

INFECȚIILE BRONHOPULMONARE ÎN IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE LA COPII

Svetlana Șciuca^{1,2}, Cristina Tomacinschii^{1,2}, Mihaela Bataneant³

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

³Spitalul Clinic de Urgență pentru copii din Timișoara „Louis Țurcanu”

BRONCHOPULMONARY INFECTIONS IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDREN

Summary

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of inherited disorders characterized by impaired immune responses, predisposing affected children to recurrent and severe infections. Among these, bronchopulmonary infections are particularly frequent and contribute significantly to morbidity and long-term pulmonary complications.

This review aims to summarize the clinical spectrum, pathophysiology, and management of bronchopulmonary infections in pediatric PIDs patients.

Recurrent bacterial pneumonias, bronchiectasis, chronic sinusitis, and atypical infections are commonly observed, with pathogens including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and opportunistic organisms in severe immunodeficiencies. Early recognition of infection patterns, combined with immunological evaluation, is essential for timely diagnosis of underlying PIDs. Diagnostic approaches include chest imaging, microbiological cultures, and immunophenotyping, while management strategies encompass targeted antimicrobial therapy, prophylactic antibiotics, immunoglobulin replacement, and, in selected cases, hematopoietic stem cell transplantation. Preventive measures, including vaccination and airway clearance techniques, are crucial to reduce infection burden and preserve lung function.

Despite advances in diagnosis and therapy, chronic pulmonary complications remain a leading cause of morbidity and mortality, underscoring the need for multidisciplinary care and long-term follow-up. Enhanced awareness of infection patterns in PIDs facilitates early intervention, improves clinical outcomes, and highlights the importance of individualized management in this vulnerable population.

Tractul respirator se află într-o expunere constantă la agenți patogeni din aerul inspirat. Pentru menținerea integrității pulmonare și prevenirea infecțiilor, organismul utilizează un ansamblu complex de mecanisme imune de apărare (fig.1). Acestea includ bariera mucociliară, care asigură eliminarea particulelor și microorganismelor inhalate, componentele imunității innăscute, responsabile de un răspuns rapid și nespecific, precum și sistemul imun adaptativ, capabil să genereze o protecție specifică și de lungă durată împotriva patogenilor întâlniți [1].

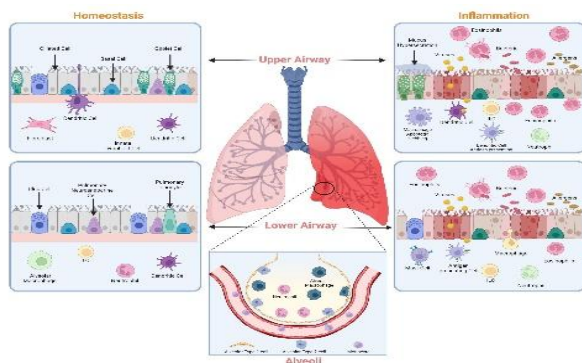


Figura 1. Sistemul imunitar pulmonar

Fiecare componentă a sistemului imun îndeplinește un rol bine definit în apărarea gazdei împotriva infecțiilor, absența sau disfuncția uneia dintre aceste verigi determină apariția unei vulnerabilități selective, făcând organismul predispus la anumite categorii de agenți patogeni [2]. În funcție de veriga imunologică afectată, susceptibilitatea pulmonară la infecții are particularități distincte, reflectate atât prin spectrul etiologic, cât și prin severitatea manifestărilor clinice.

Astfel, în defectele funcționale ale neutrofilelor, cum este boala granulomatoasă cronică, pacienții dezvoltă frecvent infecții recurente cu fungi precum *Aspergillus fumigatus*, dar și cu bacterii piogene, inclusiv *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* sau *Burkholderia* spp., cu evoluție adesea severă și recidivantă.

În imunodeficiențele mediate de celulele B, cum sunt agamaglobulinemia X-linkată (Bruton), imunodeficiența comună variabilă sau deficitul selectiv de anticorpi, predomină infecțiile respiratorii bacteriene cu germeni încapsulați, precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, responsabile de pneumonii recurente și bronșiectazii progresive. În ceea ce privește defectele de imunitate celulară, formele severe, cum ar fi imunodeficiența combinată severă (SCID), precum și formele mai puțin severe,

precum ataxia-telangiectazia sau sindromul Wiskott-Aldrich, se asociază cu o predispoziție marcată la infecții oportuniste, în special pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, infecții virale persistente și infecții fungice invazive, la care se adaugă episoade frecvente de pneumonii bacteriene.

