

Arta

Revistă medicală
științifico-practică

Nr. 4 (65) 2017
(ediție specială)

Medica

Revista oficială
a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi"
din Republica Moldova

Fondator:

P.P. „Arta Medica”, înregistrată la Ministerul
Justiției al Republicii Moldova la 02.12.2002,
nr. 123

Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Colectivul redacției:

Serghei Guțu, redactor versiune on-line
Angelica Guțu-Conțu, redactor versiune tipar

Relații la telefon:

Redactor șef: 022 729 247
Secretar de redacție: 069 787 700
Redactor coordonator: 079 401 361
Director publicație: 022 729 118; 079 434 240

Tirajul ediției 500 ex.

Revista apare trimestrial

Director publicație:

Oleg CONȚU

Redactor coordonator:

Alexandru FERDOHLEB

Secretar de redacție:

Eduard BERNAZ

Membrii colegiului redacțional:

Vladimir HOTINEANU	(Chișinău, Moldova)
Ion ABABII	(Chișinău, Moldova)
Zinaida ANESTIADI	(Chișinău, Moldova)
Eugen BENDELIC	(Chișinău, Moldova)
Cristian DRAGOMIR	(Iași, România)
Vlada DUMBRAVA	(Chișinău, Moldova)
Constantin EȚCO	(Chișinău, Moldova)
Gheorghe GHIDIRIM	(Chișinău, Moldova)
Nicolae GLADUN	(Chișinău, Moldova)
Eva GUDUMAC	(Chișinău, Moldova)
Eugen GUȚU	(Chișinău, Moldova)
Vladimir KOPCIAK	(Kiev, Ucraina)
Mihail NECITAILO	(Kiev, Ucraina)
Igor POLIANSKY	(Cernăuți, Ucraina)
Irinel POPESCU	(București, România)
Gheorghe ROJNOVEANU	(Chișinău, Moldova)
Adrian TĂNASE	(Chișinău, Moldova)
Eugen TÂRCOVEANU	(Iași, România)
Grigore TINICĂ	(Iași, România)
Vladimir VIȘNEVSKY	(Moscova, Rusia)
Boris ZAPOROJCENCO	(Odesa, Ucraina)



CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ
cu participare internațională
„Imunitatea copilului și
imunodeficiențele primare”

în cadrul Proiectului Academiei de Științe a Moldovei și
Proiectului din Europa de Est și Centrală în
imunodeficiențe primare
J Project

3 noiembrie 2017

ORGANIZATOR
Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”



SUMAR

Particularități ale sistemului imun în perioadele copilăriei <i>The particularities of the immune system during childhood</i> Svetlana Șciuca.....	5
Imunodeficiența umorală primară Bruton (caz clinic) <i>Bruton primary immunodeficiency (clinical case)</i> Rodica Selevestru, Svetlana Cemîrtan, Laszlo Marodi, Svetlana Șciuca.....	8
Sindromul DiGeorge <i>DiGeorge syndrome</i> Lilia Sinițina, Vergil Petrovici, Cristina Tomacinschi, Svetlana Șciuca.....	11
Evoluția clinico-explorativă în sindromul Louis-Bar la copii <i>Clinic-paraclinic evolution in children with Louis-Bar syndrome</i> Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi, Svetlana Șciuca, Gheorghe Railean.....	14
Sindromul Wiskott-Aldrich <i>Wiskott-Aldrich syndrome</i> Svetlana Șciuca, Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi, Iulia Rodoman, Eugen Popovici, Vitalie Bologa, Elena Cepoida.....	19
Sindrom Nezelof <i>Nezelof syndrome</i> Lilia Sinițina, Vergil Petrovici, Cristina Tomacinschi, Svetlana Șciuca.....	25
Particularități clinico-imunologice în deficitul imun umoral selectiv IgA <i>Clinical and immunological particularities in selective IgA deficiency</i> Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca.....	28
Проблемы иммунологической недостаточности в детской кардиологии Е.А. Дегтярева, О.И.Жданова, М.А.Куфа, М.Ю.Щербакова, М.Г. Кантемирова.....	30
Lizatele bacteriene topice în terapia de recuperare a afecțiunilor respiratorii la copii <i>Efficacy of bacterial lysate in children with bronchial asthma</i> Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca.....	34
Programe de recuperare imunologică cu lizate bacteriene sistemice în practica pediatrică <i>Immunological recovery programs with systemic bacterial lysates in pediatric practice</i> Svetlana Șciuca.....	37
Alge biologice concentrate – culminarea nutriției celulare Michail Kiriac.....	40
Particularitățile răspunsului imun umoral în infecția cu <i>Mycoplasma</i> la copii cu maladii ale sistemului respirator <i>Peculiarities of humoral immunity in bronhopulmonary diseases caused by Mycoplasma in children</i> Liuba Neamțu, Svetlana Șciuca.....	42
Particularități ale imunității prematurului <i>Particularities of the immunity of the premature baby</i> Bratu Elena, Rotaru-Cojocari Diana, Cotoman Aliona, Pînzari Ludmila, Selevestru Rodica, Svetlana Șciuca.....	45
Maladia respiratorie a prematurului <i>The respiratory maladia of the premature child</i> Aliona Cotoman.....	48
Reacțiile imunumorale în infecțiile pulmonare la pacienții cu fibroză chistică <i>Immunomurale reactions in lung infections in patients with cystic fibrosis</i> Ludmila Balanețchi, Svetlana Șciuca.....	51

Evaluarea reacțiilor imunoumorale la copiii cu astm bronșic comorbid refluxului gastroesofagian Adam Ianoș, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca.....	53
Aspecte imunologice ale interacțiunii rotavirusului cu mucoasa intestinală la sugari (revista literaturii) <i>Immunological aspects of interaction of rotavirus with intestinal mucose in infants (literature review)</i> Tatiana Alsaliem.....	55
Boala diareică la sugar – expresia frecventă a imunodeficiențelor combinate severe Mihaela Bataneant.....	58
Pașii de diagnostic în hipogamaglobulinemie Mihaela Bataneant.....	58
Recenzie la monografia "Factorii de risc și etiopatogenici în evoluția și controlul astmului bronșic la copii" Autori: Svetlana Șciuca, dr. hab. med., prof. univ., Rodica Selevestru, dr. med., Angela Cazacu-Stratu, dr. med., Ianoș Adam, dr. med., Liuba Neamtu, dr. med. Recenzent – Georgeta Sinițchi.....	59



PARTICULARITĂȚI ALE SISTEMULUI IMUN ÎN PERIOADELE COPIĂRIEI

THE PARTICULARITIES OF THE IMMUNE SYSTEM DURING CHILDHOOD

Svetlana Șciuca, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie

Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În acest articol sunt prezentate caracteristicile sistemului imun la diferite perioade ale copilăriei, particularitățile adaptării imunității umorale și celulare la nou-născut, sugar și copil, etapele ontogenezei și dezvoltării organelor sistemului imun la diferite vârste ale copilului.

Summary

In this article we presented the characteristics of the immune system at different periods of childhood, the particularities of the adaptation of the humoral and cellular immunity to the newborn, infant and child, the stages of ontogenesis and the development of the immune system organs at different ages of the child.

Sistemul imun al nou-născutului în perioada neonatală (primele 28 zile după naștere) se caracterizează prin semne de imaturitate a limfocitelor, a mecanismelor de cooperare ale populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, imaturitate funcțională celulară cu sinteză insuficientă de imunoglobuline, dar și prin fenomene supresorii exprimate în funcționalitatea organelor sistemului imun.

Reactivitatea antigenică a nou-născutului. Caracteristicile antigenice ale sistemului imun la copil în perioada neonatală sunt determinate de trecerea nou-născutului din condițiile sterile intrauterine într-un anturaj format din variate structuri antigenice bacteriene, virale, micotice, majoritatea cu potențial nonpatogen, care nu provoacă instalarea unor stări patologice, maladii infecțioase. În perioada după naștere se produce însămânțarea organismului copilului cu germeni din mediul biologic. Astfel, are loc formarea biocenozei fiziologice a sistemului digestiv, care se prezintă în această perioadă printr-o stare de tranziție – catarul fiziologic al nou-născutului, ce durează câteva zile. În tractul respirator superior al nou-născutului se instalează flora bacteriană pneumotropă, proliferarea căreia este controlată de mecanismele locale de protecție antiinfecțioasă, care sunt imature și determină riscuri pentru infecții respiratorii în această perioadă a copilăriei; doar faptul, că nou-născutul contactează puține persoane adulte și copii mai mari, riscurile de infecții respiratorii nu se realizează la un nivel înalt. Din primele minute după naștere se colonizează cu microorganismele din mediul ambiant, de la persoanele care îngrijesc copilul, tegumentele lui, care deja din această perioadă protejează eficient organismul copilului de agresivitatea unor germeni. Sistemul urinar al nou-născutului de asemenea trece prin perioada de formare a biocenozei.

Procesele de colonizare ale nou-născutului, expoziția lui la microorganismele potențial patogene care provoacă maladii

infecțioase, determină extinderea memoriei imunologice și formarea imunității de durată, protejând ulterior copilul de multe infecții, în special, de cele care determină formarea anticorpilor specifici protectivi de durată. Un rol important în formarea protecției antiinfecțioase din perioada neonatală revine imunoprofilaxiei specifice prin vaccinare programată, care fortifică funcțiile sistemului imun și determină formarea anticorpilor specifici la vaccinurile administrate nou-născutului – BCG și HVB.

Adaptarea sistemului imun celular al nou-născutului. Adaptarea sistemului imun celular al copilului nou-născut este un proces complex cu implicarea tuturor factorilor nespecifici și specifici umorali și celulari de protecție antiinfecțioasă în condițiile vieții postnatale, care se caracterizează printr-un mediu populat de factori antigenici infecțioși variați. Stimularea masivă antigenică din perioada postnatală favorizează dezvoltarea țesuturilor limfoide ale copilului, proliferarea limfocitelor cu migrarea lor în ganglionii periferici, în special, mezenteriali, creșterea greutateii lor, dezvoltarea intensivă a centrilor germinativi din structurile limfoide. Aceste fenomene determină intensificarea proceselor de maturare a limfocitelor cu majorarea numărului de plasmocite, care sunt niște limfocite funcțional mature cu potențial de sinteză a imunoglobulinelor, anticorpilor specifici la stimulii antigenici exogeni (bacterii, virusuri). Caracteristic pentru nou-născut este o limfopoieză și imunitate celulară funcțional deficitară, deși numărul de limfocite în sângele periferic este mărit. Adaptarea hemoleucografică în perioada neonatală este determinată de încrucișarea fiziologică a formulei leucocitare la vârsta de 5-7 zile, cu majorarea treptată a numărului de limfocite, care este o reacție stresantă cu restructurări imunologice pentru o adaptare optimală a nou-născutului; limfocitoza fiziologică la copil persistă până la 5-7 ani, când se produce a doua încrucișare a

leucogramei.

Structura populațională a limfocitelor la copil în perioada neonatală este caracterizată printr-un număr exagerat de limfocite T nespecializate (80-90%), determinat de lipsa cooperării populațiilor limfocitare, prin care răspunsul imunologic la prezentarea antigenului este imatur, nu este suficient de calitativ. Capacitatea de diferențiere a limfocitelor în T-helper este redusă, fapt care generează stimularea compensatorie a sistemului macrofagal de protecție antiinfecțioasă. În cadrul mecanismelor de cooperare limfocitară la nou-născuți lipsește semnalul de interacțiune al limfocitelor T cu limfocitele B, care sunt într-o stare funcțională insuficientă și nu pot asigura organismul cu cantități optime de imunoglobuline. Imaturitatea funcțională limfocitară în perioada neonatală este cauzată de proliferarea redusă a limfocitelor T în reacțiile de blastogeneză limfocitară cu PHA, vis-a-vis de o activitate exagerată a blastogenezei spontane, dar care nu asigură eficacitatea imunității specifice.

Nou-născutul are o insuficiență a citotoxicității celulelor killer (NK).

Procesele celulare nespecifice antiinfecțioase în perioada nou-născutului se pot realiza prin activarea fagocitozei și prezentarea antigenelor, care facilitează concentrarea fagocitelor (neutrofilelor) în sectoarele de contact cu structurile antigenice, migrarea eficientă a monocitelor din măduva osoasă în sânge. Capacitatea monocitelor de a produce citokine proinflamatorii este eficientă din perioada intrauterină și nu este influențată de vârsta de gestație a nou-născutului.

Adaptarea sistemului imun umoral al nou-născutului.

Limfocitele B responsabile de imunitatea umorală la nou-născut sunt într-un număr majorat de 4-5 ori mai mare decât la adulți, iar capacitățile funcționale ale limfocitelor B sunt foarte reduse, confirmate prin reacții insuficiente la mitogenii specifici PWM, ConA, doar 20% din limfocitele B pot sintetiza imunoglobuline A, M, G. IgM constituie 6-10% din cantitatea totală a imunoglobulinelor serice, se sintetizează din perioada fetală și sunt prezente în sângele nou-născutului, dar răspunsul imun mediat de IgM nu poate asigura o protecție imună sigură, deoarece IgM este cea mai veche filogenetic și mai puțin specifică imunoglobulină, iar anticorpii IgM au un rol secundar în evoluția proceselor infecțioase. Imunitatea umorală antiinfecțioasă a nou-născutului este asigurată de anticorpii materni IgG, care penetrează bariera placentară și protejează organismul copilului de meningococi, streptococi, virusuri (poliomielita, rujeola, rujeola), germeii difteriei, tetanosului, tusei convulsive în primele 4-6 luni de viață ale copilului. Limfocitele B ale nou-născutului au capacitatea de a sintetiza imunoglobulinele de subclasele IgG₁ și IgG₃, implicate în protecția antiinfecțioasă prin activarea sistemului complementului, dar nu produc IgG₂ și IgG₄, cărora le aparțin anticorpii specifici pentru polizaharidele capsulare ale pneumococilor, *H. influenzae* tip B, meningococilor; IgG constituie 65-70%, iar IgA – 15% din cantitatea imunoglobulinelor serice. Izotipul de imunoglobuline IgA serice și IgA secretor este decelabil din ziua a 10-14-a de viață a nou-născutului, dar se menține la valori reduse și ulterior la sugar, copilul mic, determinând o protecție imunologică insuficientă a mucoaselor de virusuri, bacterii, toxine. Imunoglobulinele D nu sunt prezente la nou-născut, deși se depistează limfocite B cu markeri pentru IgD, care sunt atribuite categoriei de limfocite imature, dar cu rol important în formarea seriei limfocite B producătoare de IgG.

