

# POLIMORFISMUL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA UN COPIL CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ COMBINATĂ

Svetlana Sciuca<sup>1,2</sup>, Zinaida Ceban<sup>1,2</sup>, Cristina Tomacinschii<sup>1,2</sup>, Diana Cojocari<sup>1,2</sup>,  
Guitu Marina<sup>1,2</sup>, Elena Papadie<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

## Rezumat

Dificultatea de a recunoaște IDP precoce a condus la punerea în aplicare a celor zece semne de alarmă ale imunodeficienței primare (IDP) sugerate de Jeffrey Modell Foundation (JMF) în 1993, pentru a crește gradul de conștientizare cu privire la imunodeficiențele primare.

**Scopul lucrării** este de a crește vigilența pentru stările imunocompromise cu procese infecțioase severe cu evoluție trenantă, prin utilizarea celor 10 criterii de alarmă pentru imunodeficiențe primare elaborate de JMF, prin prisma unui caz clinic.

**Materiale și metode:** Se prezintă cazul unui băiețel, cu vârsta de 7 luni, care a fost diagnosticat cu imunodeficiență primară combinată, în baza evaluării criteriilor JMF, precum și a rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice.

**Rezultate:** Copilul a fost născut prematur, la termenul 36-37 săptămâni de gestație cu greutatea la naștere 2950 grame, talia 42 cm, scorul Apgar 6/6 puncte, în stare foarte gravă cu SpO<sub>2</sub> -60%, care rapid scade pînă la 40%, necesitând intubare și plasare la ventilație artificială pulmonară. În perioada neonatală a suportat Sepsis, MODS. Copil frecvent bolnav, pneumonii complicate în anamneză, care au necesitat antibioticoterapie intravenoasă. Adaos ponderal deficitar, malnutriție gradul II. La investigarea imunoglobulinelor serice, se atestă nivele scăzute de imunoglobuline serice: IgA ( 0.17-0.50 mg/ml ), IgG (1.46-3.5 mg/ml ), IgM (0.18-0.97 mg/ml). Hemoleucograma relevă limfopenie 6% – 41%, eozinofilie 22 - 43 %. La tomografia computerizată a toracelui și creierului, se atestă modificări patologice pneumofibrotice, otită medie și mastoidită bilateral. Sindrom plurimalformativ. Sindrom Pierre-Robin. Microcefalie. Malformație cardiacă congenitală. Foramen ovale patent.

**Concluzii:** În contextul polimorfismului manifestărilor clinice la copilul dat au putut fi apreciate 8 din cele 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare propuse de Jeffrey Modell Foundation (JMF), permițînd diagnosticarea precoce a IDP.

**Cuvinte cheie:** 10 semne de alarmă; copii; imunodeficiență primară.

# POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN A CHILD WITH COMBINED PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Svetlana Sciuca<sup>1,2</sup>, Zinaida Ceban<sup>1,2</sup>, Cristina Tomacinschii<sup>1,2</sup>, Diana Cojocari<sup>1,2</sup>, Guitu  
Marina<sup>1,2</sup>, Elena Papadie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

<sup>2</sup>IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

## Abstract

The difficulty in recognizing early IDP led to the implementation of the Ten Warning Signs of Primary Immunodeficiency (PID) suggested by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) in 1993 to raise awareness of primary immunodeficiencies.

**Background:** to increase vigilance for immunocompromised conditions with severe infectious processes with a threatening course, using the 10 alarm criteria for primary immunodeficiencies developed by JMF, through the prism of a clinical case.

**Material and methods:** We present the case of a 7-month-old boy who was diagnosed with primary combined immunodeficiency based on the evaluation of the JMF criteria and the results of clinical and paraclinical investigations.

**Results:** The baby was born premature, at 36-37 weeks gestation with birth weight 2950 grams, waist 42 cm, Apgar score 6/6 points, in a critical condition with oxygen saturation -60%, rapidly decreasing to 40%, requiring intubation and placement on artificial lung ventilation. In the neonatal period he suffered Sepsis, MODS. Frequently ill child, complicated pneumonia in anamnestic, requiring intravenous antibiotic therapy. Poor weight gain, grade II of malnutrition. On investigation of serum immunoglobulins, low serum immunoglobulin levels are demonstrated: IgA ( 0.17-0.50 mg/ml ), IgG (1.46-3.5 mg/ml ), IgM (0.18-0.97 mg/ml). Haemolucogram reveals lymphopenia 6% - 41%, eosinophilia 22 - 43%. Computed tomography of the chest and brain shows pathological pneumofibrotic changes, bilateral otitis media and mastoiditis. Plurimalformative syndrome. Pierre-Robin syndrome. Microcephaly. Congenital cardiac malformation. Patent foramen ovale.