Aceste corelații subliniază relația directă dintre componenta imunologică deficitară și tipul de agent patogen implicat, constituind un element esențial pentru diagnosticul diferențial și orientarea terapeutică [3,4].

Complicațiile infecțioase ale defectului neutrofilelor

Neutrofilele polimorfonucleare reprezintă principalul component fagocitar al sistemului imun, având un rol esențial în eliminarea agenților bacterieni și fungici opsonizați. Activitatea lor antimicrobiană se bazează pe eliberarea de enzime proteolitice și pe generarea de specii reactive de oxigen, mecanisme indispensabile pentru distrugerea patogenilor. Orice perturbare a acestor procese – fie prin defecte de adeziune celulară, de semnalizare intracelulară, prin anomalii numerice, tulburări de formare sau funcție a granulelor, ori prin afectarea mecanismelor de distrugere intracelulară – conduce la o reducere semnificativă a eficienței lor. Consecința este susceptibilitatea crescută la infecții bacteriene și fungice severe, recurente și dificil de controlat, cu potențial de a genera complicații respiratorii cronice [5,6].

Boala granulomatoasă cronică (CGD) reprezintă cea mai frecventă tulburare a funcției neutrofilelor, cu o prevalență estimată la aproximativ 1 la 200.000 de persoane în Statele Unite. Defectul patogenetic fundamental constă în pierderea funcției complexului NADPH oxidază, esențial pentru generarea exploziei oxidative după fagocitoză. În absența acestei activități, neutrofilele reușesc să fagociteze bacteriile, însă nu le pot distruge în interiorul lor. Boala are forme cu transmitere X-linkată, mult mai frecvente, și forme cu transmitere autozomal recesivă, diferențiate prin gena afectată din complexul NADPH oxidazei [5,7].

Spectrul agenților patogeni respiratori la pacienții cu CGD include în special specii de *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Nocardia* spp. și *Serratia marcescens*. Clinic, pacienții dezvoltă adesea limfadenite atipice sau de severitate neobișnuită, abcese cutanate, pneumonii recurente și osteomielite, secundare acestor infecții. O caracteristică frecvent întâlnită este hepatosplenomegalia, asociată cu hipertensiune portală non-cirotică. De asemenea, pacienții pot dezvolta granulome la nivelul mai multor organe, inclusiv vezică urinară, tract gastrointestinal și plămâni; afectarea colonică poate mima boala Crohn [8].

Date provenite din registre naționale și centre de referință aduc informații relevante asupra complicațiilor pulmonare. Astfel, în registrul american ce a inclus 368 de pacienți și în cohorta de la National Institutes of Health (268 pacienți), pneumonia a fost raportată la 80–87% dintre cazuri.

Aspergillus a constituit agentul etiologic principal, responsabil de 41–55% dintre pneumonii, urmat de *Staphylococcus* spp. (12%) și *Burkholderia cepacia* (8%), aceasta din urmă fiind a doua cauză de mortalitate (18%). În plus, agenți precum *Nocardia*, micobacterii și diverse bacterii gram-negative au fost implicați [9,10].

Abcesele pulmonare constituie o complicație frecventă, fiind raportate la aproximativ 16% dintre pacienți. *Aspergillus* a fost agentul cel mai frecvent izolat (23%), dar și *Nocardia*, *Burkholderia cepacia* și *Staphylococcus* spp. pot fi responsabili de aceste leziuni. Aceste date subliniază caracterul complex și sever al infecțiilor bronhopulmonare în CGD, necesitând o abordare diagnostică și terapeutică multidisciplinară [5-8].

Pneumonia determinată de *Aspergillus*, cu sau fără diseminare, reprezintă principala cauză de deces la pacienții cu boala granulomatoasă cronică (CGD), fiind responsabilă de aproximativ 35% dintre decesele raportate în registrul american. Infecțiile fungice au constituit, de asemenea, principala cauză de mortalitate în cohorta NIH, cu o rată specifică de mortalitate prin *Aspergillus* de 9%. Este important de subliniat însă că datele din registrul american au fost publicate anterior studiilor ample care au demonstrat eficiența profilaxiei antifungice, fapt ce a condus ulterior la utilizarea pe scară largă a azolilor pentru prevenția infecțiilor cu *Aspergillus* [10].