Adaptarea sistemului imun nespecific de protecție

al nou-născutului. Lizozimul se determină în concentrații majorate pe toată perioada neonatală precoce cu reducerea ulterioară până la valori serice normale. Lactoferina din polinucleare reflectă activitatea antibacterială a neutrofilelor și se apreciază în cantități normale la nou-născuți. Fibronectina plasmatică are proprietăți de opsonizare și la nou-născuți cu sindrom hipoxic și detresă respiratorie se determină în concentrații reduse, fapt care favorizează apariția maladiilor infecțioase. Fibronectina tisulară din țesutul conjunctiv și membranele bazale este prezentă în perioada neonatală, stimulează activitatea fagocitară a neutrofilelor și macrofagelor.

Adaptarea sistemului celular nespecific de protecție al nou-născutului. Sistemul fagocitar în perioada neonatală se caracterizează prin funcție de chemotaxis redusă a leucocitelor, fenomene ineficiente de migrație a leucocitelor și o sinteză insuficientă a factorilor chemotactici. Activitatea fagocitară este redusă din conținutul insuficienței opsoninelor în special, la tulpini de *E. coli* (O22/H16, O15/H7), antigene microbiene și fungi.

Legitățile ontogenezei și dezvoltării sistemului imun la copil. Dezvoltarea sistemului imun la copil nu este un proces linear și nu corelează în evoluția sa cu creșterea și dezvoltarea funcțională a organismului. Limfocitoza fiziologică absolută și relativă din primii ani de copilărie persistă până în vârsta școlară, perioada prepubertară, astfel că numărul de limfocite devine mai mic decât cel al neutrofilelor, în mediu, după vârsta de 6-7 ani. În această perioadă se realizează un proces fiziologic de diferențiere și maturare a diferitor linii limfocitare T și B, subpopulațiilor de limfocite T, care acumulează receptori antigenici pentru recunoașterea antigenelor heterogene, dar și a sistemului propriu HLA. Caracteristic pentru perioada aceasta este acumularea optimală a limfocitelor T cu memorie, ce determină reducerea numărului de limfocite în hemoleucogramă la vârsta de 5-7 ani, când încep să predomină neutrofilele în spectrul leucocitar. Este demonstrat, că structura morfologică a limfocitelor nu se modifică în dependență de vârsta copilului, iar fenotipul imun de asemenea este constant.

Legitățile dezvoltării organelor limfoide ale copilului.

Timusul – organul central al sistemului imun la copil prezintă o proliferare tisulară și majorarea dimensiunilor foarte intensivă la nou-născut și sugarul mic, timusul menține acest vector până la vârsta de 6 ani, când se începe micșorarea dimensiunilor timusului cu o involuție progresivă în perioada pubertară a copilăriei. În cadrul proceselor infecțioase, în special cu sediul în sistemul respirator, țesutul limfatic al timusului copilului proliferază intensiv cu o hiperplazie și majorarea considerabilă a dimensiunilor, care ulterior prezintă o involuție foarte lentă postinfecțioasă în cadrul episodului morbid. Aceste reacții ale sistemului imun cu o timomegalie importantă caracterizează reacția hiperergică la infecții a copilului cu o constituție limfatică și certifică o funcție imatură, perturbată a imunității; timomegalia este considerată un risc pentru moartea subită la sugar și copilul mic.

Ganglionii limfatici prezintă structuri limfatice periferice cu rol important în funcționalitatea sistemului imun la copil. Dimensiunile nodulilor limfatici sunt relativ majorate, iar limfadenopatia periferică este un marker al proceselor infecțioase localizate; la copiii cu constituție limfatică reacția ganglionilor limfatici este generalizată, inclusiv și în perioadele lipsei unui proces infecțios în organism. Ganglionii limfatici constituie sediul pentru microorganisme, virusuri, alți agenți infecțioși, care persistă în termene prelungite, contribuind

evoluțiilor trenante și persistente ale maladiilor cu caracter infecțios de etiologie virală (citomegalovirus, virus Epstein-Barr), parazită (toxoplasmoza), BAAR (tuberculoza).

Splina – organ hematopoietic, dar și de importanță marcată pentru sistemul imun; dimensiunile și masa splinei corelează cu parametrii antropometrici ai copilului la diferite etape de vârstă. Hiperplazia țesuturilor splinei se produce în infecțiile cu tropism la organele limfatice – virusuri, protozoare, micobacterii, care se instalează în acest organ, induc procese inflamatorii, dar și facilitează procesele de activare ale celulelor sistemului imun, în special, ale clusterelor limfocitare.

Legitățile dezvoltării sistemului celular al imunității la copil. Copilăria este marcată prin număr crescut al valorilor absolute (1000-1200/ml) și relative (65-80%) al limfocitelor T în sângele periferic, iar ponderea limfocitelor T activate constituie 20-23%. Populația de limfocite T se caracterizează prin imaturitatea funcțională a limfocitelor T și subpopulației de celulele T-helper, care se majorează lent după vârsta de 2 ani. Proprietățile funcționale imature ale limfocitelor T sunt confirmate de reacțiile de blastogeneză spontană minimale, iar reacțiile stimulate cu antigene sunt constante la toate etapele copilăriei.

Limfocitele B – numărul lor este constant la toate vârstele copilăriei și constituie 10-14% (170/ml) în hemoleucograma sângelui periferic. *Caracteristici funcționale:* imaturitate funcțională a proceselor de sinteză a anticorpilor specifici și imunoglobulinelor, care devin eficiente treptat cu maturarea organismului; la copilul mic se constată o sensibilitate majorată

a limfocitelor B la efectele celulelor T-helper.

Legitățile dezvoltării sistemului umoral al imunității copilului. În primele 6 luni ale sugarului se produce o reducere treptată a concentrației imunoglobulinei G în ser din contul eliminării IgG materne, care dispar complet la vârsta de 4-6 luni. Sinteza IgG proprii se inițiază la copilul de 2 luni, se majorează progresiv până la 3 ani, apoi mai lent până la 7-10 ani. Fiind cei mai specifici și eficienți, anticorpii din clasa IgG constituie o pondere cantitativă redusă la sugarul mic, iar cu vârsta concentrația lor devine majoritară și asigură protecția antiinfecțioasă de durată, perioada de semieliminare a anticorpilor IgG este de 21 de zile. Optimizarea cantitativă a subclaselor IgG se produce către perioada școlarului și adolescentului – valorile serice normale ale IgG₁ și IgG₄ sunt atinse de către copil la 8 ani, IgG₃ – la 10 ani, IgG₂ – la 12 ani. Reacțiile imune primare infecțioase la copilul sugar sunt determinate de anticorpi de clasa IgM, care nu asigură o memorie imună sigură și cu vârsta se reprofilează spre sinteza anticorpilor mai eficienți de tipul IgG. Sinteza anticorpilor de clasa IgM se începe în perioada neonatală și atinge valori comparabile cu ale adultului la vârsta de 1 an. Concentrația serică a IgA în primul an de viață este redusă și constituie 30% din nivelul seric la adulți, atinge valori normale la vârsta de 10-12 ani. Imunoglobulina A secretorie se decelează doar de la vârsta de 3 luni, concentrațiile optime în secrete se sintetizează la copiii de 2-4 ani. La sugar deficitul sIgA este compensat de IgA secretorii din laptele matern în alimentația naturală.

Bibliografie

1. ABBAS A.K., LICHTMAN A.H. Basic immunology: function and disorders of the immune system. Philadelphia, Elsevier, 2004
2. ABBAS A.K., LICHTMAN A.H. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, Elsevier, 2007
3. BARA C. Esențialul în imunologie. Editura ALL, București, 2009, 240 p.
4. BENJAMINI E, COICO R, SUNSHINE G. Immunology, a short course. Wiley-Liss, New York, 2000
5. CRISTEA V., COSTIN N., CRIȘAN M., OLINESCU A. Imunologie clinică. Cluj-Napoca, 2002, 495 p.
6. ROITT I. Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998
7. ZABRISKIE J.B. Essential Clinical Immunology. Cambridge, University Press, 2009, 456 p.



IMUNODEFICIENȚA UMORALĂ PRIMARĂ BRUTON (CAZ CLINIC) BRUTON PRIMARY IMMUNODEFICIENCY (CLINICAL CASE)

Rodica Selevestru¹, dr. med., asist. univ., **Svetlana Cemîrtan**, medic alergolog-imunolog, **Laszlo Marodi**², dr., prof. univ., **Svetlana Şciuca**¹, dr. hab. med., prof. univ., şef Clinică Pneumologie

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *Universitatea Debrecen, Ungaria*

Rezumat

Se prezintă cazul clinic al unui pacient de sex masculin cu agamaglobulinemie diagnosticat la 19 ani, care a fost examinat imunologic cu aprecierea concentrațiilor imunoglobulinelor serice, electroforeza proteinelor serice, imunofenotiparea limfocitară, testare genetică. Antecedente morbide: afecțiuni infecțioase respiratorii recurente, ORL multiple în copilărie, complicații pulmonare severe la vârsta de 6 ani, pe fondalul cărora se confirmă o reactivitate a sistemului limfatic prin limfadenite repetate și hipertrofia gr. III a vegetațiilor adenoide, ulterior procesul infecțios inflamator se extinde implicând sistemul osteo-articular și cutanat. Este constatată o perioadă de 4 ani (14-18 ani), când pacientul are o stare de bine fără afecțiuni infecțioase. Testele imunologice umorale au apreciat concentrații reduse ale imunoglobulinelor serice în analize repetate. Este confirmat diagnosticul definitiv prin teste genetice. Maladia Bruton la pacientul dat a evoluat cu complicații postinfecțioase care au favorizat maladii cronice respiratorii din copilărie, din cauza diagnosticului tardiv și lipsa tratamentului de substituție.

Cuvinte cheie: boala Bruton, imunodeficiență primară, hipogamaglobulinemie

Summary

We present a clinical case of a male patient with agamaglobulinemia, diagnosed at 19 years, who was immunologically examined with serum immunoglobulin concentrations, serum protein electrophoresis, lymphocyte immunophenotyping, genetic testing. Morbid history: recurrent respiratory infectious diseases, multiple childhood ENT, severe lung complications at age 6, on the basis of which a lymphatic system reactivity is confirmed by repeated lymphadenitis and hypertrophy gr. III of the adenoid vegetation, then the inflammatory inflammatory process expands involving the osteo-articular and cutaneous system. A period of 4 years (14-18 years) is observed when the patient has a state of well-being without infectious diseases. Humoral immunological assays have assessed low serum immunoglobulin concentrations in repeated assays. The definitive diagnosis is confirmed by genetic testing. Bruton disease in the given patient evolved with postinfectious complications that favored chronic childhood respiratory diseases due to late diagnosis and lack of substitution treatment.

Key words: Bruton disease, primary immunodeficiency, hypogammaglobulinaemia

Introducere

În 1952 a fost descrisă boala Bruton (agamaglobulinemia X-lincată) și doar în 1993 a fost identificată gena, mutația căreia contribuie la evoluția agamaglobulinemiei X-lincată [1, 2]. Conform criteriilor de diagnostic ESID (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnosticul posibil de boală Bruton poate fi în cazul când pacientul este de sex masculin cu numărul limfocitelor B (CD19+) sub 2% la care alte cauze de hipogamaglobulinemie au fost excluse și cel puțin unul din următoarele semne este pozitiv: debutul infecțiilor bacteriene recurente în primii 5 ani de viață, valoarea serică a IgG, IgM și IgA este sub 2 DS conform vârstei, lipsa izohemaglutininelor.

Diagnosticul probabil este în cazul când pacientul este de sex masculin cu numărul limfocitelor B (CD19+) sub 2% la care toate semnele următoare sunt pozitive: debutul infecțiilor bacteriene recurente în primii 5 ani de viață, valoarea serică a IgG, IgM și IgA este sub 2 DS din valoarea normală conform vârstei, lipsa izohemaglutininelor și/sau răspuns slab la vaccinuri, alte cauze de hipogamaglobulinemie au fost excluse.

Diagnosticul definitiv este în cazul când pacientul este de sex masculin cu numărul limfocitelor B (CD19+) sub 2% la care unul din următoarele semne este pozitiv: mutația genei

ce codifică Btk, absența mRNA Btk în neutrofile sau monocite prin analiza Northern blot, absența proteinei Btk în monocite și plachete, reducerea numărului limfocitelor B (CD19+) sub 2% la verișori, unchi, nepoți pe linie maternă [3, 4, 5].

Prezentăm un caz clinic al unui pacient de sex masculin cu agamaglobulinemie diagnosticat la 19 ani.

Pacientul G., 19 ani, se internează cu acuzele caracteristice unui proces infecțios pulmonar: respirația nasală dificilă, tuse cu expectorații muco-purulente, miros fetid, în cantitate mare (80 ml/24 ore), hemoptizii, dispnee pronunțată, temperatura pînă la 40°C (seara), frisoane, astenie marcată, inapetență. Ataxie de 2 săptămîni, care progresează în timp, pe fondalul durerilor în articulația coxofemurală pe dreapta.

Copil născut eutrof, alimentat la piept 10 luni. A fost vaccinat conform calendarului național, dar cu întârzieri, din motivul infecțiilor suportate de la vîrstă mică. Dezvoltarea fizică înregistrată a fost constatată medie (P_{25-75}) la un an (masa – 10200 gr, talia – 76,5 cm) și la 2,6 ani (masa – 13100 gr, talia – 89 cm).

Supraveghere medicală a copilului de la 2 luni cu infecții respiratorii acute (3 episoade de bronșită acută în perioada sugarului), tratamente cu antibiotice (ampicilin, gentamicin).

