

IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE ȘI ENTEROPATIILE LA COPIL

Prof. Univ. Dr. Trandafir Laura Mihaela

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) ale copiilor reprezintă un grup heterogen de boli rare, cu substrat genetic, caracterizate prin dereglarea răspunsului imun și afectarea funcției digestive. Acestea se definesc prin susceptibilitate crescută la infecții recurente, inflamație cronică și malabsorbție, având un impact major asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Importanța IDP în practica pediatrică este semnificativă, deoarece manifestările clinice sunt nespecifice (diaree cronică, stagnare ponderală, infecții respiratorii sau cutanate), ceea ce duce frecvent la întârzierea diagnosticului.

Clasificarea IDP include: defecte ale imunității umorale, celulare, combinate, dereglări ale reglării imune și deficite ale fagocitelor sau complementului, iar în cazul enteropatiilor – tulburări de diferențiere epitelială, defecte de transport, enteropatii inflamatorii și boli asociate disfuncției imune.

Diagnosticul acestor patologii complexe pediatrice presupune corelarea clinică (anamneză, fenotip), teste de laborator (imunoglobuline, fenotipare limfocitară), explorări endoscopice cu biopsie și examen anatomopatologic, precum și investigații genetice avansate.

Opțiunile terapeutice variază de la suport nutrițional și tratamente imunomodulatoare până la transplant de celule stem hematopoietice în formele severe. În enteropatiile congenitale, nutriția parenterală poate fi salvatoare, iar noile terapii țintite și probioticele sunt în studiu. Evoluția și prognosticul depind de tipul și severitatea bolii, diagnosticul precoce și accesul la tratamente specifice putând transforma aceste patologii, altădată letale în afecțiuni controlabile pe termen lung.

Cuvinte cheie: imunodeficiențe primare, enteropatii congenitale, diaree cronică, malabsorbție, copil.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) in children represent a heterogeneous group of rare, genetically determined disorders characterized by dysregulation of the immune response and impairment of digestive function. They are defined by an increased susceptibility to recurrent infections, chronic inflammation, and malabsorption, having a major impact on child growth and development.

The importance of PIDs in pediatric practice is significant, as clinical manifestations are nonspecific (chronic diarrhea, growth failure, recurrent respiratory or skin infections), frequently leading to delayed diagnosis.

The classification of PIDs includes: humoral, cellular, and combined immune defects, immune regulation disorders, and deficiencies of phagocytes or complement. In the case of enteropathies, categories include epithelial differentiation disorders, transport defects, inflammatory enteropathies, and diseases associated with immune dysfunction.

Diagnosis of these complex pediatric conditions requires a comprehensive approach, including clinical assessment (history, phenotype), laboratory tests (immunoglobulins, lymphocyte phenotyping), endoscopic exploration with biopsy and histopathology, as well as advanced genetic testing.

Therapeutic options range from nutritional support and immunomodulatory treatments to hematopoietic stem cell transplantation in severe forms. In congenital enteropathies, parenteral nutrition can be lifesaving, while novel targeted therapies and probiotics are currently under investigation. Evolution and prognosis depend on disease type and severity; early diagnosis and access to specific treatments may transform these once fatal disorders into manageable long-term conditions.

Keywords: primary immunodeficiencies, congenital enteropathies, chronic diarrhea, malabsorption, child.

1. Imunodeficiențele primare la copii

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt erori înnăscute de imunitate cauzate de pierderea mecanismului de reglare a răspunsului inflamator sau imun, ceea ce duce la afectarea toleranței imunologice sau la un răspuns inflamator excesiv la diverși stimuli, ca urmare a mutațiilor de tip pierdere sau câștig de funcție. Aceste afecțiuni determină o susceptibilitate crescută la infecții recurente, autoimunitate, inflamație cronică și predispoziție la malignități hematologice.

Conform datelor din literatură, incidența globală a IDP variază între 1:10.000 și 1:50.000 de nou născuți vii, însă în ultimii ani, datorită progreselor în ceea ce privește screeningul neonatal și a diagnosticului genetic, prevalența raportată este în continuă creștere.

În România, lipsa registrelor naționale face dificilă evaluarea exactă a incidenței, însă cazurile diagnosticate sunt în continuă creștere.

Clasificarea erorilor înnăscute de imunitate (IEI - Inborn Errors of Immunity) – IUIS 2024

În 2024, Comitetul Expert al IUIS (International Union of Immunological Societies) a revizuit definiția și clasificarea bolilor genetice imunologice cunoscute ca *Inborn Errors of Immunity (IEI)*. IEI cuprind 559 entități descrise, incluzând 67 *gene monogenice noi* și 2 *fenocopii noi* (autoanticorpi sau mutații somatice) confirmate.

Clasificarea este organizată în **10 categorii mari**, fiecare cu sub-tabele/subgrupe, după combinația de manifestări clinice și fenotipuri imunologice (Tabell).

Tabel 1. Clasificarea erorilor înnăscute de imunitate

Nr.	Categorie IUIS 2024	Exemplu de entități incluse
I	Imunodeficiențe combinate (Combined immunodeficiencies)	SCID (Severe Combined Immunodeficiency) etc.
II	Imunodeficiențe combinate cu trăsături sindromice (Combined immunodeficiencies with syndromic features)	Sindrom DiGeorge, Wiskott–Aldrich, alte sindroame cu manifestări multiple asociate imunodeficienței.
III	Deficiențe predominant de anticorpi (Predominantly antibody deficiencies)	Exemple: agamaglobulinemia X-linkată (Bruton), deficit selectiv de IgA, imunodeficiență comună variabilă (CVID) etc.
IV	Boli de dereglare imună (Diseases of immune dysregulation)	Sindrom IPEX (defect FOXP3), sindroame de apoptoză limfocitară, etc.
V	Defecte congenitale ale fagocitelor (Congenital defects of phagocytes)	Boala granulomatoasă cronică, neutropenii congenitale etc.
VI	Defecte ale imunității intrinseci și înnăscute / imunitate înnăscută / imunitate intrinsecă și innate immunity (Defects in intrinsic and innate immunity)	Defecte ale receptorilor Toll-like, susceptibilitate Mendeliană la micobacterii etc.
VII	Bolile autoinflamatorii (Autoinflammatory disorders)	Interferonopatii, alte tulburări inflamatorii înnăscute independente de infecții etc.
VIII	Deficiențe ale complementului (Complement deficiencies)	Defecte ale componentelor C1-C9, properdina etc.

Nr.	Categorie IUIS 2024	Exemplu de entități incluse
IX	Insuficiența măduvei osoase (Bone marrow failure)	Sindroame cu apoptoză medulară, aplazie, etc.
X	Fenocopii ale erorilor înnăscute de imunitate (Phenocopies of IEI)	Afecțiuni care mimează IEI dar sunt datorate autoanticorpilor, mutațiilor somatice etc.

Tabloul clinic

Polimorfismul manifestărilor clinice este extrem de variabil, dar trebuie avute în vedere câteva semne clinice de alarmă:

- ✓ infecții recurente, severe (respiratorii, cutanate, sistemice)
- ✓ infecții cu germeni oportuniști
- ✓ diaree cronică și malabsorbție,
- ✓ stagnare staturo-ponderală, întârziere în dezvoltare,
- ✓ manifestări autoimune (tiroidită, anemie hemolitică, trombocitopenie),
- ✓ limfoproliferare cronică sau neoplazii.

