după maladie pe parcursul unei luni nu se normalizează cantitatea de CD3<sup>+</sup>, această stare este apreciată ca imunodeficiență T și necesită imunocorecție sau imunoterapie cu monitoring-ul indicilor imunogramei;
- Raportul Th/Tc (indicele imunoreglator – IIR) are valoarea de 1,5-1,8;

### **Caseta 20. Defecte ale sistemului fagocitar [1, 2, 15, 31]**

Pentru evaluarea defectelor sistemului fagocitar se va utiliza:

- Numărul și morfologia fagocitară, indice fagocitar;
- Testul NBT (explozie oxidativă a neutrofilelor) cu formarea formazanului (activitatea metabolismului respirator al celulelor fagocitare);
- Citometria de flux cu reducerea colorantului dehidrorodamină (DHR) și fluorescența pentru aprecierea funcției granulocitare;
- Aprecierea antigenelor de diferențiere, activare și adeziune (CD14, CD11, CD18, HLA-DR etc) cu utilizarea Ac monoclonali;
- Biopsia osteomedulară (bloc de sinteza la nivelul celulelor precursoare);
- Teste molecular-genetice pentru determinarea mutației genice:
  - ✓ Neutropenie congenitală – gena ELANE, GF11, HAX1, GGP1;
  - ✓ Boala granulomatoasă cronică – gena CYBA, NCF1, NCF2;
  - ✓ Deficitul de adeziune leucocitară – LAD1, LAD2, LAD3;

*Notă:* Testul NBT, citometrie de flux și chemoluminescența pot detecta atât pacienții simptomatici cu boala granulomatoasă cronică, cât și purtătorii asimptomatici manifestând valori reduse.

### **Caseta 21. Deficiențe ale sistemului complement [1, 2, 15, 31]**

- Screening-ul inițial trebuie să includă C3, C4, AH50 (activitatea generală a căii alternative de activare a complementului) și CH50 (activitatea generală a căii clasice de activare a complementului);
- La pacienții cu angioedem recurent se va aprecia fracția C4 și nivelul C1 inhibitor esterazei;
- Testări adiționale pot include componentele individuale (analiza cantitativă a componentului specific).

*Notă:* Investigațiile suplimentare includ testele specializate moleculare și genetice, care pot fi necesare pentru a confirma diagnosticul.

### **Caseta 22. Investigații instrumentale în funcție de forma clinico-evolutivă:**

- Ecografia cutiei toracice [C];
- Ecografia organelor cavității abdominale și/sau sistemului reno-urinar;
- Ecografia timusului, ganglionilor limfatici;
- ECG și Eco-cord;
- Radiografia cutiei toracice [C];
- Radiografia sinusurilor paranazale în dinamică;
- Radiografia oaselor și articulațiilor;
- CT pulmonar cu substanța de contrast [C];
- CT abdominal, craniu/cerebral, cutia toracică [C].

#### **C.2.3.4. Diagnosticul diferențial**

### **Caseta 23. Diagnosticul diferențial al IDP [2, 14, 31]**

- ✓ Diagnosticul diferențial al hipogamaglobulinemiei (tabelul 2);
- ✓ Imunodeficiențe secundare;
- ✓ Diagnosticul diferențial dintre grupele majore de IDP (tabelul 3).



**Tabelul 2. Cauze posibile ale hipogamaglobulinemiei non-imunologice [4, 22]**

<b>Boli genetice</b>	<b>Boli induse de medicamente</b>	<b>Boli infecțioase</b>	<b>Boli oncologice</b>	<b>Boli sistemice</b>
Ataxia-telangiectazia	Antimalarice	HIV	Leucemie cronică limfocitară	Imunodeficiență cauzată de hipercatabolismul imunoglobulinelor (sindrom nefrotic)
Forme autosomale de SCID	Captopril	Rubeola congenitală	Timom	Imunodeficiență cauzată de pierderea excesivă de imunoglobuline (arsuri severe, nefropatii, diaree severă etc.)
Sindromul Hiper-IgM	Carbamazepină	Infecție congenitală cu CMV	Limfom non-Hodgkin	
Agamaglobulinemie X-linkată	Glucocorticosteroizi	Infecție congenitală cu Toxoplasma gondii	Limfom Hodgkin	
Boala limfoproliferativă X-linkată (EBV asociată)	Penicilamina	Virusul EBV		
SCID X-linkat	Fenitoina			

<b>Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al grupurilor majore de imunodeficiențe primare [2, 22]</b>				
<b>Caracteristici</b>	<b>Defect predominant al celulelor T</b>	<b>Defect predominant al celulelor B</b>	<b>Defect al granulocitelor</b>	<b>Defect al sistemului complement</b>
Vârsta de debut a infecțiilor	Debut precoce, de obicei, la 2-6 luni de viață	După scăderea concentrației de anticorpi materni, de obicei, la 3-6 luni	Debut precoce	Debut la orice vârstă
Patogeni specifici	<i>Bacterii:</i> Gram pozitive și Gram negative uzuale, micobacterii; <i>Virusi:</i> CMV; EBV, adenovirusi, parainfluenza 3, varicelo-zosterian, enterovirusi; <i>Fungi:</i> <i>Candida</i> și <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Bacterii:</i> pneumococi, streptococi, stafilococi, <i>Haemophilus</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Mycoplasma</i> ; <i>Virusi:</i> enterovirusi; <i>Fungi și paraziți:</i> <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidia</i>	<i>Bacterii:</i> stafilococi, <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> ; <i>Fungi și paraziți:</i> <i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	<i>Bacterii:</i> pneumococi, <i>Neisseria</i>
Organe afectate	Candidoză mucocutanată extensivă, plămâni, deficit de creștere, diaree prelungită	Infecții sinopulmonare recurente, simptome gastrointestinale cronice, malabsorbție, artrită, meningoencefalită enterovirală*	<i>Piele:</i> abcese, impetigo, celulită; <i>Ganglioni limfatici:</i> adenită supurativă; <i>Cavitatea bucală:</i> gingivite, ulcere bucale; <i>Organe interne:</i> abcese, osteomieliță	<i>Infecții:</i> meningită, artrită, septicemie, infecții sinopulmonare recurente.
Caracteristici specifice	Boală grefă-contra-gazdă cauzată de grefare maternă sau transfuzii sangvine neiradiate, BCG-ită postvaccinală diseminată sau varicelă; La vârsta de sugar – tetanie hipocalcemică**	<i>Autoimunitate</i> <i>Tumori limforeticulare:</i> limfoame, timoame; Poliomeliță paralică postvaccinală	Dețășarea tardivă a cordonului ombilical, regenerarea deficitară a rănilor.	<i>Manifestări autoimune,</i> LES, vasculită, dermatomiozită, sclerodermie, glomerulonefrită, angioedem

**Notă:** \* Agamaglobulinemia X-linkată (B. Bruton); \*\* Sindrom DiGeorge.

### C.2.3.5. Criteriile de spitalizare

#### Caseta 24. Criteriile de spitalizare a pacienților cu IDP

- Copii confirmați cu IDP care nu pot fi gestaționați în condiții de ambulator;
- Terapie de substituție cu Ig intravenos;
- Puseu infecțios/inflamator intens și trenant, pentru investigații și reconsiderare terapeutică;
- Apariția semnelor de complicații ale IDP pe parcursul supravegherii sau prezența patologiilor concomitente avansate;
- Complicații autoimune, oncologice.