Ulterior evolutiv se asociază rinoфарingite, conjunctivite, otite, sinuzite purulente, la vârsta de 4 ani și la 6 ani se depistează limfadenite ale regiunii submandibulare pe dreapta repetate cu tratament antibacterian, și vegetații adenoide cu hipertrofia gr. III la 7-10 ani. Istoricul morbidității respiratorii constată bronșite acute și pneumonii (7-8 episoade/an), care au necesitat terapie antibacteriană. Procesele cronice infecțioase (amigdalită, bronșită cronică, sinuzită bilaterală cronică) sunt confirmate de la vârsta de 6 ani, bronșiectaziile au fost constatate la 8 ani, fiind interpretate, ca rezultat al unei malformații congenitale bronhopulmonare cu hipoplazia lobului inferior pe stînga. La 13 ani copilul dezvoltă complicații bronhopulmonare – piotorax pe dreapta ca rezultat al pneumoniei cu focare confluențe. Ulterior de la 14 ani până la 18 ani se înregistrează o perioadă ”liberă” sau ”albă” fără procese infecțioase, urmată de o piodermie generalizată după mușcăături de insecte.

Terapia antiinfecțioasă în procesele recurente, cronice este efectuată cu peniciline semisintetice, cefalosporine de generațiile a II-III-a, macrolide, aminoglicozide și sulfamide combinate. Antecedentele erodocolaterale pentru afecțiuni infecțioase frecvente, pentru IDP confirmate sunt absente din interogare.

Examenul fizic la ultima internare: constituția astenică, dezvoltarea fizică actuală este medie (P_{25-75}) masa – 68 kg, talia – 180 cm, IMC – 21. Tegumentele sunt palide, transpirate, reci, pe membrele inferioare și superioare – zone hiperpigmentate restante piodermiei suportate. Istmul faringian hiperemiat, amigdalele palatine – nedezvoltate (rudimentare). Țesutul muscular și subcutanat este slab dezvoltat. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Cutia toracică asimetrică, partea stîngă micșorată, sunet percutor pulmonar bilateral, cu submatitate subscapulară bilateral. Auscultativ se auscultă murmur vezicular diminuat bilateral inferior, bilateral raluri ronflante, subcrepitante, pneumosclerotice, mai mult în regiunea anterioară a toracelui. FR – 26/min, SaO₂ – 92%. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, FCC – 70 b/min, TA – 90/50 mmHg. Abdomenul moale la palpare, ficatul la nivelul rebordului costal drept. Splina nu se palpează. Tapotamentul lombar – negativ bilateral. Actele fiziologice fără particularități patologice.

Hemoleucograma: Hb – 100 g/l, er – $3,6 \times 10^{12}/l$, i/c – 0,83, trombocite – $405 \times 10^{12}/l$, leucocite – $13,8 \times 10^9/l$, neutrofile nesegmentate – 1%, segmentate – 67%, limfocite – 19%, monocite – 13%, VSH – 52 mm/h.

Biochimismul seric: hipoproteinemie – 56 g/l, bilirubina totală – 56 mcmol/l, bilirubina liberă – 24 mcmol/l, ASLO – negativ, CRP – 18 mg/l, FR-negativ. Electroforeza proteinelor serice indică hipogamaglobulinemie: albumina 61,1%, globuline α_1 -7,2%, α_2 -18%, β_1 -7,7%, β_2 -4,9%, γ -1,1% (n 6,2-15,4%).

Concentrația serică a imunoglobulinelor A, M, G serice, conform criteriilor de diagnostic ESID (*European Society for Immunodeficiencies*) este sugestivă și pentru diagnosticul posibil de boală Bruton. Alterarea rezistenței și reactivității la copii este indicație directă pentru cercetarea lor. Testarea repetată a imunității umorale la pacientul dat au relatat valorile imunoglobulinelor A, M, G, E serice reduse. Din vârsta școlară se determină concentrații scăzute ale imunoglobulinelor serice în teste repetate. La vârsta de 9 ani în imunograma umorală prin imunodifuzia radială Mancini s-au costatat valori serice reduse ale IgA – 1,1 g/l (n >0,8 g/l), IgM – 0,97 g/l (n >0,9 g/l), IgG – 0,84 g/l (n >8,9 g/l), iar la vârsta de 19 ani prin reacții de precipitare în soluții (turbidimetrie) IgA – 1,78 mg/dl (n=70-400), IgM – 1,8

mg/dL (n=40-230), IgG – 6,75 mg/dL (n=700-1600).

Imunofenotiparea limfocitară indică o imunodeficiență umorală severă prin absența limfocitelor B (CD20): CD3 egale cu 94% (n 65-79%), CD4 – 41% (n 33-44%), CD8 – 39% (n 19-27%), CD16 – 6% (n 6-18%), CD20 – 0,25% (n 3-15%), CD4/CD8 – 1,05 (n 1,6-2,1), CD4+CD8/CD3 – 0,85 (n 0,86-1,1).

Concentrațiile CIC în diferite diluții și starea celulelor fagocitare sunt constatate la nivelul valorilor normale: CIC PEG 2,5% – 6 (n 0-25), PEG 4,2% – 28 (n 3-60), PEG 8% – 216 (n 80-485).

Testele imunologice prin metoda *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* la pacientul nostru au confirmat prezența IgG pentru *Toxoplasma gondii* IgG egal cu 3,05 UI/ml (n <3 UI/ml). Dar, sunt negative analizele imunologice prin testarea anticorpilor IgG pentru infecțiile: HSV₁, HSV₂, EBV, CMV, *toxocara canis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

La examenul bacteriologic al sputei se determină mai mulți agenți patogeni cu sensibilitate păstrată la majoritatea medicamentelor antibacteriene – *Streptococcus pneumoniae* 10⁶, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* – colonii unice. În hemocultura – *Staphylococcus aureus* 10⁶.

Nivelul afectării funcției respiratorii la pacient au fost apreciate prin volumele și debitele pulmonare (*Bodyplethysmography*), apreciindu-se dereglări severe ale funcției pulmonare de tip restrictiv (FVC – 57,7%; FEV₁ – 58,0%; IT – 84,61%; TLC – 73,8%; VR – 136,2%) cu diminuarea pronunțată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară – DLCO egal cu 54,5%.

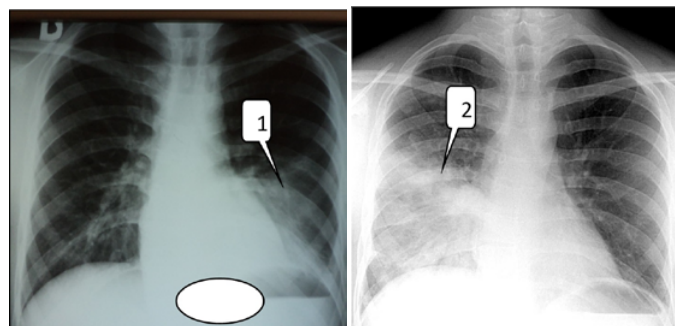


Fig. 1. R-grafia cutiei toracice la 12, 13 ani. Infiltrație pneumonică pe stînga cu component atelectatic (1), infiltrație pneumonică neomogenă pe dreapta (2), revărsat pleural.

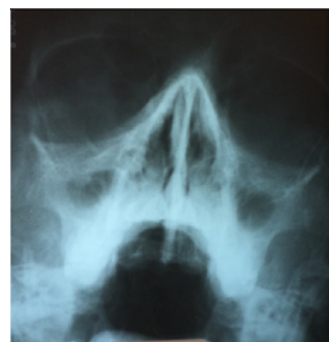


Fig. 2. R-grafia sinusurilor paranasale. Sinuzită maxilară, bilaterală.

Examenul radiologic al cutiei toracice în diferite perioade de timp evidențiază opacități rău definite pulmonare nodulare, difuze, bilateral, cu pierderea de claritate în ambele hemidiafragme cu revărsat pleural și fibroză pulmonară (fig. 1),

ceea ce este rezultatul infecțiilor pulmonare repetate la pacient. La examenul radiologic al sinusurilor paranasale se apreciază edematierea mucoasei sinusale cu micșorarea pneumatizării, confirmându-se procesul cronic inflamator infecțios și la nivelul sinusurilor maxilare bilateral (fig. 2). R-grafia și computer tomografia spiralată multisectională a articulației coxofemorale pe dreapta nu evidențiază lichid în cavitatea articulară. Suprafețele articulare au fost constatate cu aspect normal. CT pulmonară spiralată multisectională, determină la pacient multiple modificări structurale cu opacități pulmonare, interstițiale, complicații cu deformații bronșice, fibroză (fig. 3).

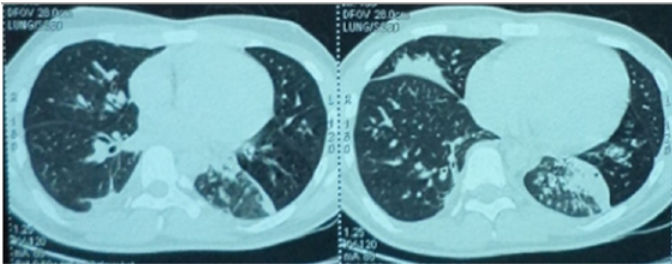


Fig. 3. TC pulmonară spiralată multisectională. În S6 pe dreapta, pe fonul sectorului de scădere a transparenței țesutului pulmonar de tip "sticlă mată", se determină fibroză cu aderențe în țesutul pulmonar și depuneri pleurale. În S5 al plămînelui drept și lobul inferior al plămînelui stîng – sectoare de condensare a țesutului pulmonar, pe fonul cărora se constată deformații bronșice.

Testarea genetică a fost efectuată în cadrul Departamentului Boli infecțioase și Imunologie pediatrică, Universitatea Debrecen, Ungaria. Rezultatul analizei genetice a evidențiat o modificare nucleotidică hemizigotă IVS1+5G>A în intronul 1 al genei BTK. Mutația a fost descrisă în 2001 de Eun-Kyeong Jo [6]. Mama M.T., 1971, este heterozigot (purător) pentru această mutație.

A fost confirmat diagnosticul clinic: Imunodeficiență primară umorală – boala Bruton (agammaglobulinemia ereditară).

Pe fondalul terapiei antibacteriene pacientul a primit tratament de substituție cu imunoglobulină umană pentru administrare i/m și imunoglobulină antistafilococică.

Starea pacientului cu ameliorare a dispărut ataxia și durerile în articulația coxofemurală pe dreapta.

Concluzii. Cazul prezentat a avut o evoluție caracteristică bolii Bruton, cu unele manifestări mai puțin caracteristice, iar confirmarea tardivă a diagnosticului a favorizat apariția complicațiilor bronhopulmonare. Precizarea diagnosticului în termeni optimați și inițierea unui tratament complex cu antibioterapie și imunoterapie de substituție ar ameliora prognosticul și calitatea vieții bolnavului.

Bibliografie

- BRUTON OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. Jun 1952;9(6):722-8
- NINA REZAEI et al., *Primary Immunodeficiency Diseases*. 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.278 ISBN 978-3-540-78537-8
- CONLEY ME1, NOTARANGELO LD, ETZIONI A., Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):190-7
- PLEBANI A., et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Italy. Clinical Immunology (IF 3.77)* 10/2002; 104(3):221-30
- <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
- EUN-KYEONG J., et al. Characterization of mutations, including a Novel Regulatory Defect in the First Intron, in Bruton's Tyrosine Kinase Gene from Seven Korean X-Linked Agammaglobulinemia families. *J Immunol* 2001; 167:4038-4045



SINDROMUL DIGEORGE

DIGEORGE SYNDROME

Lilia Sinițina¹, dr.med., conf. cercetător, șef Laborator științific Morfopatologie, **Vergil Petrovici**¹, dr.șt.med., șef Serviciu Morfopatologie, **Cristina Tomacinschi**², medic pediatru rezident, **Svetlana Țciuca**², șef Clinică Pneumologie, profesor universitar, dr.hab.șt.med.

¹ IMSP IMC

² Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sindromul DiGeorge reprezintă un grup de tulburări multisistemice, determinat de deleția 22q11.2 și 10p13. Acesta se caracterizează prin triada clasică: hipo-/aplazia timică, hipocalcemie, defecte cardiace, asociindu-se și dismorfismul facial, tulburări de comportament și alte anomalii de dezvoltare. În pofida existenței metodelor de diagnostic, suspectarea acestor pacienți necesită implicarea unei echipe multidisciplinare. De multe ori, din cauza imunodeficienței vădite, se soldează cu deces la vârstă fragedă. În acest articol aducem la cunoștință cazurile a 7 copii cu DGS, diagnosticați post-mortem și modificările clinico-morfopatologice determinate de patologie.

Summary

DiGeorge syndrome is a group of multisystem disorder, determined by deletions 22q11.2 and 10p13. It is characterized by the classical triad: thymic hypoplasia, hypocalcaemia, cardiac defects, associated with facial dysmorphism, behavioral disturbances and other developmental abnormalities. Despite the existing diagnostic methods, the diagnosis of these patients require the involvement of a multidisciplinary team. Often, due to severe immunodeficiency, the death of these patients occurs at an early age. In this article, we report the cases of 7 children, diagnosed post-mortem with SGD and their pathological-morphological changes.

Introducere

Sindromul DiGeorge (DGS) este reprezentat de un grup de tulburări fenotipice similare, incluzând hipoplazia timusului și a paratiroidelor, sindromul velocardiofacial (VCFS sau sindromul Shprintzen) și sindromul anomaliei conotrunculare (CTAF). Defectul genetic în sindromul DiGeorge se caracterizează printr-o microdeleție a cromozomului 22q11.2, o regiune cunoscută sub numele de DGS. Toate aceste sindroame, datorită caracteristicilor lor suprapuse, sunt acum desemnate ca un sindrom de deleție 22q11.2 (22q11.2DS) [7]. În 10% din cazuri, cauza DGS e deleția 10p13 [2]. Incidența sindromului DiGeorge în populația generală este de 1 la 4000 până la 1 la 7000 nașteri.