În evaluarea activă a infecțiilor respiratorii la pacienții cu CGD, identificarea agentului etiologic rămâne esențială, deoarece regimurile profilactice pot influența sensibilitatea antimicrobiană [7-10].

Sindromul hiper-IgE este o afecțiune rară, determinată de mutații heterozigote în proteina de semnalizare intracelulară STAT3. Manifestările clinice includ trăsături faciale caracteristice, infecții cutanate recurente și niveluri extrem de crescute de IgE seric (adesea >2000 UI/L). Particularitatea afectării pulmonare constă în formarea de pneumatocеле și bronșiectazii. Deși *Staphylococcus aureus* este agentul etiologic predominant, pacienții prezintă și o susceptibilitate la infecții pulmonare cu bacterii gram-negative (în special *Pseudomonas aeruginosa*), infecții fungice și micobacterii netuberculoase. Defectele de semnalizare ale STAT3 afectează maturarea limfocitelor Th17 și chemotaxia neutrofilelor, explicând tiparul particular de susceptibilitate infecțioasă observat. Aceste infecții constituie principala cauză de morbiditate și mortalitate în această patologie [11,12].

Complicațiile infecțioase ale afectării limfocitelor

Limfocitele B constituie sursa exclusivă de imunoglobuline, esențiale pentru apărarea imună umorală. Există cinci izotipuri principale de imunoglobuline – IgM, IgG, IgA, IgD și IgE. În stadiile incipiente ale maturării, limfocitele B exprimă la suprafață doar IgM și IgD, însă, cu sprijinul corespunzător al limfocitelor T helper, acestea suferă procesul de comutare izotipică și încep să producă ceilalți anticorpi. Rolul fundamental al

imunoglobulinelor este de a media opsonizarea și eliminarea bacteriilor capsulate [1,2].

Prin urmare, pacienții cu deficiențe de celule B prezintă o susceptibilitate crescută la infecții cu germeni precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Spre deosebire de aceștia, apărarea împotriva virusurilor, fungilor și micobacteriilor rămâne în general intactă, datorită funcționalității conservate a imunității celulare [13].

Un element particular al imunodeficiențelor umorale îl constituie faptul că nou-născuții beneficiază de protecție pasivă în primele luni de viață, prin transferul transplacentar al IgG materne. Această protecție durează până la vârsta de 3–6 luni, după care pacienții cu deficit de limfocite B încep să manifeste tabloul caracteristic de infecții recurente. Cele mai frecvente sunt otitele medii, sinuzitele și pneumoniile bacteriene, adesea repetate și severe. Complicațiile pot include mastoidita, sepsisul și osteomielita, care reflectă severitatea disfuncției imunologice [6,14].

Cele mai severe forme de deficit al limfocitelor B sunt cele determinate de blocaje în dezvoltarea lor, care conduc la absența aproape completă a limfocitelor B circulante. Dintre acestea, cea mai frecventă este agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton). Defectul molecular caracteristic este reprezentat de mutații ale genei *Bruton tyrosine kinase* (BTK), a cărei absență funcțională blochează maturarea limfocitelor B în stadiul de pre-B. În consecință, pacienții cu XLA nu prezintă limfocite B circulante și nu pot produce anticorpi ca răspuns la stimularea antigenică sau la imunizare [4,14,15].

Manifestările clinice includ infecții respiratorii recurente, predominante fiind pneumoniile bacteriene cauzate de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. O particularitate a XLA, diferită de alte imunodeficiențe ale celulelor B, este susceptibilitatea crescută la pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Mecanismul acestei vulnerabilități nu este pe deplin elucidat; ipotezele includ rolul potențial al celulelor B ca prezentatoare de antigen și influența deficienței de BTK asupra anumitor aspecte subtile ale imunității celulare [14,15].