În practica pediatrică, de cele mai multe ori diagnosticul este temporizat din cauza suprapunerii cu infecțiile recurente ale vârstei mici.

Diagnosticul imunodeficiențelor primare la copil

Diagnosticul IDP la copil este de cele mai multe ori un proces complex, care necesită corelarea atentă a datelor clinice cu explorările imunologice și genetice. Evocarea și recunoașterea precoce este esențială pentru instituirea tratamentului adecvat și îmbunătățirea prognosticului.

Elemente clinice de suspiciune

- ✓ infecții recurente (≥ 8 otite/an, ≥ 2 pneumonii/an),
- ✓ infecții cu germeni oportuniști sau localizări neobișnuite,
- ✓ lipsa răspunsului la antibiotice uzuale,
- ✓ diaree cronică, malabsorbție, stagnare staturo-ponderală,
- ✓ antecedente familiale de imunodeficiență sau decese precoce.

Societăți precum “Jeffrey Modell Foundation” au propus „10 semne de alarmă” care pot orienta medicul pediatru către suspiciunea de PID (Tabel 2).

Tabel 2. Semnele de alarmă ale IDP la copil

Semne de alarmă la copii
1. ≥ 4 otite noi într-un an 2. ≥ 2 sinuzite severe într-un an 3. ≥ 2 luni de tratament antibiotic cu efect redus 4. ≥ 2 pneumonii într-un an 5. Eșecul sugarului de a lua în greutate sau de a crește normal 6. Abcese cutanate sau viscerale recurente și profunde 7. Candidoză bucală persistentă sau infecție fungică cutanată 8. Necesitatea antibioticelor intravenoase pentru rezoluția infecțiilor 9. ≥ 2 infecții profunde, inclusiv septicemie 10. Istoric familial de IDP

Investigații de laborator

- ✓ Hemoleucograma completă: limfopenia persistentă poate atrage atenția asupra IDP, neutropenia congenitală indică defecte ale fagocitelor.
- ✓ Imunograma completă (IgG, IgA, IgM, IgE): niveluri scăzute sau absente sugerează defecte umorale.
- ✓ Testarea funcțională a anticorpilor: răspunsul la vaccinuri (pneumococic, tetanic).
- ✓ Fenotiparea limfocitară (citometrie în flux): evaluarea subseturilor limfocitelor T, B, NK.
- ✓ Testele funcționale: burst oxidativ (test DHR (dihidrorodamină 123) pentru boala granulomatoasă cronică)), activitatea complementului (CH50, AH50).

Diagnosticul genetic

Secvențierea de nouă generație (NGS), panelurile genetice, whole-exome sequencing (WES) sau whole-genome sequencing (WGS) au devenit “standardul de aur” în confirmarea PID.

Identificarea tipului de mutație vine în ajutorul clinicianului prin:

- ✓ confirmarea diagnosticului
- ✓ selecția terapiilor țintite (ex. transplant medular, terapie genică)
- ✓ stabilirea prognosticului
- ✓ consilierea genetică familială.

Stabilirea unui diagnostic cât mai precoce va contribui la prevenirea complicațiilor severe, inițierea tratamentului substitutiv/imunomodulator precum și îmbunătățirea semnificativă a calității vieții și supraviețuirii.

Opțiuni terapeutice în imunodeficiențele primare

Managementul IDP trebuie obligatoriu adaptat fiecărei entități, ținând cont de tipul defectului imunologic, severitatea manifestărilor clinice și complicațiile asociate. Obiectivele principale sunt prevenirea infecțiilor severe, corectarea disfuncției imune și îmbunătățirea calității vieții copilului și, indirect a familiei acestuia.

Terapia de substituție cu imunoglobuline (IGIV/IGSC)

- ✓ Indicație principală în deficitul de anticorpi (agamaglobulinemie, CVID)
- ✓ Administrare intravenoasă (IVIG) sau subcutanată (SCIG).
- ✓ Beneficii: reducerea semnificativă a numărului și severității infecțiilor, prevenirea complicațiilor cronice (bronșiectazii).

Profilaxia și tratamentul infecțiilor se recomandă astfel:

- ✓ Antibioterapie profilactică în unele forme (ex. deficit de complement, neutropenii congenitale)
- ✓ Profilaxie antifungică și antivirală în IDP severe
- ✓ Vaccinări personalizate: ATENȚIE: vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate în IDP severe.

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)

- ✓ Singura terapie curativă pentru SCID și alte forme combinate severe.
- ✓ Succesul depinde de vârsta copilului și momentul diagnosticului.
- ✓ Rata de supraviețuire depășește 90% dacă transplantul se efectuează precoce, înainte de apariția infecțiilor severe.

Terapia genică

- ✓ Reprezintă o opțiune inovatoare, aplicată deja pentru ADA-SCID, X-SCID și alte entități rare.
- ✓ Corectează defectul genetic prin introducerea unei copii sănătoase a genei deficitare.
- ✓ Promite rezultate pe termen lung, cu reducerea necesității transplantului.

Alte terapii adjuvante

- ✓ Administrarea de interferon gamma (în boala granulomatoasă cronică).
- ✓ Factori de creștere granulocitari (G-CSF) în neutropenii.
- ✓ Management multidisciplinar: imunolog, pediatru, pneumolog, gastroenterolog, nutriționist.

Evoluția și prognosticul imunodeficiențelor primare la copil

Evoluția și prognosticul imunodeficiențelor primare la copil**

Evoluția imunodeficiențelor primare (PID) variază considerabil în funcție de tipul și severitatea defectului imun, de momentul diagnosticului și de accesul la tratamente specifice. În trecut, multe dintre aceste boli aveau un prognostic letal

în copilăria timpurie, însă progresul terapeutic din ultimele două decenii a schimbat radical perspectivele.

Factorii determinanți ai prognosticului

- ✓ Tipul defectului imunologic: formele combinate severe (DICS) netratate au o mortalitate precoce, în timp ce deficitul de anticorpi pot fi controlate eficient prin terapie substitutivă.
- ✓ Momentul diagnosticului: diagnosticul precoce, înainte de apariția complicațiilor severe (ex. bronșiectazii, malnutriție, insuficiență hepatică), crește semnificativ șansele de supraviețuire.
- ✓ Disponibilitatea tratamentului curativ: transplantul de celule stem hematopoietice și terapia genică oferă șanse reale de vindecare.
- ✓ Aderența la tratament și monitorizare: succesul terapiei substitutive și profilactice depinde de administrarea regulată și de urmărirea atentă a pacientului.

Complicații pe termen lung:

- ✓ Infecții cronice și bronșiectazii pulmonare.
- ✓ Enteropatii cronice și malabsorbție intestinală.
- ✓ Tulburări autoimune asociate (anemie hemolitică, tiroidită, trombocitopenie).
- ✓ Predispoziție la limfoame și alte malignități.