#### Caseta 25. Criterii de spitalizare a pacienților în SATI

- Manifestări neurologice severe, progresive;
- IRA progresivă, necesitatea ventilației asistate;
- Insuficiența renală acută, insuficiența cardiacă acută;
- Sindrom hemoragic sever;
- Septicemia;
- Șocul de diferite etiologii;
- Hiperpirexia malignă.

### C.2.3.6. Tratamentul

#### Caseta 26. Principiile tratamentului IDP

##### *Scopul tratamentului:*

- Atingerea nivelului adecvat al markerilor statutului imun și al IG;
- Depistarea precoce și tratamentul adecvat al manifestărilor infecțioase;
- Profilaxia complicațiilor.

##### *Tratament nemedicamentos:*

- Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);
- Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;
- Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală);
- Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre IDP.

##### *Principii de tratament al procesului infecțios la pacienți confirmați cu IDP:*

- Antibiotice, antifungice și antivirale profilactic în funcție de forma clinică (tabelul 7) [C];
- Infecțiile vor fi depistate rapid și tratate agresiv [C];
- În cazul prezenței febrei peste 24 de ore se indica tratament. Se va lua în considerare terapia antibacteriană, antifungică, antiprotzoică, antimicobacteriană, antivirală;
- Pacientul va fi tratat cu antibiotice de spectru larg până microorganismul cauzal va fi identificat;

##### *Terapii specifice pentru IDP:*

- Terapie de substituție cu imunoglobulină i.v. sau s.c. [B];
- Interferon- $\gamma$ \*;
- Transplantul de celule stem hematopoietice\* [B];
- Transplantul de măduvă osoasă\*;
- Terapie genică\*;
- Altele – factor de stimulare a coloniilor granulocitare, PEG-ADA\* [C].

**Note:**

\* *Tratamentele marcate nu sunt înregistrate în Republica Moldova.*

Sursele potențiale de celule stem includ: măduva osoasă, sângele periferic sau sângele din cordonul ombilical.

Terapie genică se află în stadiul experimental, folosind utilizarea virionilor pentru substituția genelor absente și corijarea anomaliei.

**Tabelul 4. Strategii pentru managementul IDP**

	<b>Tratament de suport</b>	<b>Tratament etiopatogenetic</b>
<b>IDP combinată</b>	Terapie de substituție cu IG i/v, s/c; Tratament profilactic cu antibiotice; Tratament profilactic cu antifungice; Managementul agresiv al infecțiilor acute stabilite; Prevenție infecțiilor nosocomiale în timpul spitalizării; Interzicerea vaccinării cu vaccinuri vii.	Transplant medular; Transplant de celule stem; hematopoietice; Terapie genică în unele cazuri;
<b>Dereglările imunității umorale</b>	Terapie de substituție cu IG i/v, s/c; Tratament profilactic cu antibiotice; Tratament profilactic cu antifungice; Evaluarea auzului; Evaluarea funcției și statutului pulmonar; Monitoring riguros al patologiilor concomitente;	Terapia genica – tratamentul potențial al viitorului în unele cazuri;
<b>Defect ale imunității înnascute (al sistemului de complement și fagocitar)</b>	Antibioticoprofilaxia, Tratament profilactic cu preparate antifungice; Tratament de substituție cu IFN $\gamma$ în cazul bolii granulomatoase cronice; Vaccinarea (ex., antimeningococ); Terapie de substituție este indicată în unele cazuri;	Transplant medular; Terapia genica – tratamentul potențial al viitorului;

**Tabelul 5. Sumarul intervențiilor terapeutice pentru imunodeficiențele primare și complicațiile lor [5]**

<b>Diagnostic</b>	<b>IgG*</b>	<b>TCSH**</b>	<b>Terapie genică</b>	<b>Recomandări</b>
<b>Imunodeficiențele combinate</b>				
SCID (IL2RG, ADA)	Da	Da	Da	Evitarea tuturor vaccinurilor vii Profilaxia PPJ: SCID, CD40, CD40L Antimicrobiene la necesitate Produsele sangvine – iradiate, CMV negative: toate ADA: PEG-ADA
SCID (altele)	Da	Da	Nu	
Deficiență CD40L	Da	Da	Nu	
Alte IDP combinate	Da	Majoritatea	Nu	

				CD40, CD40L: G-CSF
<b>Sindroame cu imunodeficiențe</b>				
WAS	Da	Da	Da	Evitarea vaccinurilor vii atenuate: majoritatea Îngrijiri multidisciplinare: majoritatea WAS: splenectomie DGS: transplant de timus Imunomodulare în caz de necesitate Chimioterapie în caz de necesitate
AT	Unele	Nu	Nu	
DGS	Unele	Nu	Nu	
Altele	Unele	Unele	Nu	
<b>Deficiențe de anticorpi</b>				
Agamaglobulinemie	Da	Nu	Nu	Evitarea vaccinurilor vii în CVID, agamaglobulinemie Antibiotice: toate Splenectomie: CVID Chimioterapie: CVID Vaccinuri pneumococice: SIGAD, IGGSD, SAD
CVID	Da	Rar	Nu	
Altele	Da	Nu	Nu	
<b>Deficiențe ale reglării imune</b>				
FHL	Nu	Da	Nu	Antimicrobiene în caz de necesitate Chimioterapie în caz de necesitate Imunomodulatoare în caz de necesitate
ALPS	Nu	da	Nu	
IPEX	Nu	Da	Nu	
APECED	Nu	Nu	Nu	
Altele	Unele	Unele	Nu	
<b>Defecte ale celulelor fagocitare</b>				
Neutropenie				Evitarea tuturor vaccinurilor vii Antibioprofilaxie la toate IFN $\gamma$ : CGD Sanarea chirurgicală sau stomatologică: CGD, LAD-I Transfuzii de granulocite: CGD, LAD-I G-CSF: neutropenii Fucoză: LAD-II
BGrC	Nu	Da	Nu	
LAD	Nu	Da	Nu	
HIES tip 1	Unele	Rar	Nu	
MSMD	Nu	Unele	Nu	
<b>Defecte ale imunității înnăscute</b>				
Deficiență NEMO, alte NF- $\kappa$ B defecte	Da	Da	Nu	Evitarea vaccinurilor vii: NF- $\kappa$ B Profilaxia PPJ: NF- $\kappa$ B Antibioprofilaxie: NF- $\kappa$ B, CMCC G-CSF: sdr. WHIM Profilaxie antivirală: HSE
CMCC	Nu	Nu	Nu	
Sindromul WHIM	Da	Unele	Nu	
HSE	Nu	Nu	Nu	
<b>Boli autoinflamatorii</b>	Nu	Nu	Nu	Inhibitorii citokinelor (IL-1, TNF, IL-6): CAPS, DIRA, PAPA, PSMB8, TRAPS Steroizi: sindromul Blau, DITRA, HIDS, TRAPS Retinoizi: DITRA Cochicina: TRAPS

<b>Deficiențe de complement</b>	Nu	Nu	Nu	Antibiotice: toate Vaccin antipneumococic: C1-C4 Vaccin antimeningococic: C5-C9 Imunomodulatoare: C1, C2, C4, factorul H și I
<b>Patologii mediate de autoanticorpi anticitokinici</b>	Posibil	Nu	Nu	Plasmofereză Rituximab Supliment de citokine

Notă: \***Da** sau **Nu** indică dacă este sau nu substituția cu IgG un component standard în terapia patologiei.