**Conclusions:** In the context of the polymorphism of the clinical manifestations of this child, 8 of the 10 warning signs for primary immunodeficiencies proposed by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) could be appreciated, allowing early diagnosis of IDP.

**Key words:** 10 warning signs; children; primary immunodeficiency.

## Introducere

Dificultatea de a recunoaște IDP în timp util a condus la aplicarea screening-ului nou-născutului în acest sens. Astfel în 1993, Jeffrey Modell Foundation (JMF) [1], care este o organizație globală dedicată diagnosticării precoce și tratamentului imunodeficiențelor primare, în colaborare cu Crucea Roșie Americană și cu consiliul consultativ medical pentru a elaborat „10 semne de avertizare ale imunodeficienței primare” pentru a promova diagnosticul cât mai precoce posibil. Prin urmare recunoașterea semnelor sugestive de imunodeficiență primară este indispensabilă [2,3]:

1. Istoric familial de IDP sau deces prematur inexplicabil (ex.: până la vârsta de 30 de ani);
2. Eșecul creșterii (inabilitatea copilului de a lua în greutate sau/și de a crește);
3. Necesitatea administrării antibioticelor intravenos sau/și spitalizare pentru o infecție;
4. Două sau mai multe infecții ale sinusurilor în primul an de viață;
5. Două sau mai multe pneumonii în primul an;
6. Patru sau mai multe infecții otice pe an;
7. Două sau mai multe episoade de sepsis, meningită, osteomielită (per viață);
8. Două sau mai multe luni de antibioterapie fără efect;
9. Candidoză mucocutanată rezistentă sau recurentă;
10. Abcese cutanate profunde sau abcese ale organelor interne recurente.

Imunodeficiențele primare (erori înăscute ale imunității, IDP) reprezintă un grup heterogen de dereglări, a căror cauză sunt mutațiile genelor specifice cu defecte ale unui sau câtorva componente ale sistemului imun. Formele severe de IDP, de obicei, se manifestă în perioada neonatală sau de sugar. Recunoașterea precoce a IDP severe este critică, pentru că succesul tratamentului depinde de diagnosticul timpuriu. Cu toate acestea, anchetele naționale referitoare la IDP elaborate de „*Immune Deficiency Foundation*” din SUA au constatat că aproximativ 60% dintre pacienți nu au fost diagnosticați până la vârsta adultă, în pofida faptului că mulți au raportat afecțiuni grave sau cronice de sănătate înainte cum ar fi sinusita, bronșita și pneumonia. [4]

Conform unui studiu prospectiv, realizat în perioada iunie-decembrie 2020, pe un lot de 64 copii cu IDP, cu vârsta între 5-13 ani, în care au fost analizate aceste 10 semne de alarmă, s-a obținut o predominanță a următoarelor semne: administrarea antibioticelor orale 45,91 %, prezența abceselor 4,32 %, eșecul creșterii 37,75 %, afte 43,87 %, antibiotice intravenos 82,65 %, septicemii 10,10 %, istoric familial de IDP 25,51 %, infecții otice 8,16 %. [5]

Un alt studiu care a implicat 200 de pacienți, ce a avut ca scop evaluarea frecvenței și a întârzierii diagnostice a tulburărilor de imunodeficiență primară în rândul pacienților suspecți pe baza celor 10

semne de alarmă, s-a observat predominanța pneumoniei- 28 %, sinusitei - 12,5 %, otită medii-8,5 %. [6]

Analiza a literaturii de specialitate sugerează că o mare parte a pacienților cu procesele infecțioase severe cu evoluție trenantă sunt frecvent o mască a unor stări imunocompromise cum sunt imunodeficiențele primare. Criteriilor OMS Jeffrey Modell Foundation (JMF) utilizează 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare (IDP) care necesită a fi luate în considerație când avem acești pacienți la vizită.

**Scopul lucrării** este de a crește vigilența pentru stările imunocompromise cu procese infecțioase severe cu evoluție trenantă, prin utilizarea celor 10 criterii de alarmă pentru imunodeficiențe primare elaborate de JMF prin prisma unui caz clinic.

**Materiale și metode:** Se prezintă cazul unui băiețel, cu vârsta de 7 luni, care a fost diagnosticat cu Imunodeficiență Primară Combinată, în baza evaluării criteriilor JMF, precum și a rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice.