Paradigma anterioară, potrivit căreia DGS reprezintă un sindrom cu transmitere autosomal-dominantă a fost anulată. La ora actuală s-a demonstrat că 90-95% din pacienți au deleții apărute de novo [12]. Tabloul clinic al DGS caracterizându-se prin triada clasică: hipoplazia/aplazia timusului, hipocalcemie și anomalii conotrunculare cardiace [3]. Totuși, doar 1% din pacienți se caracterizează prin absența completă a țesutului timic, rezultând o imunodeficiență profundă. Această formă de DGS, denumită DGS complet, este un tip de imunodeficiență combinată severă (SCID) și este periculoasă pentru viață [8, 11]. Aproape toți pacienții au o tendință mai mare decât cea medie pentru infecții, în special ale tractului respirator, chiar și atunci când testele de laborator ale funcției imune par normale [7]. Pneumonia se asociază la 10% din pacienți, în special în copilăria mică și la preșcolari. Infecțiile recurente ale căilor respiratorii superioare, în special otita medie, sunt mai frecvente și au o

evoluție trenantă [15]. Malformațiile cardiace variază de la 80% la 92%, anomaliile conotrunculare fiind predominante (tetralogia Fallot, atrezia pulmonară, defecte ale arcului aortic, DSV, truncus arteriosus) [14]. Pe lângă acestea, unii pacienți mai au și un aspect facial caracteristic cu: hipertelorism, micrognatie, filtru scurt, gură cu aspect de pește, fisura palatului dur, uvula bifidă și telecantus cu fisuri palpebrale scurte, nas bulbos, anomalii ale pavilioanelor [4].

Examenul imunologic și FISH sunt metode de diagnostic pe larg utilizate [9]. Array-CGH fiind la moment cea mai exactă și sensibilă metodă [1]. Atât în cazul pacienților cu DGS complet, cât și în cazul celor cu varianta parțială, poate surveni în orice moment un deces prematur din cauza infecțiilor. Pe parcursul anilor au fost încercate două abordări pentru corecția imunodeficienței. Prima este transplantul de celule stem (HSCT) [13]. Abordarea alternativă este utilizarea transplantului de timus, creând posibilitate de producere a celulelor T naive [10]. Aceste metode reconstituie celulele T, dar supraviețuitorii au frecvent complicații autoimune [5].

Scopul studiului

Evaluarea particularităților clinico-morfologice ale cazurilor de sindrom DiGeorge la copii.

Materiale și metode

Studiul descriptiv retrospectiv a inclus 7 copii care au fost internați la IMSP Institutul Mamei și Copilului în intervalul anilor 1991-2017, iar post-mortem a fost confirmat diagnosticul

de sindrom DiGeorge. Vârsta la care s-a constatat decesul copiilor a variat de la 2 zile până la 5 luni, inclusiv 2 copii au decedat în perioada neonatală precoce la vârsta de 2-3 zile; raportul băieți:fete a cazurilor din studiu a fost de 4:3.

Material de cercetare au servit specimene tisulare prelevate intranecropsic din toate organele interne, inclusiv timus, splină, ganglioni, și encefal. Metodele morfopatologice de cercetare au prevăzut efectuarea necropsiei cu utilizarea morfometriei cu organometrie și macrometrie, precum și studiul histologic în colorația H&E. Probele tisulare erau fixate în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 12 ore, ulterior procesate conform standardului morfopatologic. Examinarea histologică s-a efectuat la microscopia convențională cu utilizarea microscopelor: Micros și Carl Zeiss. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Cercetările morfopatologice, inclusiv cele retrospective s-au efectuat în cadrul Serviciului de Morfopatologie a IMSP IMC în perioada a.a. 1991-2017.

Rezultate și discuții

Copiii cu sindromul DiGeorge frecvent decedază în perioada de nou-născut și sugar, diagnosticul clinic, cu mici excepții, fiind altul decât o imunodeficiență primară. M. L. Markert et. al. [10] menționează, că deși pacienții suportau maladii infecțioase severe, erupții cutanate și limfadenopatii în perioada de nou-născut, doar ulterior la autopsie se depista agenezia timusului. De rând cu modificările imunomorfologice la nivel de timus, restructurări morfologice suportă și organele limfoide periferice. Astfel, în sindromul DiGeorge splina apare cu o depleție limfocitară severă a zonei periarteriale, ultima fiind lărgită și substituită cu hematii hemolizate, iar foliculii limfoizi ai ganglionilor limfatici apăreau uneori cu centre reactive hipertrofiate.

Atât în cazul pacienților cu DGS complet, cât și în cazul celor cu varianta parțială, poate surveni în orice moment un deces prematur din cauza infecțiilor, cauzate de limfopenie, fiind necesar un diagnostic precoce și corecție ulterioară. Pe parcursul anilor au fost încercate două abordări pentru corecția imunodeficienței. Prima este transplantul de celule stem (HSCT), dar din cauza absenței timusului, această abordare poate realiza doar o eliberare în circuit a celulelor T posttimice. Deși sunt descrise cazuri de supraviețuire îndelungată, restabilirea imună este deficitară [13]. Abordarea alternativă este utilizarea transplantului de timus, creând posibilitate de producere a celulelor T naive. Țesutul timic postnatal este disponibil imediat deoarece este colectat de la sugari care suferă o intervenție chirurgicală pe cord deschis [11].

Sindromul DiGeorge în cadrul studiului morfopatologic se caracteriza prin agenezia timusului și a glandelor paratiroide sau, mai rar, prin hipoplazie severă a timusului. Histologic, speciamele prelevate din loja timusului, erau constituite din țesut conjunctiv și adipos (fig. 1). Uneori, doar microscopic, se determinau structuri timice înglobate în țesut conjunctiv lax, prezentate prin mici și neînsemnate insulițe de țesut reticulo-epitelial cu tulburări severe ale histogenezei, manifestate prin lipsa corpusculilor epiteliali Hassall și a segregării cortico-medulare. Numărul de limfocite era redus esențial (fig. 2).

Țesuturile limfoide periferice, în special splina și ganglionii limfatici, erau dezvoltate obișnuit, însă în zonele timodependente se observa depleție severă limfocitară, prezentând un tablou morfologic cu totul deosebit, când zona periarterială a foliculului lienal este totalmente lipsită de limfocite (fig. 3).

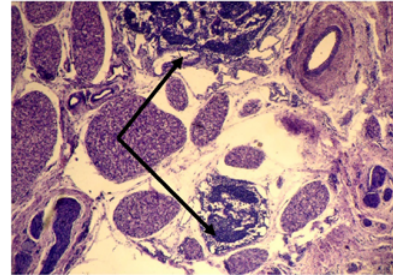


Fig. 1. Sindromul DiGeorge. Țesut timic rudimentar înglobat în țesut adipos brun, în loja timusului (săgeată). Colorare H&E. ×50

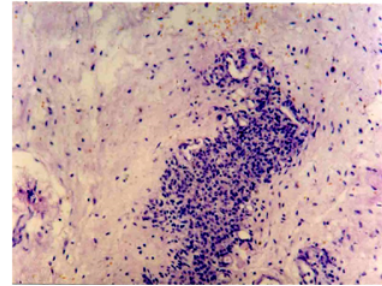


Fig. 2. Sindromul DiGeorge. Prezența unei insulițe de țesut timic displazic, fără segregare cortico-medulară cu delimitare ștearsă de țesutul conjunctiv lax adiacent. Numărul de limfocite e redus esențial, persistând doar în mici grupuri de câte 2-3. Vascularizație accentuată circumscrișă insuliței. Colorație H&E. ×100

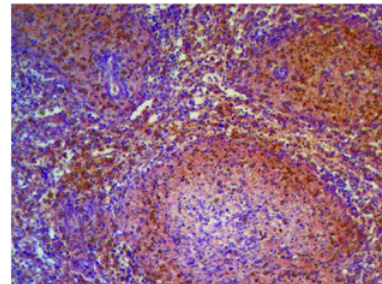


Fig. 3. Splina în sindromul DiGeorge. Depleție totală de limfocite în zona timodependentă a foliculilor limfoizi lienali, hemoragii intrafoliculare periarteriale, hemoliză. Colorație H&E. ×100

În același timp, de rând cu modificările severe ale sistemului imun, la acești copii s-au stabilit diverse stigme de disembrioneneză, cum ar fi pavilioane auriculare jos inserate, hipotelorism sau hipertelorism, micrognatie, boltă palatină înaltă, palatoschizis, nas în formă de șa, etc., precum și diverse malformații congenitale [4]. Studiul efectuat a relevat că ponderea majoră, în cadrul malformațiilor congenitale, revine diferitelor forme ale malformațiilor sistemului cardiovascular, cele mai frecvente fiind defectele septului interventricular și a arcului aortei.

Prezentare de caz

Pacienta G. în vârstă de 3 luni și 7 zile, este spitalizată în stare gravă în IMSP IMC, decedând în primele 2 zile de spitalizare. Investigația morfopatologică a stabilit următorul diagnostic principal constituit din două patologii asociate și complicații:

I afecțiuni: D 82.1 Imunodeficiență congenitală (sindromul DiGeorge): agenezia timusului și paratiroidelor, depleție limfocitară paracorticală limfonodulară și foliculară gastro-intestinală și lienală cu absența zonelor T-dependente (fig. 4, 5), stigme de disembrioneneză: hipotelorism moderat, deformarea pavilioanelor auriculare, micrognatie ușoară; malnutriție.

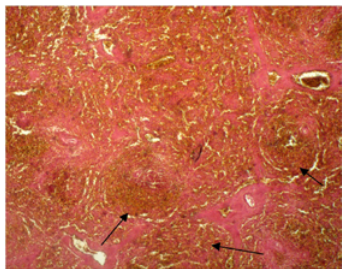


Fig. 4. Splina – Deplețiune marcantă limfocitară din pulpa și structurile foliculare, inclusiv paratrabeculare: umbre de folicul cu aspecte ale persistării zonei T - dependente peri-arteriale și hemoragie Colorația H&E. × 25.

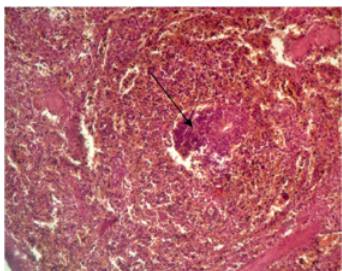


Fig. 5. Splina – Folliculi lienal cu deplețiune marcantă – absența zonei de mantie B - celular dependente, umbre de reziduuri ale zonei T – celular dependente (săgeată) diminuate peri-arterial Colorația H&E. × 25.

II afecțiuni: J 17.1 Bronhopneumonie virotico-bacteriană polisegmentară leucocitară microfocal distructivă lobară inferioară bilaterală cu bronșită muculo-purulentă obturativă (fig. 6), în pneumonită citomegalovirotică (CMV) (fig. 7) a lobului superior pe dreapta S1-S2 cu tromboză vasculară și hemosiderofagie (B 25), pleurezie exsudativ-fibrinoasă bilaterală.

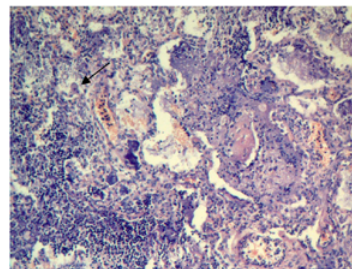


Fig. 6. Pulmon – pneumonie leucocitar-fibrinoasă microfocal distructivă, celule unice CMV. Colorația H&E. × 25

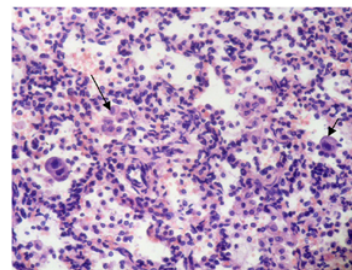


Fig. 7. Pulmon – zone de pneumonie segmentară interstițială cu alveolită CMV în diverse stadii. Colorația H&E. × 100

Complicații: I96.0. Insuficiență cardio-pulmonară: FOP-0,4cm, hidropizia cavităților seroase, hepatomegalie congestivă de stază, ascită, peritonită fibrinoasă (100 ml). Emfizem pulmonar interstițial cu pneumo-mediastinum. Encefalopatie discirculatorie: edem, ischemie focală cerebrală cu tumefacție (comă-clinic). Septicemie: leucocitoză intravasculară, sindromul SCID: agregatii eritrocitare, hemoragii per diapedezum. SDR tip adult: modificări edemo-hemoragice cu evoluție segmentară în membrane hialine. Sindrom toxico-distrofic poliorganic. Edem pulmonar.

Concluzii

Sindromul DiGeorge este o imunodeficiență primară severă asociată cu hipoplazia glandelor paratiroide, care se manifestă precoce cu infecții generalizate și riscuri majore de deces în perioada neonatală și sugar. Suspectarea, diagnosticul și corecția precoce pot prelungi și îmbunătăți durata vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. ABEER A. BAHAMAT, et al, The evaluation of DiGeorge syndrome gene deletion using molecular cytogenetic techniques, BMC Genomics 2014, 15(Suppl 2):P30 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/S2/P30>
2. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. DiGeorge Syndrome Overview. Accessed at www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/digeorge-syndrome.aspx
3. BASSETT A.S., MCDONALD-MCGINN D.M., DEVRIENDT K., et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2011
4. BUTTS S.C. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009
5. DAVIES E.G. et al. Thymus Transplantation for Complete DiGeorge Syndrome: European Experience, J Allergy Clin Immunol. 2017, Apr 08
6. ERAWATI V. BAWLE. DiGeorge Syndrome. Medscape, 2017
7. GENNERY A.R., BARGE D., O'SULLIVAN J.J., FLOOD T.J., CANT A.J. (2002) Autoantibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child, 1986
8. HARRIS J.M., HAZENBERG M.D., POULIN J.F., et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretations and caveats. Clin Immunol, 2005
9. KIMBERLEY A.M. FISH diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. Newborn Infant Nurs Rev. 2008
10. MARKERT M.L., DEVLIN B.H., ALEXIEFF M.J., et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007
11. MARKERT, M.L., DEVLIN, B.H., MCCARTHY, E.A. Thymus transplantation. Clin Immunol. 2010;135: 236–246
12. MCDONALD-MCGINN D.M., et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative. Genet. Med. 2001; 3:23–29
13. MCGHEE, S.A., LLORET, M.G., STIEHM, E.R. Immunologic reconstitution in 22q deletion (DiGeorge) syndrome. Immunol Res.2009;45: 37–45
14. MOMMA K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Cardiol 105, 2010
15. SULLIVAN K.E. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2004



EVOLUȚIA CLINICO-EXPLORATIVĂ ÎN SINDROMUL LOUIS-BAR LA COPII

CLINIC-PARACLINIC EVOLUTION IN CHILDREN WITH LOUIS-BAR SYNDROME

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ СИНДРОМА ЛУИ-БАРА У ДЕТЕЙ

Rodica Selevestru¹, dr. med., asist. univ., **Cristina Tomacinschi**¹, medic pediatru rezident, **Svetlana Șciuca**¹, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, **Gheorghe Railean**², dr. hab. med., conf. cercet.