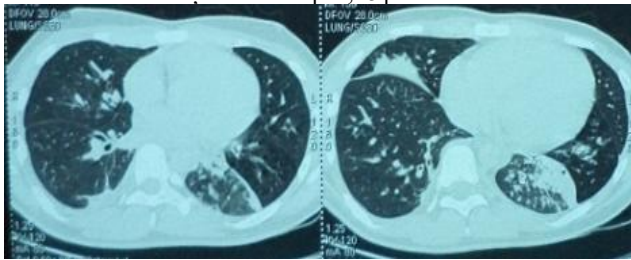


Figura 2. CT toracic efectuat la pacient cu boala Bruton care evidențiază zone de fibroatelectazie, bronșiectazii

Imunodeficiența comună variabilă (IDCV) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin hipogamaglobulinemie, cu sau fără anomalii asociate ale funcției limfocitelor T. Prevalența IDCV variază între 1 la 50.000 - 200.000 de persoane. Spre deosebire de XLA, pacienții cu IDCV prezintă de obicei un număr normal de limfocite B, dar funcționalitatea acestora este afectată [16].

Deși pacienții cu imunodeficiența comună variabilă pot prezenta și defecte ale funcției limfocitelor T, infecțiile oportuniste sunt rare. Mult mai frecvent, acești pacienți dezvoltă infecții bacteriene recurente, în special la nivelul tractului respirator superior și inferior (otite, sinuzite, bronșite și pneumonii). O problemă majoră o constituie diagnosticul tardiv, la momentul confirmării bolii, un număr considerabil de pacienți prezintă deja bronșiectazii ireversibile ca urmare a infecțiilor repetate [16].

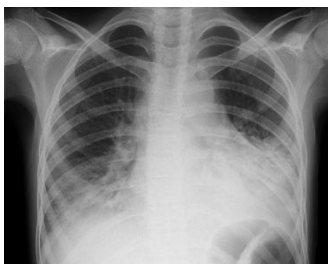


Figura 3. Pneumonie bilaterală complicată cu efuziune pleurală pe stânga la pacient cu IDCV

Deficitul de IgA reprezintă cea mai frecventă imunodeficiență primară umorală, cu o incidență estimată între 1 caz la 400 și 1 caz la 3.000, în funcție de populația studiată. Majoritatea pacienților cu deficit de IgA rămân asimptomatici, probabil datorită compensării prin acțiunea anticorpilor de tip IgG. Totuși, la indivizii simptomatici, deficitul de IgA se asociază cu o predispoziție crescută la infecții recurente ale tractului respirator (sinuzite, bronșite, pneumonii) și la infecții gastrointestinale. În plus, deficitul simptomatic de IgA este adesea corelat cu deficitul de subclase IgG, ceea ce amplifică vulnerabilitatea la infecții și poate determina forme clinice mai severe [17,18].

Modalități terapeutice în imunodeficiențele primare umorale

Introducerea terapiei de substituție cu imunoglobuline intravenoase a reprezentat un progres major în reducerea morbidității și mortalității asociate imunodeficiențelor umorale. Ulterior, s-a adăugat și opțiunea administrării subcutanate a imunoglobulinelor, ambele preparate fiind obținute din plasma unui număr mare de donatori. Fiind produse derivate din sânge, aceste terapii

comportă teoretic riscul transmiterii unor agenți patogeni. Totuși, datorită protocoalelor moderne de purificare și inactivare virală, acest risc a devenit extrem de redus. Beneficiile clinice sunt remarcabile: utilizarea terapiei de substituție duce la scăderea semnificativă a frecvenței și severității pneumoniilor și a altor infecții respiratorii la pacienții cu XLA, IDCV și alte sindroame cu deficit de anticorpi.

Este important de subliniat că, în ciuda terapiei de substituție, unii pacienți pot dezvolta în continuare bronșiectazii, mai ales dacă tratamentul a fost inițiat tardiv sau infecțiile au fost frecvente înainte de diagnostic. În asemenea cazuri, se poate impune asocierea unei profilaxii sau terapii antimicrobiene. Totuși, utilizarea prelungită a antibioticelor trebuie atent monitorizată, pentru a preveni formarea de tulpini rezistente și riscul de apariție a infecțiilor cu germeni multirezistenți [19].