\*\*Transplant de celule stem hematopoietice.

**Tabelul 6. Alegerea căii de administrare și regim de dozare a imunoglobulinei [1,4,19,24]**

<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Imunoglobulină i/v:</b> 400-800 mg/kg fiecare 3-4 săptămâni; doza se ajustează în baza concentrației IgG serice și răspunsului clinic la tratament	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creșterea rapidă a nivelului de IgG</li> <li>• Administrări mai rare (o dată la 3-4 săptămâni)</li> <li>• Nu necesită instruirea pacientului</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesită abord venos</li> <li>• Se administrează în condiții de spital</li> <li>• Risc de efecte adverse sistemice</li> <li>• Efecte adverse legate de concentrația sporită de IgG în primele 12-48 de ore (cefalee, febra, frisoane, greața, voma, dureri musculare, excepțional: meningita aseptică, anemie hemolitică),</li> <li>• Simptome legate de scăderea în timp a IgG serice</li> </ul>
<b>Imunoglobulină s/c:</b> <b>Doza inițială se calculează conform formulei:</b> [1.37 x doza IGIV (grame)] împărțit la [IV intervalul dintre perfuzii i/v (în săptămâni)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament la domiciliu</li> <li>• Nu e necesar accesul venos</li> <li>• Efecte adverse sistemice rare</li> <li>• Nivele mai constante de IgG</li> <li>• Calitatea vieții pacienților mai bună</li> <li>• Costuri spitalicești reduse</li> <li>• Flexibilitate mai mare a pacientului (nu e nevoie de spitalizări permanente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrări frecvente – 1-3 ori/săptămână</li> <li>• Efecte adverse locale (indurație, edem, prurit), de obicei tranzitorii</li> <li>• Necesită complianța pacientului la tratament</li> </ul>

**Notă:** Imunoglobulinele sunt administrate sub piele la nivelul bratului, abdomenului sau coapsei, folosind un ac special cuplat la o ”pompa” portabila (injectomat) sau seringă – ”tehnica sub presiune”

### **Caseta 27. Terapia de substituție cu imunoglobuline în IDP [1, 2, 10,16,19,24,32]**

- Terapia de substituție cu fracția IgG a imunoglobulinei umane este tratamentul standard pentru majoritatea pacienților cu hipogamaglobulinemie și unele deficiențe specifice de anticorpi [B]<sup>32</sup>;
- Scopul terapiei este de a menține nivele normale de IgG. Doza este individualizată pentru fiecare pacient;
- Poate fi administrată intravenos sau subcutanat.

#### **Preparatele de imunoglobulină:**

- Sunt produse din plasma donatorilor sănătoși;
- Este verificată prezența hepatitelor virale, HIV, ulterior se aplică mai multe măsuri suplimentare de inactivare virală (inactivare prin temperatură, enzime, detergenți și nanofiltrare) [C]<sup>32</sup>;
- Conțin 97-98% de IgG specifice la un spectru larg de patogeni.

#### **Beneficiile tratamentului cu imunoglobulină:**

- Sunt eficiente în reducerea infecțiilor și spitalizărilor;
- Păstrează funcția organelor și reduce consecințele asociate cu infecții recurente;
- Crește calitatea vieții pacientului;
- Crește durata de viață a pacienților.

#### **Principii de administrare:**

- Verificarea T, FR, FCC, TA, masei corpului înainte de administrare;
- Verificarea calității produsului;
- Calculul dozei și verificarea căii de administrare a preparatului (tabelul 6)

### **Caseta 28. Criterii de eficacitatea tratamentului**

- Normalizarea nivelului de Ig serice\*;
- Micșorarea semnelor clinice în cazul acutizării bolii;
- Lipsa complicațiilor toxice, infecțioase;
- Micșorarea necesității administrării Ig;
- Conștiența clară, hemodinamica stabilă, nivelul de SaO<sub>2</sub> optimal.

#### **\*Criteriul eficacității saturației este nivelul seric al IgG:**

- > 10 g/l – eficacitate bună;
- 8 - 10 g/l – efect satisfăcător;
- < 5 g/l – efect nesatisfăcător.

### **Caseta 29. Profilaxia complicațiilor infecțioase:**

- Nemedicamentoasă:
  - ✓ Evitarea spațiilor supraaglomerate, izolarea pacientului în faza acută;
  - ✓ Respectarea măsurilor igienice;
  - ✓ Inițierea precoce alimentației la sân a copilului nou-născut, în cazul necesității alimentației cu formule adaptate, utilizarea formulei de lapte praf fără lactoză, hidrolizat;
  - ✓ Evitarea alimentelor neprelucate termic;
  - ✓ Evitarea produselor alimentare ce conțin substanțe vii bacteriene/fungice (biochefir, bioiaurt, cașcaval cu mușegai) și a produselor de fermentare;
  - ✓ Consumul de apă fiartă sau butilată;
  - ✓ Evitarea administrării vaccinurilor vii [C]<sup>32</sup>.

- Medicamentoasă:
  - ✓ Indicarea antibioticoprofilaxiei în cazul prezenței sindromului febril cu durată peste 24 ore (tabelul 7);
  - ✓ Antibioticoprofilaxia înainte de intervenții chirurgicale/stomatologice planificate;
  - ✓ În cazul necesității transfuziei componentelor sangvine – utilizarea preparatelor UV-iradiate, ultrafiltrate, CMV-negative [C]<sup>32</sup>.

**Tabelul 7. Regimuri de profilaxie a infecțiilor bacteriene, fungice la copii și adulți cu IDP severe [2, 3, 5, 9]**

	<b>Copii</b>	<b>Adulți</b>
<b>Medicamente administrate per os</b>		
Amoxicillinum (a se lua în considerare Acidum clavulanicum, în caz de necesitate)	10-20 mg/kg zilnic sau 2 ori/zi	500-1000 mg pe zi sau de 2 ori/zi
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (doza pentru TMP)	5 mg/kg pe zi sau 2 ori/zi	160 mg pe zi sau 2 ori /zi
Azithromycinum	10 mg/kg săptămânal sau 5 mg/kg peste o zi	500 mg săptămânal sau 250 mg peste o zi
Clarithromycinum	7.5 mg/kg zilnic sau de 2 ori/ zi	500 mg zilnic sau de 2 ori pe zi
Doxycyclinum	La copii >8 ani; 25-50 mg/zi sau de 2 ori pe zi	100 mg pe zi sau 2 ori pe zi
Itraconazol	5 mg/kg zilnic	<50 kg – 100 mg zilnic >50mg – 200 mg zilnic
Fluconazol	3-6 mg/kg zilnic	100-400 mg
<b>Medicamente administrate inhalator</b>		
Tobramycinum	La copii >6 ani; 300 mg de 2 ori pe zi 28 zile se administrează, 28 de zile – nu	