¹ *Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Gheorghe Railean, dr.*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Neurologie*

Rezumat

Sindromul Louis-Bar este o tulburare neurodegenerativă progresivă, cu debut precoce și o frecvență de aproximativ 1 din 400.000 de nașteri. Sindromul include: ataxie cerebeloasă progresivă, discurs diastartric, apraxie oculomotorie, coreoatetoză și, ulterior, telangiectazie oculocutanată. Imunodeficiența cu infecții sinopulmonare, sensibilitatea la cancer (de obicei limfoid) și sensibilitatea la radiațiile ionizante sunt, de asemenea, caracteristice. Constatările de laborator includ: alfafetoproteina ridicată, atrofia cerebeloasă prin imagistică prin rezonanță magnetică, mutații în gena ATM.

Acesta este un studiu retrospectiv și informațiile au fost extrase din dosarele medicale ale pacienților. Toți subiecții au prezentat infecții recurente, în special sinopulmonare. În cadrul evaluării de laborator sa evidențiat deficiența imunoglobulinei A, limfopenia datorată numărului scăzut de limfocite T. Unii dintre acești pacienți necesită, de asemenea, înlocuirea imunoglobulinei umane și doi dintre ei au evoluat cu malignitate limfoidă (limfom non-Hodgkin).

Acest studiu demonstrează că aspectele clinice și nivelul imunodeficienței au o mare variație și că atât imunitatea celulară, cât și cea umorală ar putea fi afectate. O abordare multidisciplinară permite un control adecvat al episoadelor infecțioase și al comorbidităților asociate, cu un impact pozitiv asupra calității vieții lor.

Cuvinte cheie: sindromul Louis-Bar, ataxie-telangiectazie, imunodeficiență primară

Summary

Louis-Bar syndrome is a progressive neurodegenerative disorder, with onset in early childhood and a frequency of approximately 1 in 400,000 births in the UK and Ireland. The syndrome includes: progressive cerebellar ataxia, dysarthric speech, oculomotor apraxia, choreoathetosis and, later, oculocutaneous telangiectasia. Immunodeficiency with sinopulmonary infections, cancer susceptibility (usually lymphoid), and sensitivity to ionizing radiation are also characteristic. Laboratory findings include: elevated alphafetoprotein, cerebellar atrophy on magnetic resonance imaging, mutations in the ATM gene.

This is a retrospective study and the information was retrieved from the patients' medical records. All subjects presented recurrent infections, especially sinopulmonary. In laboratory evaluation it was shown immunoglobulin A deficiency, lymphopenia due to low lymphocyte T count. Some of these patients also require human immunoglobulin replacement and two of them evolved with lymphoid malignancy (non-Hodgkin lymphoma).

This study demonstrates that clinical aspects and level of immunodeficiency has a large variation and that both cellular and humoral immunity might be affected. A multidisciplinary approach allows adequate control of infectious episodes and related comorbidities with a positive impact on their quality of life.

Key words: Louis-Bar syndrome, ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency

Резюме

Синдром Луи-Бар - прогрессирующее нейродегенеративное расстройство с ранним началом и его частота приблизительно 1 из 400 000 родов. Синдром включает в себя: прогрессирующую мозжечковую атаксию, дизартрическую речь, окуломоторную апраксию, хореоатетоз и позднее окулокутанную телеангиэктазию. Также характерны иммунодефицит с синопульмональными инфекциями, восприимчивость к раку (обычно лимфоидная) и чувствительность к ионизирующему излучению. Лабораторные данные включают: повышенный альфафетопротейн, атрофию мозжечка на магнитно-резонансную томографию, мутации в гене ATM.

Это ретроспективное исследование, и информация была получена из медицинских записей пациентов. Все испытуемые выявили рецидивирующие инфекции, особенно ЛОР и легочные инфекции. В лабораторных анализах были выявлены: дефицит иммуноглобулина А, лимфопения из-за низкого количества Т-лимфоцитов. Эти пациенты нуждались в заместительной терапии с иммуноглобулином. У двух из них развились злокачественные заболевания (нон-Ходжкинская лимфома).

Это исследование демонстрирует, что клинические аспекты и уровень иммунодефицита имеют большие вариации и могут влиять как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Многодисциплинарный подход позволяет адекватно контролировать инфекционные эпизоды и сопутствующие заболевания с положительным воздействием на качество жизни.

Ключевые слова: синдром Луи-Бар, атаксия-телеангиэктазия, первичный иммунодефицит

Introducere

Sindromul Louis-Bar (ataxie-telangiectazie) este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență mixtă cu susceptibilitate pentru infecții sino-pulmonare, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la malignități [3, 5].

Sindromul Louis-Bar trebuie să fie considerat unul din maladiile imunodeficitare, tulburările genetice predispuse la cancer, sindroamele de instabilitate cromozomială, sindroamele cu posibile defecte de reparare ale ADN, sindroamele progeroide și tulburările cu hipersensibilitate anormală la radiațiile X. Este o afecțiune heterogenă, cu o prezentare clinică și genetică variabilă evaluând în una din cele 4 forme clinice (A, C, D, E): – ataxie-telangiectazie clasică (forma completă); – forma clinică cu absența unor caracteristici, radiosensibilă; – ataxie-telangiectazie clasică, fără radiosensibilitate; – forma clinică cu absența unor manifestări, fără radiosensibilitate. Sindromul Louis-Bar poate fi, de asemenea, clasificat printre sindroamele neurocutanate, deși nu este una dintre facomatoze, așa cum a fost propus inițial, deoarece leziunile vasculare și cutanate ale ataxiei-telangiectaziei nu sunt nevi congenitali, ci se dezvoltă în cursul bolii ca o manifestare progerică [13, 35].

Chiar dacă este considerată o boală rară, 1:500000 (1:400000 în Marea Britanie) [22] aceasta trebuie diagnosticată cât mai timpuriu, pentru a crește speranța de viață a pacienților, care actualmente constituie în mediu 20-25 de ani [6, 27]. Se estimează că în Marea Britanie și Irlanda există în prezent aproximativ 150 de familii cu aproximativ 170 de cazuri cu ataxie-telangiectazie. Frecvența purtătorilor ar fi egală cu 0,3% sau aproximativ 1 din 300.

Conform altor surse [28] 1,4-2% din populație sunt heterozigoți ai genei responsabile de ataxie-telangiectazie, care au riscuri majore de cancer, în special, cancer mamar la genul feminin. Frecvența sindromului Louis Bar în structura nozologică a maladiilor imunodeficitare primare revine până la 7,2% cazuri. Nu se constată o dependență de sex, existând o afectare echivocă a fetelor și băieților [29, 31].

Primele descrieri ale pacienților cu ataxie-telangiectazie au fost publicate de Syllaba și Hennerin, 1926. Ei au observat coreoatetoză progresivă și telangiectazia oculară la 3 membri ai unei singure familii [30]. Raportarea următorului caz a fost peste 15 ani (1941) de către Louis-Bar, care a descris ataxia cerebeloasă progresivă și telangiectazia cutanată la un copil belgian. Sindromul a primit ulterior numele lui Louis-Bar. Ataxia-telangiectazia nu a fost descrisă ca o entitate clinică distinctă pentru încă 16 ani, până la Boder și Sedgwick în 1957 și Biemond în 1957, care în cadrul cercetărilor morfopatologice la autopsie au raportat malformații de dezvoltare a organelor, asociate cu manifestări neurologice și o a treia caracteristică majoră a bolii – infecții sino-pulmonare recurente [12, 16].

La pacienții cu sindromul Louis-Bar defectul genetic fiind localizat pe cromozomul 11q22-23. S-au constatat perturbări cromozomiale, ce se referă la translocații și inversii și în cromozomul 7 și 14 (7p14, 7q35, 14q32) [24, 35]. Pe cromozomul 11q22.3-23.1 este localizată gena ATM responsabilă pentru ataxie-telangiectazie. Gena implicată în normă codifică o proteină nucleară care participă în recunoașterea timpurie a defectelor ADN dublu catenar [18]. ATM este o kinază cu masă moleculară mare din familia PI3K, aceasta are un rol important în fosforilarea a sute de proteine implicate în activarea și

coordonarea ciclului celular, transcripția și expresia genelor, răspunsul la stresul oxidativ, apoptoză, ș. a. [1]. Conform datelor din literatura de specialitate au fost descrise peste 400 de mutații ale genei ATM la pacienții cu ataxie-telangiectazie, ceea ce face detectarea mutației costisitoare și cu potențial practic minor în programul de diagnostic [4].

În sindromul Louis Bar au loc tulburări ale sintezei ADN, care determină sensibilitatea excesivă a cromozomilor la influențe radiologice și ionizante cu apariția defectelor în structura cromozomilor și mutații patologice. Afectarea cromozomilor 7 și 14 ar fi responsabilă de frecvența infecțiilor și neoplaziilor. Mecanismele responsabile pentru manifestările neurologice, aplazia timică, telangiectazii, etc, nu sunt elucidate încă definitiv. Nu sunt excluse tulburările de diferențiere a celulelor stem și de eliminare a celulelor lezate postmitotic [15]. Dereglarea proceselor de reparație a ADN și maturare celulară în timus și structurile limfactice periferice influențează negativ funcțiile de control al homeostazei imune cu realizarea în complexul morbid al acestui sindrom, astfel că deficitul imunologic ar putea fi secundar.

Majoritatea pacienților prezintă o formă clasică a sindromului Louis Bar, cu genotip homozigot, ceea ce determină pierderea totală a proteinei ATM. Unii pacienți cu sindromul Louis Bar au mutații unice, în stare de heterozigot [12, 19, 31]. Diversitatea recombinățiilor intracromozomiale este în creștere, fapt care influențează polimorfismul clinic, riscul major pentru dezvoltarea diferitor maladii oncologice. Poliploidie și dublarea numărului de cromozomi este prezentă la ¼ pacienți. Heterozigoții cu diversitate de anomalii ale cromozomilor prezintă riscuri majorate pentru patologia oncologică.

Tulburarea diferențierii tisulare ar fi responsabilă de creșterea constantă a α -fetoproteinei (AFP). Aprecierea valorilor AFP la copiii suspecti, are sensibilitate înaltă pentru confirmarea sindromului ataxia-telangiectazia și este, ca marker tumoral. Este o glicoproteină asemănătoare albuminei, sintetizată în perioada fetală. După naștere, nivelul seric de AFP scade progresiv, ca aproximativ la 10 luni să atingă valori similare cu ale adultului [26, 31].

Tabloul clinic în sindromul Louis Bar este polimorf, cu sindroame variate din afectarea multisistemică. Manifestările neurologice în acest sindrom sunt prezentate cel mai frecvent prin ataxie cerebeloasă, distonie, coreoatetoză, tremor de repaus, neuronopatia celulelor cornului anterior, mai rar – polineuropatie. Semnele de ataxie cerebeloasă sunt primele manifestări clinice, care devin evidente în scurt timp după ce copiii încep să meargă și progresează până la imobilizarea acestora în scaun cu rotile către vârsta de 10-12 ani [23].

În prezent nu există nici o terapie stabilită pentru tratamentul definitiv în sindromul Louis Bar, acesta este simptomatic și de susținere. Programul terapeutic include neuro-reabilitarea fizică, a vorbirii, deglutiției, echipamente adaptive (orteze, scaune cu rotile). Importanță majoră se acordă abordării terapeutice și profilactice în gestionarea infecțiilor prin tratamentul precoce și profilactic cu antibiotice, administrarea vaccinurilor (*Str. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae*), imunoterapie de substituție cu imunoglobuline i/v [31].

Material și metode

În studiu au fost evaluați 3 pacienți cu ataxie-telangiectazie sau sindromul Louis Bar. Copiii au fost diagnosticați la diferite intervale de timp din anul 1999 până în 2014. Suspiciunea

pentru această afecțiune multisistemică autozomal-recesivă la copiii evaluați a fost prezența simptomatologiei neurologice progresive, cu ataxie cerebeloasă și susceptibilitate pentru infecții preponderent respiratorii superioare și inferioare.

Copiii au fost supuși unui algoritm complex de diagnostic explorativ: evaluarea valorilor imunității umorale, celulare, nivelul alfa-fetoproteinei, examinarea histologică a biopsiilor, RMN cerebral, CT pulmonar. Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin metoda de imunodifuzie radială. Imunofenotiparea limfocitelor s-a efectuat prin tratarea complexă a celulelor cu anticorpi monoclonali prin microscopia luminiscentă indirectă imunochimică (ELISA). Concentrația AFP a fost apreciată imunochimic prin electrochemiluminiscență (ECLIA), valori crescute fiind considerate mai mari de 7 ng/mL.

Analiza genetică s-a efectuat secvențierea prin NextSeq și PCR sau RT-PCR al zonei deletate, iar ulterior analiza modificărilor nucleotidice identificate în serviciul de genetică la Institut Curie (Paris, Franța). Rezultatele examenului clinic și paraclinic al pacienților evaluați au fost interpretate individual și ca medie statistică. Prelucrarea datelor s-a efectuat utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Rezultate și discuții

Ataxia-teleangiectazia reprezintă un sindrom complex cu afectare multisistemică, care include degradarea neurologică, imunodeficiență combinată [17], infecții bronhopulmonare, infecții otorinolaringologice, teleangiectazii oculo-cutanate, predispoziție la malignități, radiosensibilitate celulară și un nivel crescut de alfa-fetoproteină [11].