Limfocitele T reprezintă o componentă esențială a sistemului imun adaptativ, având roluri complexe atât în coordonarea răspunsului imun, cât și în eliminarea directă a agenților patogeni. Datorită funcțiilor lor multiple, orice afectare a numărului sau funcționalității acestor celule are consecințe profunde asupra răspunsului imun [2,6].

Subpopulațiile de limfocite T sunt definite pe baza expresiei proteinelor de suprafață, a profilului de gene și a funcției biologice:

- Limfocitele T citotoxice, caracterizate prin expresia markerului CD8, acestea sunt responsabile de imunitatea celulară mediată, distrugând celulele infectate viral sau transformate malign.
- Limfocitele T helper, care exprimă CD4 și sunt indispensabile pentru activarea limfocitelor B și pentru producerea optimă de anticorpi, dar și pentru coordonarea răspunsului limfocitelor T citotoxice.
- Limfocitele T reglatoare (Treg), identificate prin expresia CD4, CD25 (lanțul alfa al receptorului pentru interleukina-2) și factorul de transcripție FOXP3, au un rol central în menținerea toleranței imunologice și în controlul bolilor autoimune și alergice.

În ultimii ani au fost descrise și alte subseturi de limfocite T (de exemplu, Th17, Th22), însă implicațiile lor precise în imunodeficiențele primare nu sunt încă pe deplin înțelese [2,6].

Afectarea funcției limfocitelor T se asociază cu susceptibilitate crescută la o gamă largă de infecții pulmonare, inclusiv infecții virale severe, pneumonii fungice oportuniste (precum cele cu *Pneumocystis jirovecii* sau *Aspergillus spp*), dar și infecții bacteriene recurente. În plus, dezechilibrul subseturilor T poate contribui la fenomene autoimune sau la inflamații cronice pulmonare, ceea ce agravează evoluția pacienților cu imunodeficiențe primare [20].

Imunodeficiența combinată severă (IDCS) desemnează cele mai grave forme de afectare a imunității celulare, caracterizate prin pierderea aproape

completă a numărului și/sau funcționalității limfocitelor T. Afecțiunea poate rezulta dintr-o gamă largă de mutații genetice care influențează producerea, diferențierea, sau semnalizarea celulară a limfocitelor.

Având în vedere că limfocitele T și B derivă din aceeași linie limfoidă, în multe forme de SCID se constată nu doar absența limfocitelor T, ci și deficitul limfocitelor B. Chiar și în cazurile unde limfocitele B circulante sunt prezente, lipsa cooperării limfocitelor T le face nefuncționale, anulând astfel răspunsul imun adaptativ [21].

Pacienții cu SCID prezintă o vulnerabilitate crescută la infecții oportuniste, incluzând *Pneumocystis jirovecii*, fungi invazivi și virusuri respiratorii. Manifestările apar de obicei precoce, încă din primele luni de viață, iar infecțiile pulmonare reprezintă unul dintre semnele de debut. Datele epidemiologice arată că până la 67% dintre pacienți sunt diagnosticați cu o patologie respiratorie activă, dintre care 60% prezintă infiltrat pulmonar persistent și tuse cronică, iar ceilalți 40% acuză simptome acute de detresă respiratorie, secundare pneumoniei [22]. Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* este cea mai frecventă și se asociază cu o rată de mortalitate semnificativă (până la 43%). Sunt frecvente, de asemenea, pneumoniile bacteriene determinate de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*, precum și infecții virale severe cu virusuri paragripale, citomegalovirus, adenovirus și virus respirator sincițial. Fără tratament de reconstituire imună (transplant de măduvă osoasă, transplant de celule stem hematopoietice sau terapie genică), pacienții dezvoltă infecții respiratorii repetate, retard de creștere și mortalitate crescută. De altfel, până la 80–100% dintre copii prezintă infecții pulmonare recurente după confirmarea diagnosticului [21,22].

În afară de IDCS, există și alte condiții patologice determinate de defecte ale funcției limfocitelor T, cu manifestări clinic mai puțin severe, o parte din funcționalitatea limfocitelor T fiind păstrată, ceea ce explică o evoluție clinică mai blândă comparativ cu IDCS. Identificarea timpurie este esențială, întrucât complicațiile pulmonare rămân frecvente și în aceste forme de imunodeficiență primară [23].