Prognosticul actual

Datorită terapiilor moderne, rata de supraviețuire pentru copiii diagnosticați precoce cu DICS și tratați prin TCSH depășește 85–90% din cazuri. Pentru pacienții cu deficite de anticorpi, substituția cu imunoglobuline permite o viață aproape normală. În plus, apariția terapiei genice deschide noi perspective pentru formele monogenice.

În concluzie, imunodeficiențele primare au trecut de la boli rare și letale la afecțiuni cronice controlabile, cu prognostic favorabil atunci când diagnosticul este stabilit precoce și tratamentul este adecvat. Totuși, mai multe obstacole continuă să încetinească progresele în recunoașterea și managementul bolilor. Corelațiile genotip-fenotip variabile și uneori slabe, manifestările dicotomice determinate de efectele diferitelor variante (de exemplu, pierdere de funcție vs. câștig de funcție), precum și înțelegerea insuficientă a interacțiunilor gene-gene fac extrem de dificilă misiunea clinicienilor practicieni de a oferi îngrijire preventivă precisă și consiliere genetică eficientă. Ținând cont de acești factori, precum și de multitudinea de boli mediate imun în care cauza monogenică este neclară sau improbabilă, simpla identificare a unui diagnostic molecular nu este suficientă pentru a ghida conduita medicală.

2. Enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

Definiție și relevanță clinică

Enteropatiile congenitale reprezintă un grup de boli rare, de cele mai multe ori monogenice, caracterizate prin disfuncție severă a intestinului subțire, manifestată prin diaree cronică, malabsorbție și malnutriție datorită imposibilității menținerii nutriției enterale (figura 1).

În practica pediatrică, ele constituie o cauză importantă de insuficiență intestinală și necesitate de nutriție parenterală pe termen lung.

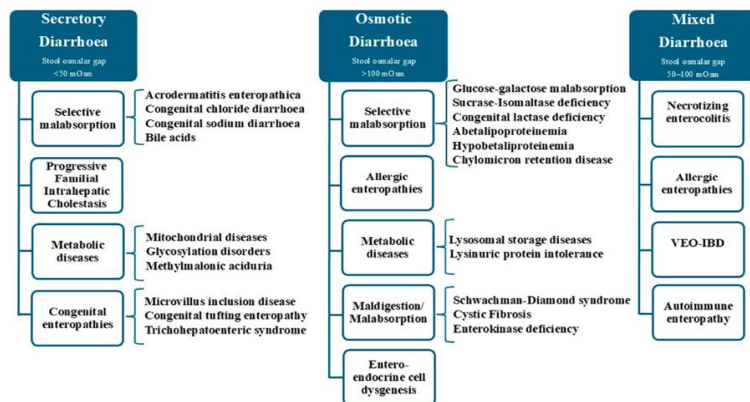


Figura 1. Clasificarea diareei congenitale (Arienzo F. et. al., 2025)

În plus, enteropatiile pot fi asociate direct cu imunodeficiențele primare, fie prin dereglarea răspunsului imun intestinal, fie ca parte a unui sindrom complex (de exemplu, enteropatia autoimună din sindromul IPEX).

Clasificare

Enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor pot fi împărțite în mai multe categorii:

1. Defecte de diferențiere și structură a mucoasei intestinale

- Boala cu incluziuni microviloase
- Enteropatia cu atrofie microvilară
- Tufting enteropathy
- Sindromul tricho-hepato-enteric

2. Defecte de transport și absorbție

- Malabsorbția glucoză-galactoză
- Deficitul de transport al acizilor biliari
- Malabsorbția de fructoză și alte zaharide

3. Tulburări inflamatorii și autoimune

- Enteropatia autoimună (asociată cu mutații FOXP3, sindrom IPEX)
- Boala celiacă asociată deficitului de IgA
- VEO-IBD (very early onset inflammatory bowel disease)

4. Enteropatii asociate defectelor imune complexe

- Enterocolite recurente în imunodeficiența combinată severă
- Enteropatii asociate sindromului Wiskott–Aldrich
- Enteropatii secundare dereglărilor de reglare imună.

Manifestări clinice

Copiii cu enteropatii congenitale se prezintă adesea în primele săptămâni sau luni de viață cu una sau mai multe din următoarele esmne și simptome clinice:

- diaree cronică, apoasă, voluminoasă
- semne de deshidratare severă
- malnutriție și stagnare staturo-ponderală
- deficiențe de micronutrienți și vitamine
- infecții recurente sau manifestări autoimune (în formele asociate imunodeficiențelor).

Aceste boli constituie o provocare majoră pentru pediatri și necesită adesea spitalizări repetate și îngrijiri multidisciplinare.

Diagnosticul enteropatiilor congenitale și asociate imunodeficiențelor

Stabilirea diagnosticului la copilul cu diaree cronică severă și malabsorbție intestinală este un proces complex, ce necesită o abordare integrată, multidisciplinară.

Evaluarea clinică și anamneza

- ✓ Debutul simptomelor imediat după naștere sugerează un defect congenital sever, iar debutul tardiv (luni/ani) poate orienta către forme mai ușoare sau autoimune.
- ✓ Antecedente familiale: istoric de consangvinitate, decese precoce, imunodeficiențe sau boli rare.
- ✓ Contextul perinatal: polihidramnios, prematuritate, întârzierea eliminării meconiului.
- ✓ Manifestări asociate: dermatite, alopecie, afectare hepatică sau renală, sugestive pentru sindroame complexe.

Investigații paraclinice

- ✓ Analize uzuale de laborator: hemogramă, biochimie, markeri de inflamație (CRP, VSH).
- ✓ Teste de absorbție și digestie:
 - steatoree, carbohidrați reducători, osmolalitate fecală

- calculul “osmotic gap” pentru diferențierea diareei osmotice vs. secretorii.
- ✓ Markeri imunologici: imunoglobuline serice, autoanticorpi, fenotipare limfocitară.

Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară și biopsia intestinală

- Permite evaluarea macroscopică a mucoasei intestinale
- Biopsiile multiple sunt esențiale pentru analiza histologică:
 - atrofie vilozitară, hiperplazie criptică, infiltrat inflamator
 - teste histochemice (PAS)
 - imunohistochimie (CD3, CD10, Ep-CAM).

Microscopia electronică: utilă în diagnosticul bolii cu incluziuni microviloase sau al altor defecte structurale.

Teste genetice

- Next-Generation Sequencing (NGS) și paneluri genetice dedicate enteropatiilor congenitale reprezintă “gold-standardul” actual.
- În cazuri complexe, se recurge la Whole Exome Sequencing (WES) sau Whole Genome Sequencing (WGS).
- Identificarea mutației genetice permite confirmarea diagnosticului, orientarea terapiei și consilierea genetică a familiei.

Importanța reevaluării arhitecturii mucoasei intestinale: la unii copii, caracteristicile histologice pot fi absente în primele luni de viață. De aceea, reevaluarea endoscopică și histologică la vârste ulterioare este uneori necesară.

Forme clinice

Boala cu incluziuni microviloase (MVID) este o enteropatie congenitală autosomal-recesivă caracterizată prin diaree secretorie severă, debutând de obicei în primele zile sau săptămâni de viață, cu malabsorbție marcantă, dependență de nutriție parenterală totală și risc major de insuficiență intestinală. La nivel structural, mucoasa intestinală prezintă atrofiere a microviliilor apicale, incluziuni microviloase detectabile la microscopie electronică și acumulări PAS-pozitive subapicale în enterocite imature.