**Tabelul 7. Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [5]**

Sursa, anul publicării	Recomandări:	Gradul de recomandare
GHID: <i>Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency</i> (2015). Francisco A. Bonilla et al., J Allergy Clin Immunol 2015;136:1186-205	Este important de a avea un indice înalt de suspexie a IDP, care se prezintă cu infecții recurente, tumori, maladii autoimune și combinațiile dintre acestea	D
	La pacienții cu IDP suspectate vor fi căutate și alte patologii care cresc susceptibilitatea la infecții	D
	Este important de a confirma localizarea exactă a infecției și microorganismul cauzal (când este posibil) la fiecare pacient cu IDP	F
	Un istoric familial focusat (infecții recurente, absența infecțiilor la frați, decese în copilăria fragedă, diagnostice de IDP) trebuie să fie colectat în scopul diagnosticului diferențial cu IDP	D
	O evaluare în trepte este recomandată pentru abordarea unei imunodeficiențe primare	D
	Evaluarea răspunsurilor imune specifice este esențială pentru diagnosticul de IDP	C
	Posibilitatea unei IDP X-linkate trebuie luată în considerare chiar și la pacientele de sex feminin, atunci când toate posibilitățile au fost excluse	D
	Statutul de purtător trebuie determinat la toate rudele pacienților cu IDP potențial afectate.	D
	După stabilirea diagnosticului de IDP este important de a purcede rapid la terapia profilactică ori de substituție sau la ambele.	C
	Substituția cu imunoglobuline i.v. sau s.c. este indicată pentru toate patologiiile cu defect major de producere a anticorpilor.	B
	Deficiența IgA asociată cu nivele reduse de IgG nu este o contraindicație pentru terapia cu IgG.	C
	Monitoringul pacienților cu terapie substitutivă cu IgG se efectuează regulat prin testarea concentrației serice de IgG.	D
	Plasarea unui cateter venos central DOAR pentru administrarea Ig i.v. trebuie descurajată.	F
	Terapia antimicrobiană agresivă și prolongată trebuie luată în considerare la pacienții cu imunodeficiență primară.	C
	Profilaxia antimicrobiană de scurtă și lungă durată trebuie luată în considerare la pacienții cu imunodeficiențe.	C
	Funcția și starea plămânilor trebuie monitorizate regulat la pacienții cu anamneză sau la cei cu risc de pneumonii recurente și/sau alte boli pulmonare cronice.	C
	Intervențiile chirurgicale cu scop de a reduce susceptibilitatea la infecții trebuie făcute cu precauție la pacienții cu IDP cunoscută sau suspectată.	F
	Terapia definitivă a IDP celulare sau combinate este transplantul de celule stem hematopoietice.	B
	Doar produsele sangvine CMV negative și purificate de limfocite pot fi administrate pacienților cu IDP celulară și combinată.	C
	Vaccinurile vii nu trebuie să fie administrate pacienților cu IDP.	C
Vaccinurile inactivate sau recombinante pot fi administrate pacienților imunocompromiși.	C	
Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru un pronostic favorabil.	F	
Pacienții cu IDP suspectată sau diagnosticată trebuie evaluați de un specialist certificat în domeniul imunologiei.	F	

Notă : B- Studii de cohortă sau cercetări caz-control cu risc minor de eroare sistemică ,rezultatele cărora pot fi extrapolate la populația respectivă

C- Studii de cohortă sau cercetări caz-control fără randomizare cu risc minor de eroare sistemică,rezultatele cărora nu pot fi difuzate la populația respectivă

D- descrierea seriilor de cazuri sau cercetare necontrolată sau părerea experților

F- Pe baza consensului Grupului comun de lucru privind parametrii de practică

### C.2.3.7. Supravegherea pacienților cu IDP

#### Caseta 30. Supravegherea pacienților cu IDP [2, 14, 31]

*Periodicitatea supravegherii pacienților cu IDP de către medicul de familie:*

- ✓ În primul an de supraveghere – lunar;
- ✓ În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 3-6 luni.

*Periodicitatea supravegherii pacienților cu IDP de către medicul din Centrul Ambulator de Fibroza Chistică și alte maladii rare:*

- ✓ În primul an de supraveghere – o dată la 3 luni (individualizat, la necesitate mai frecvent);
- ✓ În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – o dată la 6 luni;
- ✓ La indicații speciale

*Supraveghere curentă:*

- ✓ Pentru pacienții cu tratament de substituție cu Ig i.v. sau s.c. va fi stabilit nivelul de imunoglobuline serice:
- ✓ Înainte de inițierea tratamentului;
- ✓ În primul an – înainte de fiecare administrare;
- ✓ În următorii ani (în caz de evoluție stabilă) – în caz de necesitate (de obicei, anual);
- ✓ PCR pentru virusul hepatitei C – anual;

*Bilanțul anual al pacientului cu IDP:*

- Colectarea anamnezei și datelor importante despre evoluția maladiei de la bilanțul anual precedent;
- Examenul clinic complet, inclusiv determinarea indicilor antropometrici (greutatea, talia/înălțimea, perimetrul cranian) și transpunerea valorilor pe curbele de creștere
- Consultația specialistului cu aprecierea statutului nutrițional:
  - ✓ dieta pacientului;
  - ✓ aportul suplimentar de calorii și vitamine;
  - ✓ indicarea suplimentelor nutritive orale (unde este indicat);
  - ✓ modificarea greutateii ponderale și a statutului nutrițional în timp.
- Hemoleucograma completă cu descrierea formulei leucocitare detaliat;
- Sumarul urinei;
- Prelevarea probelor de sânge cu determinarea:
  - ✓ marcerii fazei acute ai inflamației (PCR, LDH);
  - ✓ nivelul electroliților serici (Na, K, Ca, Mg);
  - ✓ determinarea funcției renale (ureea, creatinina);
  - ✓ determinarea funcției hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină, proteina generală, proba cu timol, protrombina, fibrinogen, INR);
  - ✓ valorile glicemiei;
  - ✓ nivelul de Ig A, M, G, E;
- bacteriologie secrețiilor din focar patologic cu identificarea germenilor patogeni și indicarea antibioticogramei;
- Spirografia;
- Ecografia organelor cavității abdominale și a sistemului reno-urinar;
- Radiografia cutiei toracice;

- ECG și Eco-cord;
- *Examinări instrumentale suplimentare la necesitate:*
  - ✓ Ecografia timusului, ganglionilor limfatici;
  - ✓ Radiografia sinusurilor paranazale;
  - ✓ Radiografia oaselor și articulațiilor;
  - ✓ CT pulmonar cu substanța de contrast;
  - ✓ CT abdominal, craniu/cerebral, cutia toracică;
  - ✓ FEGDS;
- Cooperarea cu alți specialiști la necesitate în funcție de forma clinico-evolutivă a bolii – genetician, pneumolog, ORL-ist, neurolog, oftalmolog, stomatolog, alergolog, cardiolog, gastrolog, hematolog, nefrolog, dermatolog, endocrinolog, oncolog, infecționist, chirurg;
- Consilierea pacientului cu IDP și familiei lui de către asistentul social și/sau psiholog dacă este necesar.

#### **C.2.4. Complicațiile IDP**

##### **Caseta 31. Complicațiile IDP [2, 9, 30]:**

- Infecții severe.
- Procese autoimune (citopenii, endocrinopatii, enteropatii).
- Patologii gastrointestinale (autoimune, infecțioase, limfoproliferative).
- Patologii oncologice, limfoproliferative.
- Maladii alergice (de hipersensibilitate – alergii medicamentoase la pacienții sub tratament cronic cu antibiotice).

#### **C 2.5. Considerațiuni speciale**

- Introducerea *screening*-ului neonatal pentru imunodeficiente primare prin utilizarea metodei TREC/KREC preconizat pentru viitor;
- Pentru copii din familii cu istoric pozitiv de imunodeficiente primare confirmat se recomandă vaccinarea cu vaccin BCG după consult specializat și efectuarea testelor imunologice.