Sindromul DiGeorge reprezintă o imunodeficiență primară complexă, determinată de erori în dezvoltarea pungilor faringiene a treia și a patra în perioada embrionară, ceea ce duce la hipoplazia sau absența timusului și a glandelor paratiroide. Pe lângă aceste anomalii, pot fi afectate și alte structuri derivate din linia mediană, inclusiv inima și vasele mari, elementele craniofaciale și, mai rar, membrele superioare [24].

Deficitul imunologic caracteristic este consecința displaziei timice, care se poate manifesta într-un spectru larg: de la forme severe, cu absența totală a funcției limfocitelor T (în sindromul DiGeorge complet), până la forme

ușoare, în care funcția imună este aproape normală (în sindromul DiGeorge parțial) [25,26].

Din punct de vedere clinic, profilul infecțios diferă de cel al pacienților cu imunodeficiențe combinate severe sau DiGeorge complet. Astfel, în formele parțiale nu sunt frecvente infecțiile oportuniste precum pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, dar se întâlnesc mai des pneumonii bacteriene cu germeni Gram-negativi. De asemenea, au fost raportate infecții respiratorii severe cu virus sincitial respirator, cu evoluție complicată [27].

Pacienții cu sindrom DiGeorge complet necesită profilaxie antimicrobiană cu spectru larg, ca măsură temporară până la efectuarea transplantului de timus, singura intervenție capabilă să corecteze defectul imunologic de bază [25-27].

Sindromul Wiskott–Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară rară, cu transmitere X-linkată recesivă, cauzată de mutații ale genei ce codifică proteina Wiskott–Aldrich (WASP). Această proteină are un rol esențial în dinamica citoscheletului celular și în semnalizarea intracelulară a limfocitelor T, însă funcția sa exactă nu este pe deplin elucidată [28].

Tabloul clinic clasic al WAS este caracterizat prin triada tipică: trombocitopenie, eczemă și infecții bacteriene recurente. Particularitatea imunologică constă în incapacitatea de a genera un răspuns adecvat prin anticorpi împotriva antigenelor polizaharidice, ceea ce explică susceptibilitatea crescută la bacterii încapsulate, precum *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* [29-30]. Manifestările infecțioase predominante includ otite medii și sinuzite recurente, pneumonii. Odată cu înaintarea în vârstă, riscul pentru infecții oportuniste, inclusiv pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (fig.4.5), crește semnificativ, reflectând severitatea disfuncției imunologice progresive. Pe lângă predispoziția la infecții, pacienții cu WAS prezintă un risc crescut de boli autoimune și malignități hematologice, aspect ce subliniază caracterul complex și multisistemic al acestei imunodeficiențe [26,28-31].



Figura 4.5. Infiltrație pulmonară cu afectarea bilaterală subtotal, dovedită ulterior de etiologie *Pneumocystis jirovecii* la pacient cu WAS

Ataxia-telangiectazia (AT) este o imunodeficiență primară cu afectare multisistemică complex, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin

afectarea simultană a sistemului nervos, endocrin, cutanat, hepatic și imunologic. Din punct de vedere imunologic, disfuncția este variabilă, implicând atât limfocitele T, cât și limfocitele B. Deși AT este încadrată în grupul imunodeficiențelor mediate de celulele T, principala problemă imună derivă din disfuncția celulelor B ca urmare a deficitului de T helper. La acești pacienți se observă frecvent deficit de IgA și deficit de subclase IgG, ceea ce contribuie la susceptibilitatea crescută la infecții [32].

Infecțiile pulmonare constituie una dintre complicațiile cele mai frecvente și reprezintă o cauză majoră de mortalitate la pacienții cu AT. Etiologia pneumoniilor include bacterii încapsulate și atipice, precum *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. De asemenea, virusurile respiratorii, în special virusul sincițial respirator (RSV) și citomegalovirusul (CMV), pot determina infecții severe ale tractului respirator inferior. În schimb, infecțiile oportuniste cu fungi, micobacterii sau *Pneumocystis jirovecii* sunt rare în AT [26,34].

Defectul genetic de bază implică anomalii ale mecanismelor de reparare a ADN-ului, ceea ce explică risc crescut de dezvoltare a malignităților, în special neoplazii hematologice. Acest aspect subliniază importanța menținerii unui indice ridicat de suspiciune pentru malignitate în evaluarea pacienților cu AT ce prezintă simptome respiratorii și necesitatea unor investigații diagnostice adecvate [26,33].