Deși transplantul intestinal poate fi o opțiune curativă în unele cazuri, prognosticul rămâne grav, cu mortalitate ridicată în absența unui management intensiv și specializat.

Sindromul IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Sindromul IPEX este o tulburare imunoregulatorie primară X-legată, determinată de mutații în gena FOXP3, care afectează funcția celulelor T regulatorii (Tregs) și duc la pierderea toleranței imunologice.

Clinic, se manifestă prin enteropatie autoimună cu diaree cronică refractară, dermatită severă și diabet zaharat de tip 1 cu debut precoce, de obicei în primele luni de viață. Alte componente frecvente includ manifestări autoimune și endocrinologice, citopenii autoimune și afecțiuni renale.

Diagnosticul precoce și managementul imunomodulator (inclusiv sirolimus) sau transplantul de celule stem hematopoietice pot modifica în mod semnificativ evoluția, dar prognosticul este sever fără intervenție terapeutică precoce.

Enteropatie congenitală cu atrofie vilozitară și aspect histologic de „tufturi” epiteliale (Tufting enteropathy)

“Tufting enteropathy”, cunoscută și sub denumirea de enteropatie congenitală cu atrofie vilozitară și aspect histologic de „tufturi” epiteliale, este o boală rară, autosomal-recesivă, cauzată de mutații în gena EpCAM. Clinic, se manifestă prin diaree apoasă, severă, debutând imediat după naștere, ducând rapid la malnutriție și dependență de nutriție parenterală totală. Histologia intestinală evidențiază atrofie vilozitară variabilă și formațiuni caracteristice de celule epiteliale aglomerate („tufts”) la suprafața mucoasei. Prognosticul este rezervat, deși unii pacienți pot supraviețui pe termen lung cu suport nutrițional și, în cazuri selectate, cu transplant intestinal.

Sindromul tricho-hepato-enteric (THES)

Sindromul tricho-hepato-enteric este o enteropatie congenitală rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin diaree cronică severă cu debut precoce, asociată cu anomalii ale părului, dismorfism facial și afectare hepatică progresivă. Boala se manifestă de obicei în primele luni de viață, determinând malnutriție severă și stagnare staturo-ponderală.

Un element clinic distinctiv îl reprezintă aspectul particular al părului – fir subțire, lănos, fragil, cu aspect de păr de sticlă sub microscopie. Copiii prezintă adesea facies dismorfic (frunte înaltă, nas larg, hipertelorizm), iar afectarea hepatică poate evolua de la hepatomegalie la fibroză sau ciroză.

Genetic, THES este cauzat de mutații în genele TTC37 și SKIV2L, care codifică proteine implicate în complexul exozomului, responsabil de degradarea ARN-ului și reglarea stabilității transcripționale. Defectele acestui complex duc la dereglarea mecanismelor imunologice și digestive, explicând fenotipul complex.

Histologic, biopsia intestinală poate evidenția atrofie vilozitară nespecifică și infiltrat limfoplasmocitar, fără un tipar patognomonic, ceea ce face ca diagnosticul să depindă în mare măsură de testarea genetică.

Evoluția este severă: majoritatea pacienților sunt dependenți de nutriție parenterală pe termen lung, cu risc crescut de infecții recurente și complicații hepatice. În prezent, transplantul de celule stem hematopoietice nu este eficient, iar transplantul intestinal rămâne o opțiune limitată la cazurile selecționate. Prognosticul este nefavorabil, dar diagnosticarea precoce și managementul multidisciplinar pot îmbunătăți calitatea vieții.

Disgenezia celulelor enteroendocrine

Disgenezia celulelor enteroendocrine (enteroendocrine Cell Dysgenesis- ECD) este o enteropatie congenitală extrem de rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin absența sau numărul extrem de redus al celulelor enteroendocrine în intestin. Boala se manifestă din perioada neonatală prin diaree severă, refractară la tratamente convenționale, ducând la deshidratare și malnutriție precoce.

Clinic, pacienții prezintă diaree apoasă cronică, imposibilitatea menținerii unui status nutrițional adecvat și stagnare staturo-ponderală. Deoarece celulele enteroendocrine joacă un rol central în secreția de hormoni gastrointestinali (gastrină, colecistokinină, GLP-1 etc.), lipsa lor determină dereglări majore ale motilității intestinale, digestiei și absorbției nutrienților.

Din punct de vedere genetic, disgenezia celulelor enteroendocrine este determinată de mutații în gena NEUROG3 (neurogenin 3), un factor de transcripție esențial pentru diferențierea celulelor enteroendocrine. Absența funcției acestei gene blochează dezvoltarea acestor celule, explicând tabloul clinic.

Histologic, biopsia intestinală poate evidenția mucoasă aparent normală la microscopie convențională, însă imunohistochimia evidențiază lipsa markerilor specifici pentru celulele enteroendocrine (ex. cromogranina A, sinaptofizina). Aceasta reprezintă un element diagnostic cheie.

Tratamentul este în principal suportiv, bazat pe nutriție parenterală totală pe termen lung, întrucât nu există până în prezent terapii curative.

Transplantul intestinal poate fi considerat în cazuri selecționate, dar prognosticul rămâne sever, cu mortalitate crescută în copilăria timpurie.

Enteropatia autoimună (EAI)

Enteropatia autoimună (EAI) este o boală rară, caracterizată prin diaree cronică, malabsorbție și atrofie vilozitară, asociată cu prezența autoanticorpilor anti-enterocite și anti-celule caliciforme. Apare predominant la sugari și copii mici, dar poate debuta și mai târziu. AIE este adesea asociată cu alte manifestări autoimune (tiroidită, diabet, hepatită autoimună) și poate apărea ca parte a unor sindroame genetice (de exemplu, IPEX). Diagnosticul se bazează pe corelarea histologică, imunologică și clinică, iar tratamentul implică imunosupresoare

(corticosteroizi, azatioprină, tacrolimus) și, în unele cazuri, nutriție parenterală. Prognosticul depinde de severitate și răspunsul la terapie.

Boala celiacă la sugar și copil

Boala celiacă este o enteropatie autoimună declanșată de ingestia de gluten (proteina prezentă în grâu, secară și orz) la indivizii genetic susceptibili, purtători ai haplotipurilor HLA-DQ2 și/sau HLA-DQ8.

La sugar și copilul mic, tabloul clinic este adesea dominat de diaree cronică, abdomen destins, apatie, vărsături, stagnare staturo-ponderală și întârziere în dezvoltare. Manifestările extraintestinale includ anemie feriprivă, iritabilitate, rahitism și, în unele cazuri, dermatită herpetiformă. La copiii mai mari, prezentarea poate fi atipică, cu constipație, dureri abdominale recurente sau doar tulburări de creștere.

Diagnosticul se bazează pe determinarea anticorpilor specifici (anti-transglutaminază tisulară IgA, anti-endomisium) corelată cu biopsia jejunală, care arată atrofie vilozitară, hiperplazie criptică și infiltrat limfocitar intraepitelial.