În studiu au fost evaluați retrospectiv și prospectiv rezultatele examenului clinic și paraclinic a 3 pacienți (doi băieți și o fetiță) diagnosticați cu sindromul ataxie-teleangiectazie. Vârsta medie a copiilor la momentul inițierii evaluării a fost egală cu $7,9 \pm 2,8$ ani, doi băieți de 8 ani și de 13 ani, o fetiță de 2,8 ani. Toți copiii sunt din familii non-consacvine, născuți la termen, fără semne de suferință perinatală, vaccinați conform calendarului (2 dintre ei prezentând un sindrom febril pronunțat care greu ceda la AINS). Dezvoltarea fizică este patologică, submedie la pacienții de vârstă mai mare de 8 și 13 ani, ambii având atât masa și talia între (p 0-3), fetița de 2,8 ani a fost apreciată cu dezvoltarea fizică medie (p 25-75). Relatările din literatură atestă, că tulburările de creștere sunt depistate la majoritatea pacienților, atât greutatea, cât și talia, rar depășind percentila 10. Se presupune, că în tulburările de creștere ar fi implicate infecțiile sino-pulmonare frecvente, dar un studiu recent etalează la pacienții cu ataxie-teleangiectazie (58,3%) o dereglare a axului GH/IGF1 [33].

De la vârsta de sugar, copiii din studiu realizează frecvente episoade infecțioase, cu preponderență respiratorii. Chiar din primul an de viață acești copii sunt considerați frecvent bolnavi, prezentând infecții bronhopulmonare și ORL. Conform antecedentelor personale retrospective, ei sunt la evidență cu mai mult de 10 episoade de IRA pe an. Ulterior în vârsta antepreșcolară au fost înregistrate mai mult de 7 episoade de infecții recurente în an la acești copii, printre care internări frecvente pentru pneumonii, sinuzite, angine, otite purulente apreciate cu evoluție severă. Agenții patogeni responsabili sunt confirmați prin examenul bacteriologic al sputei, frotiu din rinofaringe: *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Branhamella chatarralis*.

Mai frecvent, conform cercetărilor din domeniu, sunt constatate infecțiile respiratorii cu manifestări pulmonare. Acestea apar la aproximativ 70% din pacienți [6]. Deficitul genei ATM, localizată pe cromozomul 11q22.3-23.1, implicată în normă în codificarea unei proteine nucleare, care recunoaște timpuriu defectele ADN-ului dublu catenar [1], contribuie la creșterea răspunsului inflamator, fapt ce a fost confirmat prin niveluri crescute de factori pro-inflamatori în pulmonii afectați [21]. Afecțiunile respiratorii la copiii cu sindromul Louis Bar pot fi încadrate în trei grupe, printre care: infecțiile sino-pulmonare recurente și bronșiectazii; bolile pulmonare interstițiale, fibroza pulmonară (ILD) și maladii pulmonare asociate cu deficit neuromuscular, ca rezultat a tulburărilor bulbare și cele de la nivelul măduvei spinării [10, 20].

Manifestările infecțioase respiratorii la copiii examinați sunt asociate cu sindroame de afectare neurologică. Simptomatologie neurologică precoce a fost depistată la cel mai mic copil – fetița prin mișcări anormale ale capului după vârsta de 12 luni, care au involuat când copilul a început să meargă la 1,5 ani. Acestea au fost niște manifestări tranzitorii din cele relatate de mama. Sindroame neurologice alarmante, care au impus adresarea părinților la medic, au fost manifestările de ataxie, caracteristică pentru toți pacienții. Vârsta medie a debutului ataxiei a fost $1,9 \pm 0,1$ ani.

Mersul la acești pacienți fiind instabil, nesigur, dificil, anxios; vârsta variațiilor de debut al ataxiei a fost 1,3-3 ani, care la 2 pacienți a fost etichetată ca paralizie cerebrală infantilă. Deci n-au fost detectate caracteristici neurologice evidente în copilăria timpurie la copiii din studiu. Ataxia fiind, un prim semn distinctiv diagnostic al tulburărilor neurologice. Progresia bolii fiind evidentă în anii următori înaintând în vârstă, pentru ca la 7 ani un băiețel să ajungă la scaunul cu roțile.

Conform studiilor internaționale, ataxia cerebeloasă este primul simptom în formele clasice ale ataxiei-teleangiectazie [34], aceasta devine evidentă în scurt timp după ce copiii încep să meargă și progresează până la imobilizarea acestora în scaun cu roțile, pe la vârsta de 10-12 ani [18].

În cazul fetiței cu sindromul Louis Bar după vârsta de 3,5 ani a fost observată o ușoară îmbunătățire a mersului. Unii cercetători menționează că dezvoltarea normală a abilităților motorii la 2-5 ani tinde să mascheze progresia ataxiei, menținându-se un mers ciudat cum ar fi "clown" mic, fiind o constatare extrem de sugestivă pentru ataxie-teleangiectazie [14].

La examenul neurologic 2 dintre copiii cu sindromul Louis Bar aveau reflexe osteotendinoase profunde absente la vârsta medie $11,5 \pm 2,12$ ani. Din datele literaturii de la vârsta de 8 ani la majoritatea copiilor se constată reducerea sau chiar absența reflexelor osteo-tendinoase profunde. Tulburările de mers au fost asociate la toți copiii cu semne de disartrie, care sunt relatate și în datele literaturii fiind prezente aproape la toți bolnavii [32].

Infecțiile respiratorii frecvente, cu evoluție severă și simptomatologia neurologică a impus suspectarea la pacienții evaluați cu o ulterioară confirmare a ataxiei-teleangiectaziei la vârsta medie de $5,9 \pm 1,95$ ani.

Teleangiectaziile oculare sunt prezente la aproximativ 97% din bolnavi, debutul lor fiind între 3-6 ani [11], fapt care s-a confirmat și în cazul pacienților din studiul nostru. Vârsta medie de realizare clinică a teleangiectaziilor oculare la copiii examinați a fost de $6,6 \pm 1,08$ ani.

Cercetările imunologice la copiii cu sindromul Louis Bar sunt concludente pentru identificarea deficitului imunității

umorale și celulare. Disgamaglobulinemiile în sindromul Louis Bar se manifestă prin nivel scăzut/absent în aproximativ 70% al IgA (inclusiv IgAs), un nivel normal sau scăzut al IgG (deficit al subclaselor IgG₂ și IgG₄) și IgE totale, iar concentrația IgM la 60% dintre pacienți poate fi crescută sau normală [2, 20]. La etapa diagnosticului de sindrom Louis Bar media valorii IgG în ser la copiii din studiu era $5,1 \pm 0,74$ g/l, cu variații de 4,1-6,0 g/l; IgA cu media de $0,21 \pm 0,18$ g/l și variații de 0-0,5 g/l; nivelul seric al IgM era normal și atinge valori $2,1 \pm 1,75$ g/l cu variații 0,7-5,0 g/l, iar concentrația serică a IgE era de $27,2 \pm 15,8$ g/l.

Cunoscând numărul de infecții recurente pe an și nivelul IgG a fost calculat coeficientul de corelație Pearson, astfel $r = -0,98$, ceea ce denotă o corelație înaltă indirectă între cele 2 valori – cu cât mai mare este concentrația serică a IgG cu atât mai puține episoade de infecții recurente respiratorii suportă copilul și invers.

Sindromul Louis Bar este o imunodeficiență combinată, fapt care determină cercetarea imunității celulare; publicațiile din domeniu relatează o depistare frecventă a pacienților cu număr scăzut de limfocite T, în special din contul CD3 și CD4 (69%), dar cu un număr normal sau ușor scăzut al CD8 (51%), precum și reducerea numărului limfocitelor B (CD20 – 75%), dar o cantitate crescută de limfocite T-killer [7, 21].

Examenul hemoleucografic al copiilor din studiu a constatat valori medii reduse ale limfocitelor de $21,3 \pm 4,06\%$, iar în numărul absolut se cuantifică valori considerabil scăzute ($1,99 \pm 0,65 \times 10^9/l$) a limfocitelor la toți copiii. Imunofenotiparea limfocitară a confirmat pentru toți copiii un număr scăzut de limfocite CD4, media fiind $29,5 \pm 1,96\%$ ($0,6 \pm 0,23 \times 10^9/l$), valoarea medie a limfocitelor CD8 – $17,5 \pm 2,5\%$, CD20 – $19 \pm 3,08\%$. Limfocitele CD8 sunt scăzute în cazul tuturor copiilor, limfocitele CD20 fiind la limita inferioară a normativelor de vârstă. La 2 dintre copii au fost dozate și limfocitele T-killeri, cunoscuți ca fiind majorați în ataxie-telangiectazie, fapt care s-a adeverit și în cazul nostru, media CD16 – $32 \pm 4,24\%$.

Cercetarea alfa-fetoproteinei la copiii din studiu a relatat valori crescute la toți cu o medie de $289,7 \pm 188,05$ ng/mL, care este de aproximativ de 28 ori mai mare decât nivelul maxim admis [25].

Cercetările molecular-genetice efectuate la un copil au identificat prezența mutației c. 1564_1565del/p. (Glu Ilefs 522*43), statut de heterozigot pe exonul 10 (amplicon 12) a genei ATM și prezența mutației c.7630-2A C, statut de heterozigot, pe intronul 51 (amplicon 54) a genei ATM.

Examinarea imagistică prin RMN/CT cerebral relevă pentru 2 copii din studiu structuri cerebrale normal dezvoltate, iar într-un caz se depistează hipoplazia vernixului cerebelar cu dilatarea chistică a cisternei Magna. Astfel de modificări sunt descrise în literatură ca fiind caracteristice degenerării cerebelare [9], care se vizualizează imagistic, conform relatărilor unor autori, către vârsta de 7-8 ani [10].

Băiatul în vârstă de 13 ani prezenta limfadenopatii cervico-supraclaviculare, la CT pulmonară majorarea ganglionilor limfatici paraaortali pe stânga până la $0,9 \times 1,4$ cm (N $1,0-1,3$ cm), bronhopulmonari pe dreapta cu dimensiuni de $1,2 \times 1$ cm, axilari pe stânga până la $1,8 \times 2,7$ cm, cervicali bilateral până la $1,3$ cm, submandibulari – $1,4$ cm. Biopsia ganglionilor limfatici intratoracici prin toracotomie deschisă cu cercetări histopatologice a confirmat diagnosticul de limfom non-Hodgkin, varianta microlimfoblastică (figura 1, 2).

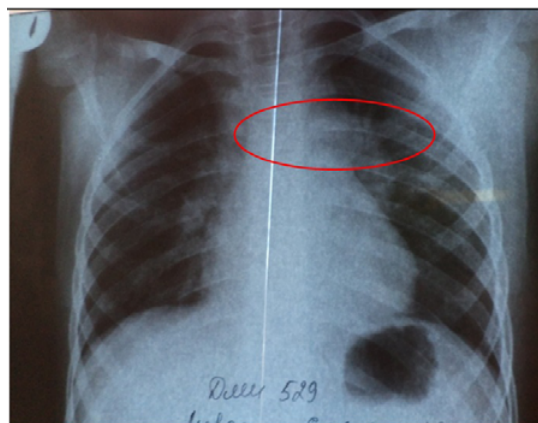


Fig. 1. R-grafia pulmonară – umbra mediastinului lărgită $6,4 \times 6,5$ cm

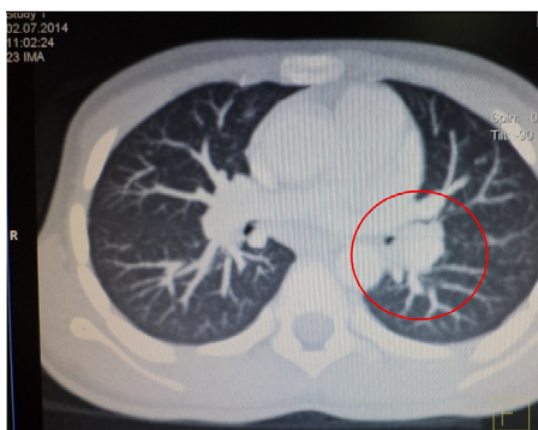


Fig. 2. CT pulmonară – ganglionii limfatici paraaortali pe stânga, dimensiuni $0,9 \times 1,4$ cm

Pentru ataxie telangiectazie sunt caracteristice malignitățile (10%-20%, chiar 40% în alte surse) și anume cele ale țesutului limforeticular (leucemii acute, limfom non-/Hodgkin) și cancerul de sân, condiționate de lipsa funcției genei ATM [8]. Studiile anterioare au indicat o incidență înaltă a leucemiilor limfoblastice acute cu celule T (ALLs) și leucemiei prolimfocitare cu celule T, iar în publicațiile recente sunt relatate cazuri de limfomul non-Hodgkin cu celule B (NHL) și limfomul Hodgkin (HL) [8, 31].

Evoluția cazurilor prezentate în lucrare este nefavorabilă la 2 copii, care au decedat peste 2 și respectiv 7 ani după confirmarea diagnosticului, ambii având malignități de tip hemoblastoze și infecții, în special pneumonii complicate cu septicemii, bronșiectazii. Un copil face tratamente de substituție cu imunoglobulină umană recombinată, având o stare generală relativ satisfăcătoare.

Concluzii

Sindromul Louis Bar este o boală rară, multisistemică, cu debut precoce în copilărie, manifestată prin ataxie-telangiectazie progresivă asociată cu imunodeficiență primară și dezvoltarea complicațiilor infecțioase pulmonare, otorinolaringologice, septicemiei.

Sindromul Louis Bar la copiii din studiu evoluează cu risc de malignitate limfoidă (limfom non-Hodgkin), care determină un prognostic rezervat.

O abordare multidisciplinară ar permite un control adecvat al episoadelor infecțioase și al comorbidităților asociate, cu un impact pozitiv asupra calității vieții lor.