**D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU  
RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicul de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• cântar;</li> <li>• laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, proteinei-C reactive și sumarului de urină, imunoglobulinelor M, G, A, E, subclaselor G1, G2, G3, G4.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotice;</li> <li>• antifungice;</li> <li>• antivirale;</li> <li>• imunoglobulină s/c.</li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatru;</li> <li>• alergolog;</li> <li>• pulmonolog;</li> <li>• chirurg;</li> <li>• ORL-ist;</li> <li>• neurolog;</li> <li>• pediatru sau internist certificat în imunologie;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• oftalmoscop;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• cântar;</li> <li>• ecocardiograf;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea: creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, proteinei-c reactive, imunoglobulinelor M, G, A, E, G1, G2, G3, G4; examenul sumar al urinei;</li> <li>• cabinet de recuperare medicală;</li> <li>• cabinet de psihoterapie.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotice;</li> <li>• antivirale;</li> <li>• antifungice;</li> <li>• imunoglobulină i/v.</li> </ul>

**E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primele 3 luni de la debutul bolii diagnosticul de IDP.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3 luni de la debutul bolii. ( în % )	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3 luni de la debutul bolii pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu IDP.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare”( în % )	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare”, pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3.	Sporirea calității tratamentului la pacienții cu IDP.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare la copil”. ( în % )	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare la copil” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
4.	Sporirea numărului de pacienți cu IDP supravegheați conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare”.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare”. ( în % )	Numărul pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care sunt supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an.

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
5.	Sporirea numărului de pacienți cu IDP, care vor fi monitorizați pentru posibile efectele adverse în urma tratamentului continuu cu preparate de imunoglobuline.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost monitorizați pentru posibile efectele adverse în urma tratamentului continuu cu preparate de imunoglobuline, conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare”. ( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care au fost monitorizați pentru posibile efectele adverse în urma tratamentului continuu cu preparate de imunoglobuline, conform recomandărilor din PCN „Imunodeficiențele primare” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
6.	Sporirea numărului de pacienți cu IDP, cu minimalizarea implicării viscerale și menținerea activității zilnice.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică. ( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

## Ghid pentru pacienți și familia lor

### *Ce sunt imunodeficiențele primare?*

Imunodeficiențele primare sunt un grup larg de tulburări, care apar atunci când unele componente ale sistemului imun (anumite celule sau/și proteine) nu funcționează corespunzător. Se estimează că în jur de 1:2000 de persoane sunt diagnosticate cu IDP. Însă unele IDP sunt mult mai rare decât altele. Există forme relativ ușoare, pe când altele sunt severe. De obicei, sunt identificate în copilărie, dar pot fi diagnosticate și la vârsta de adult. Tratamentul IDP depinde de veriga sistemului imun care este afectată.

IDP sunt împărțite în opt grupe: deficiențe predominante ale anticorpilor, deficiențe combinate de celule B și T, alte sindroame bine definite, tulburări ale imunoreglării, defecte congenitale ale numărului sau funcției fagocitelor, defecte ale imunității înnăscute, boli autoinflamatorii și deficiențe de complement.

Limfocitele B produc imunoglobuline, cunoscute și sub numele de anticorpi. Imunoglobulinele sunt proteine capabile să neutralizeze microorganismele și să ajute fagocitele la recunoașterea, ingerarea și distrugerea lor.

Limfocitele T atacă microorganismele, cum ar fi virusii, și produc citokine, care ajută la recrutarea și activarea altor celule imune.

Fagocitele înglobează și distrug microorganismele.

Complementul este compus din proteine, care distrug microorganismele și ajută alte celule ale sistemului imun.

IDP sunt cauzate de defecte ereditare sau genetice ale sistemului imun. Ele nu au legătură cu SIDA (*sindromul imunodeficienței dobândite*), care este cauzat de o infecție virală (HIV). IDP nu sunt contagioase – nu este posibil să transmiți IDP altor persoane. Copiii pot moșteni IDP de la părinți.

Sistemul imun ajută în mod normal ca organismul să lupte cu infecțiile cauzate de microorganisme ( bacterii, virusuri, fungi sau protozoare). Pentru că sistemul imun la cei cu IDP funcționează anormal, pacienții cu IDP sunt mai predispuși la infecții. Aceste infecții apar mai des la pacienții cu IDP, sunt mai severe și mai greu de tratat sau pot fi cauzate de microorganisme neobișnuite. Pot apărea indiferent de anotimp, chiar și vara.

*Tratamentul pentru IDP poate:*

- Reduce numărul și severitatea infecțiilor;
- Trată alte simptome;
- Ajută și adulții cu IDP să ducă o viață normală.

Pacienții cu IDP sunt în mod normal tratați de specialiști certificați în imunologie. Conduita terapeutică depinde în mare măsură de tipul IDP, dar și de alți factori.

*Terapia de substituție cu imunoglobuline:*

Imunoglobulinele sunt proteine care recunosc microorganismele și ajută sistemul imun să le neutralizeze. În majoritatea IDP organismul produce un număr redus de imunoglobuline sau nu le produce deloc. Substituția cu imunoglobuline este principalul tratament al acestor boli, protejând organismul de numeroase infecții și reducând simptomele autoimune. Imunoglobulinele sunt folosite pentru tratamentul a numeroase IDP, cum ar fi: imunodeficiența comună variabilă, agamaglobulinemia Bruton, sindromul hiper-IgM X-linkat, sindromul Wiskott-Aldrich sau imunodeficiența combinată severă (SCID). Tratamentul trebuie administrat regulat, oferind doar o protecție temporară și durează, de obicei, toată viața.



Imunoglobulinele se administrează parenteral, pe cale intravenoasă sau subcutană. Ambele căi sunt eficiente, fiecare prezentând avantaje și dezavantaje.

*Administrarea intravenoasă (i.v.):* imunoglobulinele ajung direct în fluxul sangvin prin puncționarea unei vene. Fiecare infuzie poate dura 2-4 ore. Avantajul principal al terapiei i.v. este că permite administrarea unei doze mari de imunoglobuline. În consecință, tratamentul se repetă doar la 3-4 săptămâni. Dezavantajul rezidă în faptul că este necesară administrarea în spital. Se poate face și acasă, dar sub supravegherea unei asistente sau rude antrenate în acest sens. De asemenea, unii pacienți prezintă efecte adverse și se pot simți rău în timpul perfuziei sau după aceasta.

Doza de imunoglobulină este ajustată astfel încât să se obțină o cantitate suficientă de imunoglobuline în sânge, pentru a putea fi controlate infecțiile. Pentru că diferitele forme farmaceutice de imunoglobuline variază ușor și pot fi tolerate în mod diferit, pacientul și familia sa trebuie să își amintească numele produsului utilizat și să se asigure că îl primesc pe cel potrivit.

*Administrarea subcutană (s.c.):* imunoglobulinele sunt administrate sub piele la nivelul brațului, abdomenului sau coapsei, folosind un ac special cuplat la o „pomă” portabilă (injectomat) sau o seringă – „tehnica sub presiune”. Tratamentul durează doar 1-2 ore, dar se administrează o dată sau de mai multe ori pe săptămână. La administrarea SC este indicată atunci când apar probleme la tratamentul i.v. De asemenea, pacienții își pot administra singuri imunoglobulinele acasă sau pot fi ajutați de familie. Totuși, această cale nu este recomandabilă oricui. Pacienții care își administrează singuri tratamentul sau familiile acestora trebuie să dorească și să fie capabili să țină un grafic al dozelor și un jurnal al administrărilor. Acest tip de administrare este posibil doar cu condiția ca pacientul sau rudele sale să fie instruiți în prealabil.