Tratamentul constă exclusiv în dietă strictă fără gluten pe viață, care duce la ameliorarea clinică și recuperarea histologică în majoritatea cazurilor. Prognosticul este favorabil dacă diagnosticul și tratamentul sunt instituite precoce, prevenind complicațiile pe termen lung, precum osteoporoza, infertilitatea sau riscul de limfom intestinal.

Boala celiacă și deficitul selectiv de IgA

Deficitul selectiv de IgA este cea mai frecventă imunodeficiență primară, cu o prevalență estimată între 1:300 și 1:700, și se asociază în mod particular cu boala celiacă. Deoarece anticorpii utilizați în screeningul celiac sunt de tip IgA, la acești pacienți există un risc crescut de rezultate fals negative. Astfel, la copiii cu suspiciune clinică de boală celiacă și deficit de IgA, se recomandă testarea anticorpilor anti-TTG de tip IgG sau anti-deamidați peptide de gliadină (DGP-IgG).

Asocierea dintre cele două condiții nu este doar de natură diagnostică, ci și clinică: copiii cu deficit selectiv de IgA au o prevalență mai mare de boală celiacă și pot prezenta manifestări digestive și extradigestive variate. Managementul se bazează pe dietă strictă fără gluten, însă pacienții necesită o monitorizare atentă pe termen lung, atât pentru evaluarea aderenței la regimul alimentar, cât și pentru supravegherea complicațiilor asociate imunodeficienței.

Boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce (VEO-IBD)

Boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease - VEO-IBD) definește formele de boală inflamatorie intestinală care debutează înainte de vârsta de 6 ani, cu fenotipuri clinice adesea severe, refractare la terapiile convenționale. La această categorie

de pacienți, componentele monogenice joacă un rol central, incluzând mutații ce afectează reglarea imună, funcția barierei intestinale sau interacțiunile microbiene. Manifestările clinice includ diaree cronică, hematochezie, dureri abdominale și stagnare ponderală, dar fenotipurile pot varia de la colită severă la enterită difuză. Diagnosticul implică endoscopie, histologie și teste genetice. Managementul se bazează pe terapii imunosupresoare, biologice și, în cazuri selectate, transplant de celule stem hematopoietice.

Caracteristicile clinice, diagnostice și terapeutice ale enteropatiilor congenitale asociate imunodeficiențelor sunt reprezentate în tabelul 3.

Tabel 3. Caracteristicile clinice, diagnostice și terapeutice ale enteropatiilor congenitale asociate imunodeficiențelor

Caracteristici	Boala celiacă	Boala cu incluziuni microviloaase	“Tufting Enteropathy”	Enteropatia autoimună	VEO-IBD
Debut	După introducerea glutenului	Primele zile/săptămâni de viață	Primele săptămâni-luni	Sugari/copii mici	< 6 ani (foarte precoce)
Mecanism patogenic	Răspuns autoimun la gluten, mediat de HLA-DQ2/DQ8	Defect de trafic celular (mutații <i>MYO5B</i>)	Defect de adeziune epitelială (<i>EpCAM</i>)	Pierderea toleranței imunologice; autoanticorpi anti-enterocite	Deregări genetice imunologice (mutații monogenice)
Manifestări clinice	Diaree cronică, stagnare staturo-ponderală, anemie, meteorism abdominal	Diaree secretorie masivă, malnutriție, deshidratare severă	Diaree apoasă severă, malnutriție precoce	Diaree refractară, malabsorbție, autoimunitate asociată	Diaree cronică, hematochezie, dureri abdominale, stagnare
Diagnostic	Anticorpi anti-TTG, EMA; biopsie	Biopsie: atrofie vilozitară, incluziuni	Biopsie: atrofie vilozitară, „tufts”	Biopsie: atrofie vilozitară, infiltrat	Endoscopie + histologie; teste genetice

Caracteristici	Boala celiacă	Boala cu incluziuni microviloaase	“Tufting Enteropathy”	Enteropatia autoimună	VEO-IBD
	intestinală cu atrofie vilozitară	microviloaase	epiteliale	inflamator; autoanticorpi	
Tratament	Dietă strictă fără gluten pe viață	Nutriție parenterală; transplant intestinal	Nutriție parenterală; transplant intestinal	Imunosupresoare, nutriție parenterală	Imunosupresoare, biologice, TCSH în cazuri selectate
Prognostic	Favorabil cu dietă; risc de multiple complicații dacă este nedignosticată la timp	Prognostic sever, dependență de NPT; curabil doar prin transplant	Prognostic rezervat; necesită nutriție parenterală pe termen lung	Variabil; unele cazuri răspund la terapie, altele necesită TCSH	Variabil; unele forme pot fi severe, dar TCSH poate fi curativ

Sindromul IDENIK

Sindromul IDENIK (Intellectual disability, Enteropathy, Deafness, Neuropathy, Ichthyosis, and Keratoderma), cunoscut anterior sub denumirea de sindrom MEDNIK, se manifestă prin diaree intensă și persistentă încă din primele zile de viață, însoțită de deshidratare severă și pierderi importante de electroliți, ceea ce impune intervenție medicală imediată cu spitalizare și corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și începerea cât mai rapidă a nutriției parenterale.

Uneori pune probleme de diagnostic diferențail cu boala Wilson depunerea cuprului la nivel hepatic element definitoriu al bolii îl reprezintă anomalia transportului de cupru, ce conduce la hipocupremie și la, fenomen asemănător celui întâlnit în [36].

Sindromul se caracterizează prin mutații la nivelul genei AP1S1, localizată pe cromozomul 7q22.1, care codifică o subunitate a complexului de asamblare al clatrinei (proteină are rol central în traficul intracelular, permițând sortarea moleculelor între membrana celulară, rețeaua trans-Golgi și compartimentele endozomale). Datele din literatură arată că proteine precum EpCAM și E-caderina contribuie la menținerea adeziunii celulare, în timp ce claudinele,

ocludina și ZO-1 sunt implicate în integritatea joncțiunilor strânse de la nivelul mucoasei intestinale.

Endoscopia digestivă superioară cu biopsie și examen anatomopatologic arată la nivelul mucoasei duodenale atrofie vilozitară discretă și enterocite cu vacuole citoplasmice, iar imunohistochimia CD10 indică alterarea marginii în perie. Microscopie electronică relevă enterocite dispersate cu microvili apicali reduși și dezorganizați.

Tratamentul este în principal suportiv, nutrițional (terapie enterală sau parenterală) în funcție de toleranța digestivă a pacientului.

Atrezie intestinală multiplă cu imunodeficiență sau deficit de TTC7A

Atrezie intestinală multiplă cu imunodeficiență sau deficit de TTC7A este o imunodeficiență primară extrem de rară, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată printr-o combinație de: imunodeficiență severă, enteropatie refractară, dermatită eczematoidă cronică, absența restricției de creștere intrauterină – de unde și acronimul denumirii.

Pacienții prezintă încă din perioada neonatală diaree cronică severă, malabsorbție, stagnare ponderală, infecții recurente și manifestări cutanate extinse.

Din punct de vedere genetic, sindromul este asociat cu mutații bialelice în gena TTC7A, implicată în integritatea epiteliului intestinal și în funcția imună. Biopsia intestinală relevă atrofie vilozitară și infiltrat inflamator variabil.