Bibliografie

1. Ambrose JM, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions *Blood*. 2013;121(20): 4036-4045
2. Azarsiz E, Karaca NE, et al. Do elevated serum IgM levels have to be included in probable diagnosis criteria of patients with ataxia-telangiectasia?. *Int J Immun. Pharm*. 2014. 27(3):421-427
3. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics*. 1958;21(4):526-54.
4. Campbell C, et al. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects. *Hum Mutat*. 2003;21(1):80-5
5. Chaudhary MW, Al-Baradie RS; Ataxia-telangiectasia: future prospects. *Appl Clin Genet*. 2014; 7:159-67
6. Crawford TO, Skolasky RL, et al., Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610-611
7. De Lima Honório Dumas et al.: Ataxia-telangiectasia: immunologic profile and clinical outcome. *World Allergy Organization Journal* 2015 8(Suppl 1):A203
8. Felipe Suarez, Nizar Mahlaoui, et al., Incidence, Presentation, and Prognosis of Malignancies in Ataxia-Telangiectasia: A Report From the French National Registry of Primary Immune Deficiencies *J Clin Oncol*, 2015, 33:202-208
9. Firat AK, Karakas HM, Firat Y, Yakinci C. Quantitative evaluation of brain involvement in ataxia telangiectasia by diffusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2005;56(2):192-6
10. Gatti R., Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. *Departments of Pathology, Human Genetics. GeneReviews*. 2016-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK26468>
11. Greenberger S, Berkun Y, et al., Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):932-6
12. Hélio A.G. et al, Ataxia telangiectasia – a historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of Neurological Sciences*. 2015. 355: 3-6
13. Iagăru N., Iușan M.. Sindromul ataxie-telangiectazie. *Prezentare de caz și comentarii din literatură*. București. 2007. *Practica Medicală Vol. 2, N 3(7)*, 188-194
14. Jackson TJ., Chow G., et al. Longitudinal analysis of the neurological features of ataxia-telangiectasia. *Developmental medicine & child neurology. Mac Keith Press*. 2016. 58:690-697
15. Lee Y, Chong MJ, Mc Kinnon PJ. Ataxia-Telangiectasia mutated-dependent apoptosis genotoxic stress in the developing nervous system is determined by cellular differentiation. *Neurosci*, 2001, 21(17), 6687-6693
16. Louis-Bar D. Sur syndrome progressif comprenant des telangiectasies capillaires cutanees et conjonctivales symetriques, a disposition naevoide et de troubles cerebelleux. *Confin Neurol (Basel)*. 1941. 4:32-42
17. Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, et al. Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia. 2012. *Hum Mutat* 33: 198-208
18. Navarrete-Meneses MP, Perez-Vera P. Síndromes de inestabilidad cromosomica asociados con inmunodeficiencia: aspectos citogeneticos de importancia en el diagnostico. *Pediatrics*. 2012;21(1):13-22
19. Navratil Marta, Đuranović Vlasta, Ataxia-Telangiectasia Presenting as Cerebral Palsy and Recurrent Wheezing: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2015; 16: 631-636
20. Nelson textbook of pediatrics, twentieth edition, chapter 126, p 1027
21. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004;144:505-511
22. Plebani A., Ataxia telangiectasia. Recommendations for diagnosis and treatment. 2007. p.40
23. Rothblum-Oviatt Cynthia, Wright Jennifer, Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016. 11:159
24. Șciuca S., et al. Eșențialul în imunologia copilului. Chișinău. 2009. Tipografia centrală. p.400
25. Stray-Pedersen A., Borresen-Dale A.L., et al. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007. Volume 11, Issue 6, Pages 375-380
26. Sturgeon CA, Duffy MJ, Hofmann BR. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice Guidelines for Use of Tumor Markers. Laboratory medicine practice guidelines. *Clin Chem*. 2010;56(6):e1-e48
27. Sturgeon CM, Limitations of assay techniques for tumor markers. In: *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Washington. AACC Press, 2002:65-8
28. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000. 133(10):770-8
29. Swift M, Morrell D, et al., The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83
30. Syllaba L, Henner K. Contributions to the independence of idiopathic and congenital double athetosis. *Rev Neurol*. 1926;1:541-562
31. Taylor Malcolm. Ataxia-telangiectasia in children. Guidance on diagnosis and clinical care. The University of Birmingham. 2014, p 32
32. Termsarasab P., Yang AC., Frucht SJ.. Myoclonus in Ataxia-Telangiectasia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015; 5: 298
33. Verhagen M., et al., Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood, *Neurology* 73, 2009, 430-437
34. Verhagen MM, Last JI, Hogervorst FB, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat*. 2012;33:561-71
35. Ziv Y, Rotman G, et al. The ATC (ataxia-telangiectasia complementation group C) locus localizes to 11q22-q23. *Genomics*. 1991. 9(2):373-5



SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH

WISKOTT-ALDRICH SYNDROME

Svetlana Șciuca^{1,2}, profesor universitar, dr. hab. med., șef Clinică Pneumologie, **Aliona Cotoman**^{1,2}, doctorand, **Rodica Selevestru**¹, dr. med., asist. univ., **Cristina Tomacinschi**¹, medic pediatru rezident, **Iulia Rodoman**¹, medic pediatru rezident, **Eugen Popovici**², pediatru hematolog, **Vitalie Bologa**³, dr. med., conf. cercetător, **Elena Cepoida**⁴, dr.med., conf. universitar

¹ *Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

³ *IMSP Institutul de Ftiziopneumologie*

⁴ *IMSP Spitalul Clinic Republican*

Rezumat

Sindromul Wiskott-Aldrich este o patologie rară, X-linkată recisivă, caracterizată prin triada: trombocitopenie, dermatită și infecții recurente. Este prezentat un caz clinic precedat de analiză bibliografică. Diagnosticul a fost suspectat precoce prin simptomatologia clasică cu manifestări hemoragice, pe fondal de trombocitopenie, dermatită cu markerul atopiei la valori foarte crescute și afectări respiratorii severe. Afectarea pulmonară în imunodeficiența primară Wiskott-Aldrich evoluează cu riscuri de recidive, prin complicații pleuro-pulmonare, generalizate severe, care sunt cauzate de infecții polirezistente cu *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* și *Pneumocistis jiroveci*. Prognosticul în imunodeficiența primară Wiskott-Aldrich se raportează la gradul de afectare, caracterul complicațiilor și la prezența altor maladii concomitente.

Cuvinte cheie: sindromul Wiskott-Aldrich, trombocitopenie, dermatită

Summary

Wiskott-Aldrich syndrome is a rare, recurrent X-linked pathology, characterized by the triad: thrombocytopenia, dermatitis and recurrent infections. A clinical case, preceded by the bibliographic review, is presented. Diagnosis was suspected early by classical symptomatology with haemorrhagic manifestations on the background of thrombocytopenia, dermatitis with atopic marker at very high values and severe respiratory impairment. Pulmonary infections in the primary immunodeficiency Wiskott-Aldrich evolve with relapse risks through severe generalized pleuro-pulmonary complications that are caused by infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* and *Pneumocistis jiroveci*. The prognosis in primary immunodeficiency Wiskott-Aldrich is related to the degree of impairment, the nature of the complications and the presence of other concomitant diseases.

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome, thrombocytopenia, dermatitis

Introducere

Sindromul Wiskott-Aldrich este o patologie rară, X-linkată recisivă, caracterizează prin triada: trombocitopenie, dermatită și infecții recurente. A fost descrisă inițial de doi medici. În 1937, Alfred Wiskott, un medic pediatru german, descria trei frați care acuza diaree cronică hemoragică, eczeme și infecții recurente ale urechii. Toți cei trei frați au decedat înainte de vârsta de 2 ani. Mai târziu, în 1954, Robert Aldrich, un medic pediatru american, a raportat cazurile unor băieți care prezentau simptome clinice similare cu cele descrise de Wiskott. Patruzeci de ani mai târziu, gena responsabilă de WAS a fost identificată pe brațul scurt al cromozomului X (Xp11.22-p11.23) [17].

Epidemiologie

WAS afectează de la 1 până la 10 copii din fiecare 1 milion de nou-născuți de sex masculin. Speranța de viață este de aproximativ 15 ani [15].

Patogenie

Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență

primară X-linkată, cauzată de mutații ale genei care codifică proteina WAS (WASP). Gena este localizată pe brațul scurt al cromosomului X (Xp11.22-23) și este format din 12 exoni care au 502 aminoacizi (53 kD) [20]. Mai corect ar fi numele de „familie WASP”, incluzând o serie de proteine: WAVE/SCARs, Verprolin domeniu omolog conținând proteina/supresor al receptorului cAMP, care au fost găsite într-o largă varietate de specii (om, șoarece, șobolan, bovine, Drosophila, drojdii) [26]. WASP este exprimată predominant în celulele hematopoietice și reglează reorganizarea citoscheletului de actină ca răspuns la diferiți stimuli celulari importanți. WASP este localizată la nivelul sinapselor imunologice dintre limfocitele T și celulele prezentatoare de antigen, limfocitele NK și celulele țintă [28]. Pe lângă cele enumerate, WASP prezintă și un rol selectiv post-transcripțional în funcția efectoră a limfocitelor Th2 [13].

Sindrom WAS este caracterizat printr-o imunodeficiență combinată, fiind afectată atât imunitatea celulară, cât și cea umorală. În primul an de viață, nivelurile de anticorpi sunt în intervalul normal, dar, odată cu înaintarea în vârstă, majoritatea pacienților dezvoltă un nivel scăzut al IgM, cu nivel IgE ridicat,

iar IgA și IgG (I, 2) cu valori normale. În cazul imunității celulare se evidențiază: hipersensibilitate întârziată la testarea cutanată, scăderea numărului de limfocite T circulante, diminuarea răspunsului antigen specific și numărul redus de celule T-helper [22].

Trombocitopenia și dimensiunile reduse ale trombocitelor, se produce indiferent de severitatea mutației și este cauzată de instabilitatea WASP în trombocite [19]. În pofida trombocitopeniei, numărul de megacariocite a fost descris ca fiind normal la majoritatea pacienților [24]. Distrugerea plachetelor în splină joacă un rol important, întrucât după splenectomie se raportează o corecție substanțială [4].

Unul dintre partenerii critici WASP este WAS protein-interacting protein (WIP), o proteină larg expresată, care reglează polimerizarea și stabilitatea F-actin [23]. WIP este necesară pentru expresarea WASP în celulele umane și sugerează că păstrarea adecvată a nivelurilor de expresie WASP poate fi o contribuție fundamentală în cazul funcției WIP și WASP. Dependența expresării WASP pe WIP este concordată cu constatările oamenilor de știință precum că toate anomaliile celulelor T la șoarecii cu WASP deficit sunt cauzate de WIP deficit, dar nu și invers [2].

Clasificare

Conform scorului de severitate se disting mai multe fenotipuri ale WAS: WAS clasic, XLT trombocitopenie, XLN neutropenie.

WAS clasic – prezintă triada clasică sus-menționată cu trombocitopenie, dermatită, infecții recurente virale și bacteriene, în special ale urechii. Cel puțin 40% dintre cei care supraviețuiesc complicațiilor timpurii dezvoltă una sau mai multe boli autoimune, inclusiv anemie hemolitică, purpură trombocitopenică imună, neutropenie imun mediată, artrită reumatoidă, vasculită și afectare prin mecanism imun a rinichilor și ficatului. În cazul pacienților care au fost expuși la virusul Epstein-Barr (EBV), aceștia au un risc crescut de a dezvolta limfoame, care apar adesea în locuri neobișnuite, extranodale, inclusiv creier, plămâni, sau tractul gastrointestinal [8].

XLT trombocitopenie, caracteristică genului masculin – se caracterizează doar prin prezența microtrombocitopeniei; alte complicații ale sindromului Wiskott-Aldrich, inclusiv eczeme și disfuncții ale sistemului imunitar, sunt de obicei ușoare sau absente pentru această formă a sindromului WAS.

XLN neutropenie, caracteristică genului masculin – aceștia prezintă neutropenie congenitală, displazie mieloidă, și anomalii ale celulelor limfoide. Această formă a bolii se realizează în cazul pacienților cu mutație de tip *missens* la nivel Cdc42 [6, 14, 18].

Manifestări clinice

Triada clinică caracteristică a sindromului Wiskott-Aldrich este: hemoragii, eczemă (dermatită atopică-like), infecții recurente. Simptomele devin evidente chiar din timpul primului an de viață, peteșiile, echimozele pielii și ale mucoasei bucale și diareea cu sânge fiind primele semne clinice ale sindromului WAS. Chiar dacă definiția include noțiunea de triadă, doar la o treime din cei cu mutații WASP triada prezintă simptomele clasice în cadrul primei consultații la medic. Alte manifestări ar fi: trombocitopenia (aproape 90%), doar afectare hematologică (20%), doar manifestări infecțioase (5%), doar eczemă (0%) [25], fenomene autoimune, malignități [7].

Microtrombocitopenia. Printre manifestările clinice, sindromul hemoragic este caracteristic, cu o frecvență de 80%. Acesta variază de la epistaxis, peteșii, purpură, sângerare orală, care nu prezintă pericol pentru viață, până la manifestări severe, cum ar fi hemoragia intestinală și intracraniană [25] în 21% din cazuri decesul pacienților cu WAS e cauzată de hemoragii [1].

Dermatita apare de obicei în primele luni după nașterea copilului. Pentru acest sindrom cutanat se respectă criteriile de diagnostic Rajka și Hanifin pentru dermatita atopică. Se consideră că anomalia limfocitelor T ar fi implicată în patogenia acesteia [1].

Infecții bacteriene recurente au debutul încă de la vârsta de sugar, odată cu diminuarea nivelului de anticorpi materni transmiși transplacentar. Pacienții sunt susceptibili la o mare varietate de infecții bacteriene, inclusiv septicemie, pneumonie, meningită, pansinuzită, conjunctivită, furunculoză, otită externă, și otită medie. Inițial, etiologia proceselor inflamatorii este determinată preponderent de *Streptococcus pneumoniae* și alte bacterii cu capsule polizaharidice, mai târziu fiind implicați agenți precum *Pneumocist jiroveci* și virusurile herpetice [13-15].

Sindroame autoimune. Concentrațiile majorate IgM în ser înainte de splenectomie au fost identificate ca un factor de risc pentru anemia hemolitică autoimună; cu toate acestea, anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia recurentă severă după splenectomie au fost 2 indicatori ai un prognostic nefavorabil pentru evoluția sindromului WAS. Aceste rezultate sugerează că pacienții cu nivel înalt IgM, mai mult de 2 deviații standard, înainte de splenectomie ar trebui să fie plasați sub strictă supraveghere medicală [21].