#### **Prezentare de caz clinic.**

Copilul C.A., băiețel, cu vârsta de 7 luni,  $t^{\circ}$  - 37,4 C; FR - 42/min; FCC - 137/min; SpO<sub>2</sub>-96 %, Masa =6000 g (<1 P, -4,82 z) Talia= 61 cm (<1 P, -6,84 z), IP- 0,70, IN-1, IS-0,88 ( Malnutriție gr. II). Se internează în secția Pneumologie cu respirație accelerată, subfebrilitate (37,3 C), vome repetate, tuse semiproductivă frecventă, raluri orale, retracție intercostală și subcostală, paliditatea tegumentelor, cianoză periorală ușoară.

Starea generală a copilului la internare era gravă, copilul fiind apatic, alimentat prin sonda nazogastrică cu multiple dismorfii: despicătură palatină, glosotoză și retrognația mandibulei.

**Anamneza vieții și a bolii:** Copilul născut prematur, de la S II, N II la termenul 36-37 săptămâni de gestație cu greutatea la naștere 2950 gr., talia 42 cm, perimetrul cranian 42 cm, perimetrul toracic 32 cm, Scorul Apgar 6/6 puncte. Antecedente morbide ale mamei pe parcursul sarcinii: pielonefrită gestațională, HTA, viroză, anemie fierodefictară.

La naștere starea generală a copilului este apreciată ca foarte gravă, cu tegumente cianotice, țipăt slab, SpO<sub>2</sub> -40-60%, necesitând intubare și plasare la ventilație artificială pulmonară (VAP). La examinare copilul cu mandibula mică, limba scurtă și mică, palatul dur dehiscent. Copilul internat în secția RTI nou-născuți 11 zile, apoi a fost transferat în secția Prematuri la post intensiv, oxigenodependent. S-a aflat plasat la VAP timp de 30 zile, transferat ulterior în secția Patologia nou-născutului, unde s-a aflat 14 zile. La internare în secția Patologia nou-născutului (1 lună de viață), Masa – 3062 g, Talia - 54cm, perimetrul cranian – 30 cm, perimetrul toracic – 33 cm. La externare masa 3520 grame-adaos ponderal deficitar. Deci, în prima lună de viață copilul a adăugat 112 g, iar în

următoarele 14 zile 458 g. La vârsta de 1 lună și 20 zile internat în RTI pediatrică cu starea generală foarte gravă până la extrem, determinată de insuficiență respiratorie gradul III, sindrom febril, sindrom toxic, agitație psihomotorie. Este plasat din nou la VAP.

*Diagnosticul clinic:* Sepsis grav. Sindromul de disfuncție multiplă de organ. MODS. Insuficiență respiratorie acută gradul III. Pneumonia datorită bacteriilor aerobe gram-negative – bilaterală, evoluție severă, forma complicată. Insuficiență respiratorie acută gradul III.

S-a aflat la VAP de 2 ori 28 de zile. În perioada aflării la VAP, au fost efectuate multiple investigații bacteriologice ale eliminărilor din faringe, precum și a tubului endotraheal, rezultatele cărora au depistat diverse specii bacteriene, în special gram-negative, care sunt agenții etiologici dominanți ai complicațiilor infecțioase (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *BNGN*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria spp.* ) cu un profil de rezistență la grupele majore de antimicrobieni, dar și germeni gram-pozitivi (*Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*), infecție fungică prin *Candida albicans*.

Pe parcurs multiple spitalizări cu pneumonii grave ce necesită tratament antibacterian intravenos și internări în secția Malnutriție din cauza adaosului ponderal deficitar – Malnutriție proteino-energetică gradul III.

### Investigații paraclinice

**Tabel 1. Nivelul seric al imunoglobulinelor A, M, G**

Analize/ Rezultate	IgA mg/dl	Ig G mg/dl	Ig M mg/dl	Ig E mg/dl
09.08.22	0.17	1.46	0.18	-
19.08.22	<0.50	<2.0	0.52	-
22.08.22	0.18	1,61	0.20	-
15.11.22	<0.50	<2,0	0.84	-

Se atestă un nivel foarte scăzut al tuturor claselor de imunoglobuline serice. Până la vârsta de 1 an, nivelul de IgA în normă trebuie să atingă valoarea de 83 mg/dl, IgG are valori în intervalul 232-1411 mg/dl, iar IgM până la 145 mg/dl. În tabelul 1 sunt expuse toate valorile imunoglobulinelor serice din 7 examinări. Astfel, observăm că la copil nivelul seric al IgA variază la valori de 0,17- <50 mg/dl, concentrația IgG este redusă considerabil (1,46-3,40 mg/dl) și valorile IgM au constituit 0,18-0,84 mg/dl.