*Care sunt posibilele efecte secundare?*

Cei mai mulți pacienți nu prezintă efecte secundare severe în urma tratamentului cu imunoglobuline. Unii pacienți pot avea simptome ca cefalee, amețeli, febră, frisoane, greață, vomă, dureri musculare sau de spate. Efecte secundare severe ca meningita „aseptică”, pierderea de globule roșii (anemie hemolitică), evenimentele tromboembolice (dezvoltarea de cheaguri de sânge, de exemplu, la inimă, creier sau plămâni) și reacțiile alergice severe sunt foarte rare. Aceste efecte secundare apar mai rar în cazul administrării pe cale s.c. decât i.v. Administrarea s.c. cauzează adesea tumefacție și durere la locul injectării.

Imunoglobulinele se obțin din plasma umană de la donatori sănătoși. Tratamentul cu imunoglobuline are un istoric excelent de siguranță. Pentru că toate produsele biologice prezintă totuși un risc minim de infestare cu viruși, în cazul imunoglobulinelor riscul este redus de o atentă selecție a donatorilor de plasmă, testarea donărilor și de procesul de fabricație propriu-zis. Deși substituția cu imunoglobuline protejează organismul de multe infecții comune sau grave, nu previne toate infecțiile. Pacienții tratați cu imunoglobuline trebuie să ia măsuri de precauție împotriva infecțiilor, cum ar fi o igienă corespunzătoare sau, în unele cazuri, tratament cu antibiotice. Pacienții sau părinții lor ar trebui să contacteze medicul ori de câte ori suspectează o infecție. Medicul sau asistenta îi pot sfătui căror infecții să le acorde atenție.

Imunoglobulinele sunt disponibile în majoritatea țărilor, dar adeseori se găsesc doar în centre unde există un specialist în tratamentul IDP. Modul în care acest tratament este suportat de sistemul național de sănătate diferă de la o țară la alta, în funcție de sistemul asigurărilor de sănătate. Pacienții pot, de asemenea, contacta organizația națională de pacienți din țara respectivă pentru informații suplimentare.

***Transplantul de celule stem (sau măduvă hematogenă)***

Celulele stem sunt celule imature care se pot divide și matura în diferite tipuri de celule imune. Transplantul de celule stem este un tratament specializat, în care celulele stem sunt recoltate din măduva osoasă sau sângele din cordonul ombilical al unui donator sănătos și sunt introduse în organismul unor pacienți cu anumite IDP, atunci când celulele imune sunt inexistente sau nu funcționează corespunzător.

Transplantul de celule stem poate fi foarte eficient, dar se efectuează doar în anumite tipuri de IDP, cum ar fi imunodeficiența combinată severă, sindromul hiper-IgM, boala granulomatoasă cronică (BGC), sindromul Wiskott-Aldrich și sindromul Duncan.

Posibilele riscuri ale transplantului de celule stem sunt legate de faptul că sistemul imun al pacientului poate ataca celulele donate sau celulele donate pot ataca organismul pacientului. Pentru a evita aceasta, donatorul ideal este un frate sau o soră, ale căror celule sunt compatibile cu cele ale pacientului. Uneori, însă, donatorul poate fi chiar o rudă care nu este compatibilă cu pacientul sau o persoană neînrudită, dar compatibilă. Unii pacienți au nevoie de chimioterapie în vederea pregătirii sistemului lor imun pentru transplant.

Transplantul cu celule stem se poate efectua doar în unități specializate în transplantul de măduvă hematogenă, protocolul putând varia de la o țară la alta. Pacienții și îngrijitorii, împreună cu medicul, trebuie să obțină informații despre specificul sistemului de sănătate de care aparțin.

#### *Antibioticele și alte tratamente*

Pacienții cu IDP au nevoie adesea de antibiotice pentru a trata sau preveni infecțiile. Antibioticele sunt eficiente doar în cazul infecțiilor cauzate de bacterii. Alte tipuri de medicamente pot fi necesare în cazul infecțiilor cu fungi (candida) sau cu viruși (varicela).

Aceste tratamente se administrează de obicei oral, dar în anumite situații se pot administra parenteral (prin injecții sau perfuzii). Deseori, pacienții cu IDP au nevoie de aceste tratamente timp îndelungat. Este foarte important să se respecte instrucțiunile date de medic, asistent și farmacist.

#### *Alte tratamente care se pot administra includ:*

*Factorul stimulant de creștere a coloniilor de granulocite (G-CSF)*, care se folosește pentru a crește producția de granulocite (celule ale sistemului imun) la pacienții cu anumite IDP, de ex., BGC și sindromul hiper-IgM. G-CSF este administrat prin injecție s.c.

*Interferonul gamma*: interferonul gamma este o proteină, care ajută celulele sistemului imun să distrugă microorganismele intracelulare. Pacienților cu anumite IDP (în special BCG) li se poate administra interferon gamma pentru a-i proteja împotriva infecțiilor. Interferonul gamma se administrează s.c.

*PEG-adenozin deaminaza (ADA)*: pacienții cu IDCS cauzată de deficiența ADA, o formă a imunodeficienței combinate severe, suferă de lipsa enzimei (un tip de proteină) numită adenzin deaminază. Acestor pacienți li se poate face substituție cu PEG-ADA prin intermediul unei injecții intramusculare.

*Terapia genică* prevede corectarea genelor defecte în celulele stem ale pacientului. Până acum a fost folosită doar pentru a trata anumite forme severe de IDP, ale căror gene deficitare au fost identificate, cum ar fi BGC și IDCS. Această terapie este încă în curs de evaluare.

*Fizioterapie*: uneori, pacienții cu IDP primesc fizioterapie pentru a fi ajutați la respirație, în special dacă plămânii au fost afectați de infecții ale căilor respiratorii inferioare.

*Tratamente pentru simptome autoimune*: IDP pot determina, de asemenea, sistemul imun să atace propriul organism, fenomen numit autoimunitate. Aceasta poate cauza durere și tumefacție la nivelul articulațiilor, cunoscută ca „artrită”. Poate, de asemenea, cauza erupții cutanate, pierdere de globule roșii (anemie) sau de trombocite implicate în coagularea sângelui, inflamații ale vaselor de sânge, diaree sau boli renale. Pacienții cu IDP sunt mai susceptibili de a suferi de astm și alergii. Problemele autoimune,

cum ar fi artrita, sunt rezolvate folosind diverse tratamente care împiedică celulele imune să atace propriul organism. Steroizii (sau corticosteroizii) sunt cei mai folosiți în aceste cazuri. Deoarece aceste tratamente scad imunitatea organismului, poate crește riscul de infecții. Aceste medicamente se administrează în tratarea IDP doar la indicația și sub supravegherea medicului specialist. Este important să se respecte instrucțiunile din prospect, atât în cazul acestor medicamente, cât și al altor tratamente prescrise.

*Medicina complementară (sau alternativă)* nu poate înlocui tratamentul administrat în spital sau clinică. Pacienții sau părinții acestora trebuie să se consulte cu echipa de medici și asistenți care-i supraveghează înainte de a lua orice tratament complementar.