Evoluția clinică este gravă, iar prognosticul, de regulă rezervat, majoritatea pacienților necesitând nutriție parenterală cronică și tratamente imunomodulatoare. În unele cazuri, transplantul de celule stem hematopoietice sau transplantul intestinal au fost raportate ca opțiuni terapeutice, dar cu succes limitat.

Opțiuni terapeutice în enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

Tratamentul acestor boli rare rămâne o provocare majoră, întrucât multe forme nu beneficiază de o terapie curativă specifică. Managementul este în principal suportiv și personalizat, cu accent pe nutriție, controlul infecțiilor și, acolo unde este posibil, terapii curative.

Suport nutrițional

- Nutriția parenterală totală (TPN): este esențială pentru supraviețuirea copiilor cu malabsorbție severă. Poate fi temporară sau pe termen lung.
- Nutriția enterală specializată: este nevoie de montarea gastrostomelor pentru administrarea enterală de lungă durată a formulelor hidrolizate, aminoacizi, diete elementare, în funcție de toleranța intestinală.

- Suplimentarea micronutrienților: vitamine liposolubile, fier, zinc, calciu, vitamina D.

Terapii medicamentoase

Terapia substitutivă cu imunoglobuline a transformat deficitul de anticorpi într-o condiție cronică gestionabilă.

Terapia imunosupresoare/imunomodulatoare este recomandată în enteropatiile autoimune (ex. corticosteroizi, tacrolimus, sirolimus).

Utilizarea *Sirolimusului* (rapamicină), un inhibitor al căii mTOR cu efecte imunosupresoare și antiproliferative, a fost raportată în anumite forme de enteropatii congenitale asociate dereglării imunității și proliferării limfocitare. În special, pacienții cu enteropatie autoimună refractară, sindroame de dereglare a reglării imune sau enteropatii cu hiperplazie limfoidă intestinală pot beneficia de terapia cu Sirolimus, în contextul eșecului tratamentului convențional (corticosteroizi, tacrolimus, micofenolat mofetil). Studiile clinice și observațiile de caz au evidențiat reducerea diareei cronice, ameliorarea malabsorbției și scăderea necesarului de nutriție parenterală la un subset de pacienți. Totuși, utilizarea sa rămâne rezervată cazurilor selecționate, cu monitorizare atentă a funcției hepatice, renale și a profilului lipidic, având în vedere riscul de infecții oportuniste și de complicații metabolice.

Terapia biologică (anti-TNF, anti-integrină) este utilizată în “very early onset IBD” (boala inflamatorie intestinală cu debut foarte precoce) sau enteropatii refractare la tratament.

Probiotice și prebiotice sunt utilizate experimental pentru refacerea barierei intestinale și reducerea inflamației, cu rezultate promițătoare dar neconcludente la copii. Sunt necesare trialuri clinice randomizate controlate pentru introducerea recomandărilor în ghiduri de bună practică pediatrică.

Terapia genică și moleculară

În unele forme monogenice, corectarea defectului genetic prin *terapie genică* reprezintă o perspectivă viitoare.

Utilizarea terapiilor țintite, adaptate mecanismului patogenic, se află, de asemenea, în fază de cercetare clinică.

Terapia prin transplant

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) este indicat în enteropatiile asociate imunodeficiențelor severe (ex. sindrom IPEX).

TCSH permite restaurarea funcției sistemului imun și corectarea dezechilibrului imunologic responsabil de manifestările clinice severe. Studiile arată că supraviețuirea pacienților cu sindrom IPEX sau alte enteropatii asociate imunodeficiențelor severe este semnificativ crescută la cei care beneficiază de transplant în primii ani de viață, înainte de apariția complicațiilor ireversibile.

Alegerea donatorului compatibil (frate HLA-identic sau donator alternativ) și regimul de condiționare optimizat sunt factori critici pentru succesul terapeutic. Deși asociat cu riscuri considerabile (boala grefă contra gazdă, infecții severe, toxicitatea regimului de condiționare), TCSH rămâne în prezent singura modalitate de tratament cu potențial de vindecare pentru aceste forme grave de enteropatie. Succesul depinde de diagnostic precoce, selecția atentă a donatorului și managementul complicațiilor post-transplant.

Progresele în tehnicile de transplant și terapiile suportive au îmbunătățit semnificativ prognosticul acestor pacienți.

Transplant intestinal sau multiorgan (ficat–intestin) este rezervat cazurilor cu insuficiență intestinală ireversibilă la care nu mai este posibilă menținerea unui status nutrițional și metabolic adecvat prin nutriție parenterală totală (NPT) și care prezintă complicații majore ale nutriției parenterale (sepsis, insuficiență hepatică).

Deși NPT pe termen lung a revoluționat prognosticul pacienților cu sindroame de intestin scurt sau enteropatii severe, o parte dintre aceștia dezvoltă complicații majore, cum ar fi: episoade repetate de sepsis legat de cateterul venos central, tromboze venoase majore cu epuizarea accesului vascular, colestază progresivă și insuficiență hepatică indusă de NPT, tulburări severe de creștere și dezvoltare.

În aceste situații, transplantul intestinal sau transplantul combinat ficat–intestin devine singura alternativă curativă. Alegerea tipului de transplant depinde de statusul hepatic al pacientului:

- pacienții fără afectare hepatică severă pot beneficia de transplant intestinal izolat
- cei cu boală hepatică avansată sau insuficiență hepatică necesită transplant multiorgan (ficat–intestin, uneori cu pancreas și stomac).

Rezultatele s-au îmbunătățit semnificativ în ultimele două decenii prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale, utilizarea de regimuri imunosupresoare moderne (tacrolimus), profilaxia antiinfecțioasă și monitorizarea atentă a rejetului acut sau cronic. Supraviețuirea pe termen lung depășește în prezent 70% la centrele cu experiență, ceea ce a transformat transplantul intestinal dintr-o procedură experimentală într-un standard recunoscut de tratament pentru cazurile selectate.

Management multidisciplinar

Tratamentul optim necesită echipe complexe: pediatru, gastroenterolog, imunolog, nutriționist, genetician, chirurg pediatru.

Consilierea familială și suportul psihologic sunt vitale, având în vedere povara cronică a acestor boli.

Evoluția și prognosticul copiilor cu enteropatii congenitale asociate imunodeficiențelor

Prognosticul acestor boli rare variază considerabil, fiind influențat de tipul defectului, severitatea manifestărilor clinice și momentul diagnosticului.

Evoluția naturală

În absența unui diagnostic și a unui tratament adecvat, multe enteropatii congenitale evoluează rapid spre insuficiență intestinală ireversibilă, malnutriție severă și deces precoce.

Asocierea cu imunodeficiențe primare agravează prognosticul, crescând susceptibilitatea la infecții severe și la complicații sistemice. Fără tratament, majoritatea formelor severe (ex. formele combinate severe) duc la deces înaintea vârstei de 2 ani, din cauza infecțiilor recurente, sepsis.

Prognosticul pe termen scurt și mediu

Copiii dependenți de nutriție parenterală au un risc crescut de sepsis recurent și insuficiență hepatică secundară.