**Tabel 2. Evaluarea hemoleucogramei la copil**

Data	Hemoglobina g/L	Eritrocite 10*6/uL	Leucocite 10*9/L	Hematocrit %	Nesegmentate, %	Segmentate, %	Eozinofile %	Limfocite %	Trombocite 10*9/L
21.04.22	220	6,60	<b>22,70</b>	64	7	54	3	<b>28</b>	183
22.04.22	164	5	<b>15,3</b>	48	9	69	0	<b>13</b>	291
24.04.22	157	4,80	<b>28,7</b>	47	8	59	3	<b>20</b>	215
01.05.22	124	3,20	<b>22,60</b>	35,90	4	50	2	<b>41</b>	343
03.05.22	116	3,5	<b>22,40</b>	3,5	13	53	1	<b>23</b>	404
06.05.22	146	3,90	<b>17,60</b>	40,90	3	47	5	<b>35</b>	417
08.05.22	148	4	<b>20,8</b>	40	10	55	1	<b>30</b>	392
13.05.22	106	3	<b>34,7</b>	28,60	14	72	2	<b>6</b>	320
15.05.22	113	2,80	<b>36</b>	28,7	18	40	2	<b>28</b>	
20.05.22	98	2,5	<b>28,7</b>	25,5	1	7	43	<b>21</b>	637
23.05.22	89	2,48	<b>20</b>	25,4	12	21	22	<b>29,3</b>	210

Analizând hemoleucograma în dinamică observăm persistența leucocitozei, care a atins cele mai mari valori pînă la  $40 \times 10^9 /L$ , anemiei cu scăderea valorilor hemoglobinei pînă la 72 g/l, eozinofilie pînă la 43 %. De asemenea, se atestă nivele scăzute ale limfocitelor, care la vârsta de 7 luni în mod fiziologic ar trebui să predomine asupra neutrofilelor.

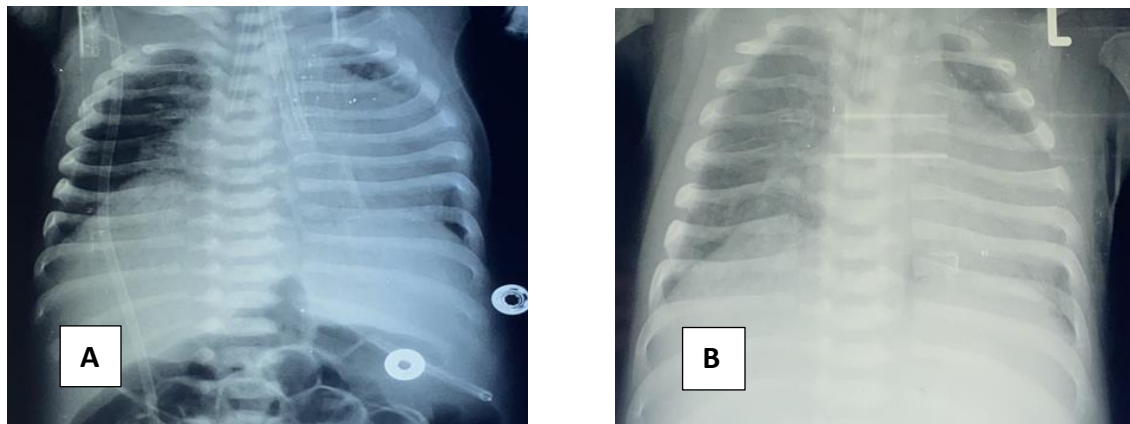
Evaluarea sîngelui la markeri serologici ai infecției HIV/SIDA, Test-rapid – negativ.

La investigarea infecțiilor TORCH au fost depistați anticorpi de tip IgG la infecția HSV -1, 685 mg/ml ( $N < 0,320$ ), CMV – 266,2 mg/ml ( $N < 0,5$ ), Toxoplasma 23,02 mg/ml ( $N < 1$ ). Anticorpi de tip IgM împotriva infecției HSV, CMV, Toxoplasma, EBV-VCA au fost negativi. Investigarea anticorpilor de tip IgM, IgG, la infecțiile atipice prin *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* - negativ.