### **Echipa medicală**

Pacienții cu IDP sunt tratați de specialiști certificați în imunologie. Vizitele sunt necesare, frecvența lor variind în funcție de specificul IDP și conduita terapeutică urmată. Alături de medicul specialist, alte cadre medicale din echipă ajută la îngrijirea pacienților cu IDP. Această echipă este formată din asistenți, fizioterapeuți, nutriționiști sau dieteticieni și farmaciști.

Centrul de imunologie va transmite medicului de familie toate datele legate de conduita terapeutică. Pacienții sau familia acestora trebuie să se asigure că și alte categorii de cadre sanitare implicate știu despre boala lor (chirurgi, stomatologi, asistente și farmaciști).

### Vaccinarea pacienților cu imunodeficiențe primare [27]

Vaccin	Imunodeficiențe combinate		Deficiențe de anticorpi		Pacienții cu terapie de substituție	Deficiențe ale reglării imune	Deficiențe fagocitare		Defecte ale imunității înnăscute			Boli auto-inflamatorii	Deficiențe ale sistemului complement
	Severe	Lejere	Severe	Lejere			BGrC, neutropenii	LAD	Bacteriene	Virale	Micobacterii		
<b>Vaccinuri subunitare/inactivate</b>													
DTPa	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
HepA	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
HepB	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
HIB	B	A	B	A	B	A	A	A	E	A	A	A	E
HPV	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Antigripal (s/c, i/m)	B	A	A	A	A	A	E	A	A	A	A	A	A
Antimeningococic	B	A	B	A	A	A	A	A	E	A	A	A	E
Antimeningococic serotip B	B	A	B	A	A	A	A	A	E	A	A	A	E
Antipneumococic conjugat	B	A	B	A	B	A	A	A	E	A	A	A	E
Antipneumococic polizaharidic	B	A	B	A	B	A	A	A	E	A	A	A	E
Polio (i/m)	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
Antirabic	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>Vaccinuri vii atenuate</b>													
Gripa	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

ROR	C	D	C	D	C	A	A	C	A	C	A	A	A
Polio (oral)	C	C	C	C	C	A	A	C	A	C	A	A	A
Rotavirus	C	C	C	D	C	A	A	C	A	C	A	A	A
Varicela	C	D	C	D	C	A	A	C	A	C	A	A	A
BCG	C	C	D	D	D	D	D	C	C	D	D	C	D

A: Nu pot dăuna; beneficiu posibil; administrarea recomandată; se utilizează conform calendarului național de vaccinare.

B: Nu pot dăuna; beneficiu puțin probabil; administrarea nu se recomandă.

C: Pot dăuna (semnificativ); beneficiu puțin probabil; administrarea nu se recomandă.

D: Pot dăuna (nesemnificativ); beneficiu posibil; administrarea se recomandă.

E: Administrarea recomandată pentru beneficiu terapeutic.

**Standardele de referință ale indicilor statusului imun la copii și adulții aparent sănătoși de diverse vârste [1, 2, 3, 31]**

<b>Vârsta</b>	<b>1-3 luni</b>	<b>4-12 luni</b>	<b>12-24 luni</b>	<b>2-5 ani</b>	<b>6-8 ani</b>	<b>9-11 ani</b>	<b>12-15 ani</b>	<b>16-18 ani</b>	<b>Adulți</b>
<b>Indicii</b>									
<b>Eritrocite abs. 10<sup>6</sup>/l</b>	3,8-5,4	3,8-5,13	3,7—5,0	3,9-5,1	4,0-5,2	4,0-5,2	4,1-5,3	4,1-5,3	4,0-5,1 B
<b>Hemoglobina g/l</b>	110-140	110-135	110-135	115-135	115-155	115-155	120-160	132-164 B	132-164 B
<b>Hematocrit %</b>	34-42	34-42	33-39	33-39	33-42	35-45	35-45	36-49	42-51 B
<b>Trombocite 10<sup>3</sup>/l</b>	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400
<b>Leucocite 10<sup>3</sup>/l</b>	7-13	7-12	7-12	6,1-10	4,8-9	4,8-8	5,2-8	4,0-9,0	4,0-9,0
<b>Granulocite %</b>	18-36	20-40	23-43	34-56	43-59	43-59	45-61	48-78	48-78
<b>Granulocite abs.</b>	1,26-4,68	1,4-4,8	1,6-5,1	2,0-5,6	2,0-5,3	2,0-4,7	2,3-4,8	2,040-5,8	2,040-5,8
<b>Monocite %</b>	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	3-11
<b>Monocite abs.</b>	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	90-600	90-600
<b>Limfocite %</b>	55-78	45-79	44-72	38-64	36-43	36-43	36-43	19-37	19-37
<b>Limfocite abs.</b>	2,9-8,8	3,6-8,8	2,18-8,27	2,4-5,81	2-2,7	2-2,7	2-2,7	1,2-3	1,2-3
<b>CD3<sup>+</sup> (T-total) %</b>	55-78	45-79	53-81	62-80	66-76	66-76	66-76	55-80	55-80

	<b>1-3 luni</b>	<b>4-12 luni</b>	<b>12-24 luni</b>	<b>2-5 ani</b>	<b>6-8 ani</b>	<b>9-11 ani</b>	<b>12-15 ani</b>	<b>16-18 ani</b>	<b>Adulți</b>
<b>CD3<sup>+</sup> (T-total) abs.</b>	2,07-6,5	2,2-6,4	1,46-5,44	1,61-4,23	1,4-2,0	1,4-2,0	1,4-2,0	0,8-2,2	0,95-1,8
<b>CD4<sup>+</sup> (T helper) %</b>	41-64	36-61	31-54	35-51	33-41	33-41	33-41	31-51	31-51
<b>CD4<sup>+</sup> (T helper) abs.</b>	1,4-5,1	1,7-4,6	1,0-3,6	0,9-2,8	0,7-1,1	0,7-1,1	0,7-1,1	0,6-1,6	0,57-1,1
<b>CD8<sup>+</sup> (T citotoxice) %</b>	16-35	16-34	16-38	22-38	27-35	27-35	27-35	12-30	19-35
<b>CD8 abs.</b>	0,65-2,45	0,72-2,49	0,58-2,16	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,2-0,65	0,45-0,85
<b>CD4/CD8</b>	1,3-3,5	1,2-3,5	1,0-3,0	1,0-2,1	1,1-1,4	1,1-1,4	1,1-1,4	3-2,4	1,5-2
<b>CD16 %</b>	5,2-17,3	6,2-18,2	7,5-18,7	7,5-19,5	10,6-22,4	10,6-22,4	9,9-22,9	6-20	7-20
<b>CD16 abs.</b>	0,32-1,14	0,04-0,9	0,8-1,0	0,096-1,3	0,096-1,3	0,096-1,3	0,1-0,5	0,15-0,6	0,18-0,42
<b>CD19+ LB %</b>	19-31	19-31	19,4-30,4	21-28	12-22	12-22	12-22	5-19	6-19
<b>CD19+ LB abs.</b>	0,5-1,5	0,5-1,5	0,54-1,34	0,7-1,3	0,3-0,5	0,3-0,5	0,3-0,5	0,1-0,5	0,15-0,4
<b>CH50</b>	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	
<b>IgG g/l</b>	3,3-9,1	3,2-12,8	4,6-14,6	8,8-15,4	9,7-11,7	9,4-16,6	9,7-20	4,7-16,2	7-16
<b>IgA g/l</b>	0,1-0,2	0,09-0,72	0,1-1	0,3-1,5	0,9-1,9	0,9-2,9	1-2,3	0,6-2,6	0,7-4
<b>IgM g/l</b>	0,4-1,2	0,15-1,73	0,6-1,8	0,8-1,6	0,8-1,9	0,6-2	0,6-2	0,5-2,1	0,4-2,3
<b>IgE UI/ml</b>	0-30	0-30	0-40	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100