În formele autoimune sau inflamatorii (ex. IPEX, VEO-IBD), răspunsul la terapii imunosupresoare și biologice este variabil, necesitând monitorizare atentă și ajustări terapeutice frecvente.

Prognosticul pe termen lung

Copiii cu forme genetice bine caracterizate beneficiază astăzi de terapii țintite și transplant, ceea ce le oferă șanse crescute de supraviețuire.

Rata de supraviețuire pe termen lung este net ameliorată în centrele cu experiență în transplant de celule stem și transplant intestinal. Transplantul de celule stem hematopoietice oferă supraviețuire de peste 85–90% dacă este efectuat precoce.

Cu toate acestea, calitatea vieții este adesea afectată de spitalizări repetate, regimuri nutriționale stricte și impact psihosocial major asupra familiei.

Factori favorabili pentru prognostic:

- Diagnosticul precoce, prin utilizarea testelor genetice moderne.
- Accesul la nutriție parenterală și suport multidisciplinar în centre specializate.
- Includerea în programe de monitorizare pe termen lung și consilierea familială.
- Noile terapii inovatoare (biologice, terapie genică) care pot transforma o boală letală într-o afecțiune cronică, dar controlabilă.

În concluzie, deși enteropatiile congenitale și cele asociate imunodeficiențelor rămân boli severe, cu prognostic rezervat, progresele diagnostice și terapeutice din ultimele două decenii au schimbat radical perspectiva, oferind multor copii șansa la supraviețuire și o viață mai aproape de normalitate.

3. Aspecte interdisciplinare (rolul pediatrului, imunologului, gastroenterologului, geneticianului, anatomopatologului, dieteticianului, etc.)

Managementul copiilor cu imunodeficiențe primare și enteropatii congenitale presupune o abordare complexă și integrată, care depășește sfera unei singure specialități medicale. Având în vedere heterogenitatea acestor boli, colaborarea interdisciplinară este esențială pentru un diagnostic corect, instituirea cât mai rapidă a terapiei și asigurarea unui prognostic cât mai favorabil.

Rolul medicului de familie și a pediatrului

- Primul medic care identifică semnele de alarmă (infecții recurente, diaree cronică, stagnare ponderală).
- Coordonează trimiterea către specialiști și monitorizează dezvoltarea copilului.

Rolul medicului gastroenterolog pediatru

- Evaluează manifestările digestive: diaree cronică, malabsorbție, stagnare staturo-ponderală.
- Realizează protocolul de investigații, investigațiile endoscopice și bioptice.
- Contribuie la planul de nutriție enterală și parenterală.

Rolul medicului imunolog

- Coordonează testele imunologice și genetice.
- Recomandă terapii substitutive cu imunoglobuline, imunosupresoare sau terapii biologice.
- Monitorizează riscul de infecții și răspunsul la vaccinare.

Rolul medicului genetician

- Contribuie la confirmarea diagnosticului prin identificarea mutației.
- Oferă consiliere genetică familiei (risc de recurență, screening la frați).
- Orientează către terapii inovatoare (terapie genică, studii clinice).

Rolul nutriționistului dietetician pediatru

- Elaborează diete adaptate gradului de malabsorbție.
- Supraveghează statusul nutrițional și corectează deficitul de vitamine și minerale.
- Colaborează cu întreaga echipă multidisciplinară pentru realizarea programelor de nutriție parenterală pe termen lung.

Rolul chirurgului pediatru și al centrelor de transplant

- Intervine în cazurile complicate (invaginații, perforații, stenoze, sepsis asociat cateterului).
- Evaluează indicațiile pentru transplant intestinal, hepatic sau multiorgan.

- Contribuie la implementarea terapiei curative prin transplant de celule stem hematopoietice.

Suport psihologic și social

- Familiile acestor copii se confruntă cu stres cronic, anxietate și dificultăți socio-economice.
- Psihologul și asistentul social au un rol esențial în susținerea aderenței la tratament și în integrarea copilului în comunitate.

Succesul în gestionarea acestor patologii rare depinde de colaborarea strânsă între specialități, de accesul la centre de expertiză și de sprijinul continuu acordat copilului și familiei sale. Rolul echipei multidisciplinare este esențial: pediatrul, gastroenterologul, imunologul, nutriționistul, geneticianul, chirurgul pediatru și psihologul contribuie fiecare la construirea unui plan de îngrijire complex și personalizat.

Centrele regionale dedicate bolilor rare gastroenterologice au un rol fundamental prin concentrarea expertizei, accesul la tehnologii avansate de diagnostic, monitorizarea standardizată și facilitarea participării la studii clinice internaționale. Ele reprezintă totodată un sprijin logistic și educațional pentru familii, reducând decalajele de diagnostic și îmbunătățind calitatea vieții copiilor.

Conectarea acestor centre la rețele europene și internaționale de referință asigură accesul la cele mai noi terapii și contribuie la crearea de registre naționale și internaționale, indispensabile pentru o mai bună înțelegere a evoluției acestor afecțiuni rare. Astfel, integrarea abordării multidisciplinare cu infrastructura centrelor regionale de expertiză transformă îngrijirea copiilor cu enteropatii congenitale dintr-o provocare izolată într-un demers coordonat, eficient și orientat către viitor.

Perspective comune în enteropatiile congenitale asociate imunodeficiențelor

- ✓ Diagnostic genetic de rutină → confirmă cauza și permite prevenție familială.
- ✓ Introducerea screeningului neonatal pentru imunodeficiențe care va crește șansele de tratament curativ înainte de complicații.
- ✓ Terapia genică și terapiile țintite reprezintă promisiuni de transformare a unor boli letale în afecțiuni controlabile pe termen lung.
- ✓ Monitorizarea calității vieții și a sănătății psihosociale devine la fel de importantă ca supraviețuirea.

În concluzie, deși enteropatiile congenitale și cele asociate imunodeficiențelor rămân boli severe, cu prognostic rezervat, progresele diagnostice, abordarea integrată și terapeutice din ultimele două decenii au schimbat radical perspectiva, oferind multor copii șansa la supraviețuire și o viață mai aproape de normalitate. Introducerea tehnologiilor de secvențiere genetică de nouă generație a permis identificarea precisă a mutațiilor responsabile, facilitând nu

doar diagnosticul precoce, ci și o înțelegere mai bună a mecanismelor patogenice. Acest lucru a dus la posibilitatea individualizării conduitei terapeutice și la apariția unor strategii personalizate, inclusiv terapii țintite și studii clinice de terapie genică.

Pe de altă parte, nutriția parenterală totală rămâne o intervenție salvatoare pentru mulți pacienți, iar în cazurile severe, transplantul intestinal sau multiorgan reprezintă singura opțiune curativă. Totuși, calitatea vieții copiilor depinde de accesul la centre specializate, de suportul multidisciplinar și de monitorizarea pe termen lung.

Astfel, enteropatiile congenitale trebuie privite nu doar ca boli rare și complexe, ci și ca o oportunitate pentru pediatria modernă de a aplica principii de medicină personalizată și de a valorifica progresele biotehnologice. Investiția în diagnostic precoce, în infrastructură medicală dedicată și în consilierea familială rămâne cheia pentru a transforma aceste patologii de la afecțiuni cu prognostic letal la boli cronice gestionabile.