**Investigații imagistice: CT a toracelui** și mediastinului fără contrast se descriu arii în hiperatenuare de tip consolidăție, cu component atelectatic, subsegmentare, localizate în proiecția S2, S3, S6, S7 pe dreapta și în S1/2, S3, S8 pe stînga, unele cu tendința de confluență. Distorsiunea moderată a arhitectonicii anatomice a parenchimului pulmonar bilateral, marcată prin prezența multiplelor benzi, fibrotice subpleurale și paraseptale cu distribuția difuză. *Date imagistice CT sugestive pentru modificări patologice pneumofibrotice în cadrul displaziei bronhopulmonare de grad moderat.*

**CT cerebral fără contrast oferă** date imagistice CT pentru arie lezională osteolitică în proiecția osului parietal pe dreapta, fără semne de agresivitate (hematom intraosos?). Modificări în cadrul encefalopatiei hipoxico-ischemice perinatale de grad minimal. Lărgirea moderată a spațiilor lichidiene cefalorahidiene intra- și –extra axiale- posibil în cadrul hidrocefaliei externe benigne. Otită medie și mastoidită bilateral.

**Radiografiei cutiei toracice la etape evolutive** (figura 1): pulmonii hiperaerați, coastele sunt orizontalizate, desenul pulmonar imbogățit, pe dreapta în proiecția S7 se depistează infiltrația pneumonică, sinusurile pleurale libere (fig.1 A). În dinamică, infiltrația pneumonică bazal pe dreapta a crescut după intensitate și dimensiuni. Este îngroșată pleura interlobară, conturul mediastinului și diafragma pe dreapta șters, hili pulmonari sunt lărgiți, omogenizați. Semne sugestive pentru pneumonie bazală pe dreapta (fig.1. B).



**Figura 1.** Radiografia cutiei toracice în dinamică la 1,5 luni, 2 luni fără dinamică pozitivă  
A. Pneumonie segmentară ( S7) pe dreapta. Cardiomegalie marcată.  
B. Pneumonie bazală pe dreapta

**Ultrasonografia cardiacă M- mode și bidimensională** în timp real efectuată la vârsta de 15 zile și la vârsta de 7 luni descrie următoarele modificări: Cavitățile cordului nu-s dilatate, funcția de pompă a miocardului VS în limitele normei. FOP. Insuficiența valvei tricuspide gr. I. Insuficiența valvei pulmonare gr. I.HTP ușoară.

Copilul cu multiple anomalii de dezvoltare. A fost consultat de către următorii specialiști: chirurg, ORL, cardiologului, ortodontului, neurologului, neurochirurgului, urologului, hematologului pediatru, geneticianului, gastrologului, stabilindu-se următorul diagnostic final complex:

Imunodeficiență primară combinată. Sepsis grav. MODS. Bronhopneumonie în focar pe dreapta, evoluție moderată, f. complicată, et. mixtă (*K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *S.aureus*, *BNGN*). IR gr III. Displazie bronhopulmonară de grad moderat. Pneumofibroză bilaterală. Anomalie cardiovasculară înel vascular pe fondalul sindrom Pierre Robin. IC CF II NYHA/Ross. Compresia extrinsecă focalizată a traheei de către trunchiul brahiocefalic. Sindrom plurimalformativ (Defect palatului dur. Microcefalie. MCC FOP). Suspecție la aberație cromosomală. Sindrom Pierre-Robin. Anomalie congenitală vertebrală Th3-vertebra “în fluture”. Hidrocel bilateral. Malnutriție proteic-calorică severă. Hipotonie difuză. Strabism divergent. Retard psiho-motor sever. Sindrom bulbar.

## Concluzii

Prin utilizarea criteriilor OMS cu 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențe primare propuse de Jeffrey Modell Foundation se pot diagnostica IDP care evoluează cu procese infecțioase severe, evoluție trenantă. La copilul dat au putut fi apreciate următoarele semne: eșecul creșterii, necesitatea administrării antibioticelor intravenos și spitalizare pentru o infecție; pneumonii severe; infecții otice în primul an de viață, un episod de sepsis, două luni de antibioterapie fără efect. Acestea, împreună cu nivelul scăzut al Ig serice, dar și a investigațiilor imagistice, au fost utile în stabilirea unui diagnostic complex.

## Bibliografie

1. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre.
2. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017.
3. Sewell WA, Khan S, Doré PC. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(2):201-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x. PMID: 16879237; PMCID: PMC1809684
4. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 Mar;5(2):88-95. doi: 10.4168/aair.2013.5.2.88. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23450209; PMCID: PMC3579097
5. McCusker, C., Upton, J., & Warrington, R. (2018). Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0290-5 10.1186/s13223-018-0290-5
6. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055. doi: 10.3389/fimmu.2022.900055. PMID: 35634313; PMCID: PMC9136241
7. Bahrami, A., Sayyahfar, S., Soltani, Z., Khodadost, M., Moazzami, B., & Rezaei, N. (2020). Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergologia et Immunopathologia.* doi:10.1016/j.aller.2020.03.005 10.1016/j.aller.2020.03.005