**Standarde de referință ale TREC (la  $10^5$  celule de leucocite) la copii de diferite vârste [1, 2, 3, 31]**

Vârsta(ani)	0-1 an	1-6 ani	6-12 ani	12-18 ani
Valori				
majore	$1,6 \times 10^5$	$3,2 \times 10^5$	$7,9 \times 10^4$	$2,5 \times 10^4$
minimale	$1,2 \times 10^5$	$1,4 \times 10^4$	$7,3 \times 10^3$	$2,3 \times 10^3$
medii	$1,40 \times 10^5$	$3,38 \times 10^4$	$3,86 \times 10^4$	$1,36 \times 10^4$

**Anexa 5 .Standarde de referință ale KREC (la  $10^5$  celule de leucocite) [1, 2, 3, 31]**

Vârsta (ani)	0-18 ani
Valori	
maximală	$1,0 \times 10^5$
minimală	$1,0 \times 10^3$
medie	$1,0 \times 10^4$

**Anexa 6 . Nivelul citokinelor sangvine ale persoanelor aparent sănătoase [1, 2, 3, 31]**

Tip de citokine	Nivelul citokinelor (pg/mL)
IL-1 $\beta$	0 - 11
IL-2	0 - 10
IL-4	0 - 4
IL-6	0 - 10
IL-8	0 - 10
IL-10	0 - 31
INF- $\alpha$	0 - 5
IFN- $\gamma$	0 - 10
INF- $\lambda$	0 - 6
IL-18	104 - 650



<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN „IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE”</b>		
	<b>Domeniul prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul de înregistrare a pacientului din „Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu știu
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat
9	Numele medicului curant	
10	Categoria IDP	celulare [a] = 1; umorale [b] = 2; combinate [c]=3
<b>INTERNAREA</b>		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în Secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Aprecierea stadiului clinico-evolutiv	Acută, rapid progresivă = 1; subacută, moderată progresivă = 2; cronică, lent progresivă = 3
21	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>		
22	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
24	Tratament antimicrobian	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

25	Tratament antiviral	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament substitutiv	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului
28		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>		
29	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu IDP = 1; Deces favorizat de IDP = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Abraham R.S. Relevance of laboratory testing for diagnosis of primary immunodeficiencies: a review of case-based examples of selected immunodeficiencies. *Clin.Mol.Allergy*, 2011; nr. 9 p.6-41.
2. Andrieș L.; Cernetchi O.; Barba D.; et.al. *Imunologie clinică: Compendiu*. Chișinău, 2014, „Tipografia Centrală”, p .386-431.
3. Andrieș. L., Revenco N., Stratan V. et al. *Imunodeficiența primară de tip umoral diagnostic și tratament*, Chișinău, 2017, Tipografia „Foxtrot”, 56 p.
4. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI): Primary immunodeficiencies (PID) – Clinical update. [www.allergy.org.au](http://www.allergy.org.au), 2014, p.1-25
5. Bonilla F. A., David A. Khan, Zuhair K. Ballas, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency., *J. Allergy and Clin. Immunol.* 2015; vol. 136,nr.5, p.1186-1205.
6. Borte, S., von Döbeln U., Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases, *Curr. Opin. Hematol.* [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) 2013,p.48-54.
7. Bousfiha A., Teddane L., Picard C. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies., *J.Clin. Immunol.* 2018, 38, p. 129-143.
8. Boyle J., Buckley R. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States, *Journal of Clinical immunology*, 2007, vol: 27 (5), p.497-502
9. Buckley R. H., et al. Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. Third edition, 2015, p.1-36
10. Rich R. R., Fleisher T.A., Shearer W.T. *Clinical immunology: principles and practice*, 3th edition, 2015, p. 456-467.
11. Cochino A. *Imunodeficiențe primare. „Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie”*, București, 2016, p. 301-303.
12. Cochino A. *„Scurt protocol de diagnostic și tratament în urgența imunodeficiențelor primare la copii*,București, 2016
13. Cochino A., Covrăcescu M., Cherchina I. Deficitul selectiv de IgA și boala celiacă. *Practica medicală*, 2011, Vol .VI, Nr. 3 (23), p. 259-263.
14. de Vries E., Cordona A.A., Lotiff A.H., et al. Patient-Centred Screening for Primary Immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 UPDATE (ESID), *Clinical Exp.Immunolog.*, 2012, vol.167,p.108-119.
15. Immune Deficiency Fondation. *Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases (Third edition)*, Maryland,2015, p. 40,
16. Jordan S., Orange J.S. *Clinical Update in Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. Clinical Focus on Primary Immunodeficiencies*, 2011, Vol. 14, p. 1-9.
17. Kainulainen L., Vuorinen T., Rantakokko-Jalava K. et al. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin Immunol* ,2010; p.120-126
18. Lehman H., *Skin manifestations of primary immune deficiency. Clin.Rev.Allergy Immunol.*, 2014, vol.46 (2) p.154-168.
19. Linfman-Framme J., Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs* ,2013,73(12), p. 1307-1319
20. Miron N., Manea I., Feldrihab V., et al. *Imunodeficiențele primare ale anticorpilor la adulți – noi perspective de diagnostic și terapie în România.*, 2013,nr.16(1214)
21. Modell V., Gee B., Lewis D.B. et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) – diagnosis, treatment and economic impact: an updated report from Jeffrey Modell Foundation. *Immunol. Res*, 2011 ,vol.51(1),p.61-70.

22. Kliegman M. R. , Stanton B., Geme J.S., et. al. , Nelson Textbook of Pediatrics, Vol. 2 Set, 20th Edition, 2015, p. 1369-1387.
23. Brodzki N., Jönsson G., Skattum L. , et.al. Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: occurrence, clinical characteristics and immunological findings., BMC Immunology, 2014 ,vol. 15 (1) p. 31-49.
24. Perez E., Orange JS, Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017 ,vol. 139, p. S1-S46.
25. Gray P., Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: When and how to investigate for primary immunodeficiency, Journal of Paediatrics and Child Health, 2012 ,vol. 48 (3), p. 202-209
26. Routes J., Abinun M., Al-Herz W. et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. J. Clin Immunol,vol. 34(4), p. 398-424.
27. Shearer W. T., Fleisher T. A., Buckley R. H. et. al.,Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. J. Allergy Clin Immunol ,2014,vol.133(4), p. 961-966.
28. Белевцев М., В. Диагностика комбинированных первичных иммунодефицитов. Роль проточной цитометрии в оценке иммунодефицита. Минск, 2017,48 с.
29. Клинические протоколы диагностики и лечения Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Тяжелый комбинированный иммунодефицит , 2016, 17 с.
30. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И. Г. и др., Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения, Медицинская иммунология, 2017, Т.19, N.5, с. 505-512.
31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена иммунитета. М., 2014,35 с.
32. Bonilla F. A., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1186-205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>