Sindromul hiper-IgM (HIgM) reprezintă o imunodeficiență primară rară, caracterizată prin niveluri serice normale sau crescute de IgM, asociate cu scăderea marcată sau absența IgG, IgA și IgE. Această particularitate imunologică reflectă un defect major în procesul de comutare izotipică a imunoglobulinelor, mecanism prin care limfocitele B, sub influența semnalelor T-dependente, trec de la producerea de IgM la alte clase de anticorpi, esențiale pentru protecția antiinfecțioasă [34].

Din punct de vedere genetic, HIgM are mai multe forme:

- Forma X-linkată (aproximativ 55–65% dintre cazuri), cauzată de mutații în gena care codifică ligandul CD40 (CD154), o moleculă esențială de pe suprafața limfocitelor T. În absența CD154, interacțiunea dintre limfocitele T și B este compromisă, ceea ce împiedică comutarea izotipică și menține producția predominantă de IgM.
- Forma autozomal recesivă, asociată cu defecte ale receptorului CD40 (localizat pe limfocitele B), ceea ce blochează transmiterea semnalului provenit de la CD40L.
- Alte forme autozomal recesive, datorate mutațiilor în gene implicate direct în mecanismele de comutare izotipică a imunoglobulinelor [35].

Din punct de vedere clinic, pneumonia bacteriană constituie cea mai frecventă complicație pulmonară la pacienții cu HIgM. Totuși, în formele X-linkate și în deficitul de CD40, tabloul clinic se complică și prin apariția infecțiilor oportuniste, în special pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, dar și alte infecții fungice sau virale severe. Astfel, sindromul hiper-IgM ilustrează complexitatea comunicării intercelulare în sistemul imun și modul în care o singură verigă deficitară poate compromite simultan imunitatea umorală și cea celulară, predispunând copilul la infecții pulmonare recurente și uneori severe [34,35].

Evaluarea pulmonară a pacientului cu imunodeficiență

Abordarea unui pacient cu imunodeficiență presupune o evaluare complexă și sistematică, integrând date clinice, paraclinice și imagistice (tab.1) [36-38].

Tabelul 1. Examinarea pacientului cu imunodeficiență primară și afectare pulmonară

Categorie	Elemente de evaluare
Istoric	Infecții recurente sau cronice (localizare, etiologie, severitate)- Simptome respiratorii: tuse, expectorație, <i>wheezing</i> Suspiciune de bronșiectazii Infecții asociate: otite, sinuzite, infecții cutanate Istoric de separare întârziată a cordonului ombilical
Examen clinic	Semne generale: febră, tahipnee, status nutrițional (înălțime, greutate)- Torace: raluri crepitante localizate, <i>wheezing</i> Extremități: hipocratism digital (sugestiv pentru bronșiectazii/hipoxemie cronică) Țesut limfoid periferic: absența amigdalelor și a ganglionilor limfatici Piele și mucoase: semne de infecții recurente
Investigații imagistice	Radiografie toracică: atelectazii, infiltrate, bronșiectazii extinse CT toracic: diagnostic precoce al bronșiectaziilor, evaluarea abceselor și a adenopatiilor mediastinale
Teste funcționale respiratorii	Tipar obstructiv: caracteristic bronșiectaziilor Tipar restrictiv: asociat proceselor interstițiale Capacitate de difuziune redusă în afectarea interstițială Evaluarea prin spirometrie, pulsoximetrie de repaus și nocturnă, determinarea PaCO ₂ (end-tidal sau gazometrie) Monitorizarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament

Categorie	Elemente de evaluare
Bronhoscopie Biopsie	Lavaj bronhoalveolar: diagnostic PCP, identificare agenți bacterieni și virali Examinarea anatomiei căilor aeriene: compresii extrinsecă (adenopatii) Biopsie transbronșică: diagnostic infecții virale/fungice Biopsie transtoracică percutană: randament superior, mai ales în CGD