Mesaje-cheie:

- ✓ Imunodeficiențele primare și enteropatiile congenitale la copii constituie un domeniu de mare complexitate, cu implicații majore în practica pediatrică.
- ✓ Ambele grupe de boli au substrat genetic și se manifestă prin infecții recurente, diaree cronică, malabsorbție și stagnare staturo-ponderală.
- ✓ Deși rare, sunt afecțiuni cu risc vital, iar recunoașterea precoce, diagnosticarea și tratamentul prompt le transformă din boli letale în condiții controlabile, cu prognostic radical ameliorat.

Bibliografie

1. Tsilifis C., Slatter Mary A., Gennery Andrew R. Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders. *Frontiers in Immunology*. 2023; vol(14). <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1279201>
2. Arienzo F, Giovannoni I, Diamanti A, Trovato CM, De Angelis P, Imondi C, Alaggio R, Francalanci P. Paediatric Congenital Enteropathies: Clinical and Histological Review. *Diagnostics*. 2025; 15(8):946. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15080946>
3. Kim, V.H.D., Upton, J.E.M., Derfalvi, B. et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol* 20 (Suppl 3), 76 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00938-z>
4. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017).

5. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, N. Rezaei, Seppänen MRJ, Somech R, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Isabelle Meyts, Stuart G. Tangye. Human Inborn Errors of Immunity: 2024 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity*. 2025; 1(1):e20250002. DOI:10.70962/jhi.20250002
6. Bousfiha A A, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, Rezaei N, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Tangye SG, Meyts I; on behalf of the IUIS Expert Committee. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunity*. 2025;1(1):e20250002. doi:10.70962/jhi.20250002
7. Yu, Joyce E.. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics* 36(1):p 112-123, February 2024. | DOI: 10.1097/MOP.0000000000001315
8. Cakir M, Yakici N, Sag E, Kaya G, Bahadır A, Cebi AH, Orhan F. Primary Immunodeficiencies in Children Initially Admitted with Gastrointestinal/Liver Manifestations. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2023 Jul;26(4):201-212. <https://doi.org/10.5223/pghn.2023.26.4.201>
9. Jayawardena D, Alrefai WA, Dudeja PK, Gill RK. Recent advances in understanding and managing malabsorption: focus on microvillus inclusion disease. *F1000Res*. 2019 Dec 5;8:F1000 Faculty Rev-2061. doi: 10.12688/f1000research.20762.1. PMID: 31824659; PMCID: PMC6896243.
10. Vogel, G.F., Hess, M.W., Pfaller, K. et al. Towards understanding microvillus inclusion disease. *Mol Cell Pediatr* 3, 3 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0031-0>
11. Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. 2004 Oct 19 [Updated 2024 Feb 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/?utm_source=chatgpt.com
12. Rosa Bacchetta, Maria Grazia Roncarolo, IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2024 vol.153; 3, 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.021>.
13. Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, de Serres NP, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Apr 20;2:20. doi: 10.1186/1750-1172-2-20. PMID: 17448233; PMCID: PMC1878471.
14. Wenjuan T, Taosheng H, Zhongyao X, Ying H. Novel Mutations in EPCAM Cause Congenital Tufting Enteropathy. *Journal of Clinical*

Gastroenterology 52(1):p e1-e6, January 2018. | DOI: 10.1097/MCG.0000000000000739

15. Alkhalifa S., Darwish A., Awadh M., Alkhalifa S. M., Darwish A. Congenital Tufting Enteropathy, a Rare Cause of Diarrhea and Malnourishment in Arab Child with Genetic and Histopathology Investigations, Hindawi Case Reports in Pediatrics Volume. 2023. Article ID 6301065, 3 pages <https://doi.org/10.1155/2023/6301065>
16. Jin, M., Gong, Y., Liu, W. et al. Clinical characteristics and management of autoimmune enteropathy in children: case reports and literature review. BMC Pediatr 23, 601 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04435-x>
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.
18. Chow MA, Lebowhl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2012 Nov-Dec;46(10):850-4. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824b2277. PMID: 22476042.
19. Kolukisa B, Barış S. Primary Immune Regulatory Disorders and Targeted Therapies. Turk J Haematol. 2021 Feb 25;38(1):1-14. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0724. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33442967; PMCID: PMC7927447.
20. Meena S, Varla H, Swaminathan VV, Chandar R, Jayakumar I, Ramakrishnan B, Uppuluri R, Raj R. Hematopoietic stem cell Transplantation in Children with very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Secondary to Monogenic Disorders of immune-dysregulation. Indian J Hematol Blood Transfus. 2023 Apr;39(2):183-190. doi: 10.1007/s12288-022-01586-2. Epub 2022 Oct 26. PMID: 37006985; PMCID: PMC10064404.
21. Fabre A, Breton A, Coste ME, et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome. Arch Dis Child. 2014; 99(1): 35-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108068/>
22. Albar RF, Alghamdi MS, Alsulimani EF, Almasrahi AM, Alsalmi KA. A Case of Mild Trichhepatoenteric Syndrome With New Variant Mutation in SKIV2L Gene: Case Report. Cureus. 2021 Nov 9;13(11):e19404. doi: 10.7759/cureus.19404. PMID: 34926006; PMCID: PMC8654094.
23. Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, Hughes N, Patel P, Stoffers DA, Russo P, De León DD. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene

- coding sequence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1960-5. doi: 10.1210/jc.2011-0029. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21490072; PMCID: PMC3135203.
24. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1036-1049.e5.
 25. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel TD, Brown J, Steiger E, Kirby DF, Khanna A, Abu-Elmagd K. Current status of intestinal and multivisceral transplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Feb;5(1):20-28. doi: 10.1093/gastro/gow045. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28130374; PMCID: PMC5444259.
 26. Gunes D, Karaca M, Durmus A, Ak B, Aktay Ayaz N, Altinel ZU, Aslanger AD, Atalar F, Balci MC, Bilgin L, Darendeliler F, Demirkol D, Durmaz O, Gedikbasi A, Inan Balci E, Ince EZ, Karadag SG, Keskindemirci G, Nisli K, Ozcetin M, Somer A, Unuvar A, Uysalol M, Yildiz E, Yuruk Yildirim ZN, Demirkol M, Gokcay GF. Challenges in the clinical management of rare diseases and center-based multidisciplinary approach to creating solutions. *Eur J Pediatr.* 2025 Apr 5;184(5):281. doi: 10.1007/s00431-025-06101-z. PMID: 40186762; PMCID: PMC11972228.
 27. Carrabba M., Salvi M., Baselli LA., Serafino S., Zarantonello M., Trombetta E., Pietrogrande M.C., Fabio G. Dellepiane R.M. Long-term follow-up in common variable immunodeficiency: the pediatric-onset and adult-onset landscape. *Frontiers in Pediatrics.* 2023 vol 11 <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1125994>
 28. Spector Cohen I., Belza C., Courtney-Martin G., Srbely V., Wales P.W., Muise A., Avitzur Y. Improved long-term outcome of children with congenital enteropathies managed in a multidisciplinary intestinal rehabilitation program. *Journal of Pediatric Nutrition and Gastrointestinal Care*, 2024.