Concluzie: Infecțiile bronhopulmonare rămân una dintre cele mai frecvente și mai dificile manifestări ale imunodeficiențelor primare la copii, influențând atât evoluția imediată, cât și sănătatea pe termen lung. Recunoașterea timpurie a tiparului infecțiilor și investigarea atentă a cauzei imunologice permit un diagnostic mai rapid și un tratament adecvat. Deși progresele terapeutice – precum antibioticele țintite, substituția cu imunoglobuline sau transplantul de celule stem – au îmbunătățit semnificativ prognosticul, complicațiile pulmonare cronice rămân o realitate importantă. O abordare multidisciplinară, centrată pe copil și familia sa, cu măsuri preventive și monitorizare pe termen lung, este esențială pentru a proteja funcția respiratorie și a le oferi acestor copii șansa la o viață mai bună

Bibliografie:

1. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
2. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001;357(9270):1777-89.
3. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S225-33.
4. Tomacinschi C. Respiratory manifestations—diagnostic bridge in primary immunodeficiencies. *Rev Stiinte Sanat Mold.* 2022;29(3 An. 1):394.
5. Tomacinschi C. Patologia fagocitului în imunodeficiențele primare. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări.* Chișinău; 2023. p. 49-52.
6. Șciuca S, Tomacinschi C. Imunitatea în sănătatea copilului și morbiditatea pediatrică—particularități de vârstă. In: *Fiziologia și sănătatea.* Chișinău; 2024. p. 23-32.
7. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, editors. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2020. p. 829-47.

8. Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57.
9. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69.
10. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1176-83.
11. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int.* 2021;70(4):407-14.
12. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Complicații la nivelul sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare. *Buletin Perinatol.* 2020;88(3):38-41.
13. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):581-91.
14. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1274-81.
15. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Manifestări bronhopulmonare în agamaglobulinemie. *Buletin Perinatol.* 2018;81(5):13-6.
16. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency—an update. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):223.
17. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
18. Tomacinschi C, Selevestru R, Șciuca S. Particularități clinico-imunologice în deficitul imun umoral selectiv IgA. *Arta Med.* 2017;65(4):28-9.
19. Orange JS, Ballou M, Berger M. Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):S525-53.
20. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14 Suppl 2:61.
21. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol.* 2000;122(2):143-9.
22. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(5):324-33.
23. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20182300.
24. Sinițina L, Petrovici V, Tomacinschi C, Șciuca S. Sindromul DiGeorge. *Arta Med.* 2017;65(4):11-3.
25. Șciuca S. Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova—succese și așteptări. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova—succese și provocări.* Chișinău; 2023. p. 11-5.

26. Tomacinschi C, Șciuca S, Bataneant M. Infecțiile și erorile înnăscute ale sistemului imun la copii. In: *Pediatria fără frontiere*. Chișinău; 2025. p. 122-30.
27. Tomacinschi C, Selevestru R, Palii I, Sacară V, Șciuca S. Manifestări clinico-paraclinice la copiii cu sindrom de deleție 22q11.2 asociat cu imunodeficiență primară. In: *Pediatria–specialitate multidisciplinară*. Chișinău; 2024. p. 70.
28. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):30-6.
29. Șciuca S, Cotoman A, Selevestru R, Tomacinschi C, Rodoman I, Popovici E, Cepoida E. Sindromul Wiskott-Aldrich. *Arta Med*. 2017;65(4):19-24.
30. Șciuca S, Tomacinschi C. Afectarea sistemului bronhopulmonar la copii cu imunodeficiențe primare. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova–succese și provocări*. Chișinău; 2023. p. 32-6.
31. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1285(1):26-43.
32. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):277-88.
33. Selevestru R, Tomacinschi C, Șciuca S, Railean G. Evoluția clinico-explorativă în sindromul Louis-Bar la copii. *Arta Med*. 2017;65(4):14-8.
34. Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol*. 2000;120(3):399-405.
35. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):120-30.
36. Șciuca S. *Pneumologie pediatrică*. Chișinău: Universitas; 2000. 160 p.
37. Șciuca S, Turcu O, Neamțu L. *Esențialul în imunologia copilului*. Chișinău: Universitas; 2009. 400 p.
38. Șciuca S, Sinițina L, Selevestru R, Tomacinschi C, Petrovici V. *Imunodeficiențe primare la copii*. Chișinău: Print-Caro; 2019. 300 p.