Malignități. Afecțiunile maligne sunt mai frecvente la adolescenții și adulții tineri cu WAS clasic, dar nu poate fi exclusă și apariția acestora în copilărie [25]. Cel mai frecvent în cazul WAS este depistat limfomul cu celule B (cel mai des Epstein-Barr virus-positiv) și leucemia. Malignitățile în 26% sunt cauza mortalității în cazul acestor pacienți; într-un studiu, doar 1 din 21 de pacienți cu malignitate a avut o rată de supraviețuire mai mare de 2 ani după stabilirea diagnosticului [25].

Diagnostic

WAS este caracterizat de un spectru larg de constatări clinice. Astfel, orice pacient de sex masculin care prezintă peteșii, echimoze și microtrombocitopenie (<70000 trombocite/mm³, dimensiuni mai mici de 2DS, <7.5 fL) congenitală sau cu debut precoce impune evaluarea clinico-explorativă pentru sindromul WAS. Prezența dermatitei atopice, infecțiilor bacteriene, virale sau oportuniste de la vârsta de sugar, sau anomalii imunologice, boli autoimune, ar fi necesară și obligator de luat în considerare diagnosticul de WAS [11].

Modificări apar și în populațiile de limfocite, fiind înregistrată o scădere a limfocitelor T, în special ponderea și numărul absolut de celule T CD8+, reducerea funcției celulelor NK. Nu în cazul tuturor pacienților este prezentă micșorarea numărului de limfocite, unele persoane, în special copiii, au un număr de limfocite normale și funcția lor normală, cu toate că numărul de celule CD8+ este adesea scăzut [18].

În cazul imunității umorale la fel se depistează modificări: nivelul IgM fiind mai mic decât limita inferioară, IgG are un nivel scăzut sau normal, IgA și IgE fiind cu valori majorate. La dozarea în cazul acestor pacienți a nivelului de anticorpi la vaccinurile polizaharidice, aceștia sunt absenți sau cu un titru

foarte scăzut.

Puncția sternală și studiul MRO în cazul acestor pacienți arată un număr normal de megacariocite. Aceasta poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial cu alte trombocitopenii, cât și în diagnosticul hemoblastozelor asociate.

Screening-ul pentru mutații WASP poate fi realizat prin citometrie de flux, folosind un anticorp anti-WASP adecvat; analiza secvențierii genei WASP este esențială pentru stabilirea unui diagnostic final [27]. Metoda de secvențiere prin studierea genei WAS, sau a panelului multigenic este cea mai sigură metodă și cea mai utilizată pentru stabilirea diagnosticului. În cazul familiilor cu risc se recomandă diagnosticul prenatal prin biopsia trofoblastului la a 11-a săptămână de amenoree [9].

Tratament

În tratamentul acestor pacienți se urmăresc două obiective majore: terapia simptomatică și pe termen lung. Acestea ar ajuta la stabilizarea pacientului, prevenirea stărilor critice și creșterea speranței de viață. În cazul sindromului hemoragic și anemic posthemoragic se efectuează transfuzii sistematice de sânge și de trombocite. Tot în cadrul tratamentului simptomatic, pentru evitarea infecțiilor se utilizează pe larg antibioticoterapia și IGIV. Splenectomia este văzută și ea ca o soluție. După efectuarea acesteia se îmbunătățește numărul de trombocite, dar crește riscul de sepsis și este necesară menținerea antibioticoterapiei pe viață [12].

Eczema este tratată cu steroizi și la unii pacienți poate să nu reușească să dispară în ciuda utilizării pe termen lung.

Tratamentul pe termen lung este reprezentat de transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT), acesta oferă o rată de supraviețuire de 80% [16].

În prezent se fac multe cercetări și se pune accent pe terapia genică. O echipă de cercetare din Germania a folosit un virus murin Moloney leucemie drept vector retroviral care codifică integral ADNc WASP [5].

Caz clinic

Copil de 3 ani, a treia sarcină cu evoluție satisfăcătoare (prima sarcină – copil sănătos, a doua sarcină – avort spontan). Nașterea a doua cu evoluție fiziologică, la termenul de 40 de săptămâni de gestație, cu masa la naștere de 3160 gr., talia 51 cm și perimetru cranian 34 cm. Scorul Apgar 7/8 puncte. Alimentat natural. Vaccinat: Hib₀, Hib₁, BCG, PC₁, DTP₁, VPO₁, RV₁.

Copil din familie de inteligenți. Vârsta părinților la naștere 35-36 ani. Mama este la evidență cu infecție nefroulinară cronică pentru care a urmat tratament antibacterian pe parcursul sarcinii.

Prima adresare la medic este înregistrată la o lună cu infecție respiratorie virală acută, anemie carențială moderată. La 4 luni primește tratament în staționar cu diagnosticul: Bronșiolită acută. Pneumonie comunitară bilaterală cu sindrom toxic. Enterocolită acută de etiologie neidentificată, fără semne de deshidratare. Hepatită toxică. Trombocitopenie secundară. Imunodeficiență secundară. Anemie.

La 7 luni copilul este internat în staționar (Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului) în stare foarte gravă, unde se confirmă diagnosticul de imunodeficiență primară (WAS) cu *complicațiile*: Pneumonie bilaterală, focare confluențe, evoluție trenantă de etiologie mixtă (*Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Pneumocistis jiroveci*, *Candida albicans*). Septicemie pulmonară.

Detresă respiratorie. Pleurezie sero-fibrinoasă parapneumonică bilaterală. Stare după edem pulmonar. HTP secundară grad ușor. Sindrom CID. Infecție congenitală CMV, forma generalizată, stadiu acut. Hepatită indusă de CMV. Candidoza cavității bucale. *Diagnostiche concomitente*: Trombocitopenie secundară. Anemie carențială gr. II. Hipocalcemie. Malnutriție moderată. Afectarea secundară a glandei pancreatice. Tetrapareză spastică. Retard motor sever. Dermatită atopică. Hernie inghino-scrotală pe dreapta.

Sunt prezentate (figura 1) erupțiile hemoragice și eczema pe față, care se extind pe brațe și pe coate. Dezvoltarea fizică a copilului (figura 2) conform curbei ponderale este medie. Cu excepția vârstei de 7 luni, când se suprapune agravarea stării generale cu internarea în secția de reanimare și terapie intensivă și curba ponderală este înregistrată cu declin până la percentila 3. Curba staturală este medie (p₂₅₋₇₅) pe toată perioada evaluată.



Fig. 1. Erupții hemoragice, eczema pe față

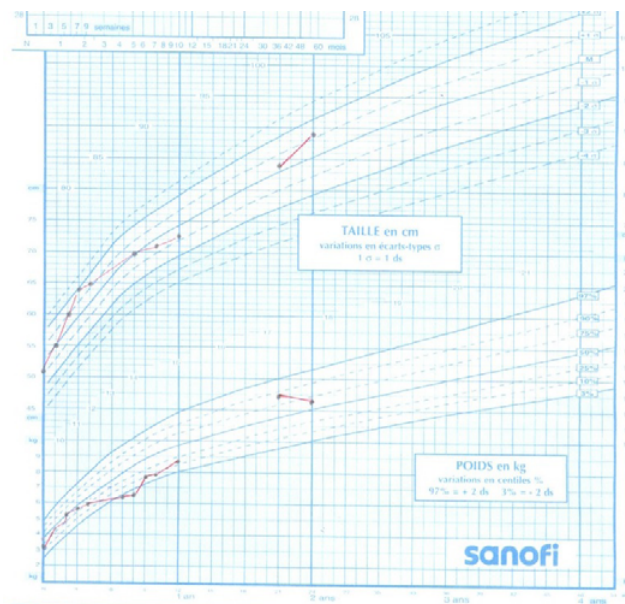


Fig. 2. Dezvoltarea fizică a copilului

În hemoleucograma efectuată în diferite perioade de vârstă, în agravarea stării generale și cu scop de control sunt constatate numărul de trombocite redus, care se instalează la valori cantitative „unice” până la 18-20x10⁹/l, iar maxime de

128-176x10⁹/l. În situațiile când analiza generală a sângelui relatează modificări cu viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) foarte crescut peste 40 mm/h trombocitele practic sunt absente. Valorile cele mai crescute ale trombocitelor nu depășesc 200x10⁹/l. Reducerea numărului de trombocite se observă în perioadele de suprapunere a infecțiilor respiratorii, intestinale, generalizate, care determină evoluția mult mai severă a maladiei și apariția componentului hemoragic cutanat. Simptomatologia clinică corelează cu leucocitoza frecvent înregistrată și peste 24x10⁹/l cu devierea formulei leucocitare spre stânga (neutrofile nesegmentate 10-36%) și limfopenie relativă 12-22% până la maximum 40-50%.

Testele biochimice sunt cu valori normale, cu excepția concentrației proteinei generale, care preponderent este constatată redusă 43-49 g/l în episoadele de exacerbare a comorbidităților infecțioase, cu accent la 7-8 luni când copilul s-a aflat la tratament staționar cu generalizarea procesului infecțios. Ulterior, la 2 ani sunt înregistrate testele de citoliză hepatică ALT, AST cu valori de 4-5 ori crescute. Diagnosticul diferențial al sindromului de citoliză hepatică confirmă la copil prezența infecției virale cu tropism hepatic.

De la 5 luni copilul a fost la evidență cu infecție intrauterină (CMV), care este confirmată la 7 luni prin teste cantitative cu utilizarea reacției de polimerizare în lanț - PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Astfel, ADN-ul infecției CMV la copil este determinat în cantitate crescută în urină (6500811 copii/ml cu reducere peste un an până la 250315 copii/ml) și plasmă (800 copii/ml, dar cu creștere peste un an până la 3207 copii/ml).

CMV induce o infecție latentă după perioada de infecție acută. Virusul poate fi găzduit într-o stare non-replicativă în celulele polimorfonucleare, limfocitele T, celulele endoteliului vascular, ș.a. Infecția primară cu CMV se produce la pacienții seronegativi, în timp ce infecția secundară apare ca urmare a reactivării unei infecții latente. Reacția PCR s-a dovedit a fi o tehnică foarte sensibilă pentru depistarea infecției CMV. PCR poate detecta cantități mici de CMV-ADN în toate fluidele organismului [10].

Teste serologice au fost efectuate repetat la copilul dat, prin metoda imunochimică ELFA (*enzyme-linked immunofluorescence assay*) și imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA), cu valori crescute de anticorpi anti-infecția CMV (IgM suspectă pozitivă la investigații repetate, iar IgG pozitivă cu titrul de 135,6 U/ml, apoi 29 AU/ml). Demonstrarea unei creșteri de două ori a nivelului anticorpilor IgG în seruri perechi obținute la interval de 14-21 zile confirmă infecția recentă. Un rezultat pozitiv pentru anticorpii IgM este de asemenea sugestiv pentru infecția recentă. La pacienții imunodeprimați rezultatele obținute trebuie interpretate cu prudență. Pentru diagnosticul infecției reactivitate la imunodeprimați sunt utile tehnicile moleculare (PCR) [10].

Marcherii hepatitelor virale B, D, infecția HIV_{1,2}, virusul herpetic, infecția atipică sunt apreciate negativ la acest copil. Teste negative au fost apreciate și la infecția atipică cu *Chlamydia pneumoniae* și la *Toxoplasma gondii*.

Investigații imunologice evidențiază concentrații crescute ale imunoglobulinelor E totale, cu variații de la 85 μE/ml până la 2000 μE/ml și media 675±125 μE/ml (norma pentru copilul antepreșcolar este <40 μE/ml). Valorile imunoglobulinelor IgA, M, G serice în analize repetate (tabelul 1) sunt apreciate reduse preponderent pe contul imunoglobulinelor serice A și M.

Tabelul 1

Imunitatea umorală a copilului la diferite etape de vârstă

Indicii imunologici	5 luni	10 luni	17 luni	18 luni	19 luni	20 luni
IgA g/l (0,82-4,06)	0,37	0,87	0,3	0,1	0,48	0,2
IgM g/l (0,32-2,14)	1,7	0,92	0,3	0,2	0,47	0,3
IgG g/l (6,8-14,5)	13,9	13,5	9,88	7,7	8,0	15,6

Prin dezvoltarea tehnologiei anticorpilor monoclonali, analiza anumitor molecule de pe suprafața celulelor B, T (CD = "cluster determinants") a ajutat la definirea stadiilor care se succed pe parcursul întregului proces de diferențiere și maturare a celulelor. În cadrul profilului de bază sunt determinate atât procentual cât și în valoare absolută principalele subtipuri de limfocite implicate în răspunsul imun. Celulele T helper-CD4, se diferențiază la nivelul timusului din celulele progenitoare comune limfoide, sunt cele care susțin procesele inflamatorii. Valorile CD₄ (T-helper) la copilul dat egale cu 45% (norma 34-44%), CD₈ (T-supresori) - 29% (norma 19-27%), CD₂₀ (B-limfocite) - 26%, (norma 6-24%). Principala aplicație a determinării subclaselor limfocitare este *screening*-ul, evaluarea și monitorizarea deficiențelor imune, caracterizate prin infecții recurente, ce pot fi de diferită etiologie în funcție de natura deficienței.

Informațiile obținute pe baza imunofenotipării, în corelație cu alte date clinice și de laborator, permit selecția testelor ulterioare necesare pentru diagnosticul de certitudine, în special teste genetice.

Cu scop de diagnostic diferențial s-a efectuat testul sudorii (Macroduct) Cl 6 mmol/l; cortizolul plasmatic egal cu 11,4 (norma 2-25) μg/dl.

Testarea măduvei osoase a evidențiat în mielogramă celule blaste 4,0% (0,2-1,7%), limfocite 4% (4-8,4%), monocite 1% (0-0,8%), neutrofile-mielocite 27% (7-12%), metamielocite 13% (8-15%), nesegmentate 15% (12-23%), segmentate 8% (13-24%), bazofile 2% (1-4%), policromat 14% (8-16%), suma serică eritocitară 26% (14-16%). Este o imagine a măduvei osoase - bogat celulară polimorfă. Celulele blaste constituie 4%, megacariocitele fiind majorate și numărul de trombocite redus.

Teste bacteriologice repetate la hemocultură - negative. Dar examenul bacteriologic din rinofaringe determină concentrații patologice a florei gram pozitivă: *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus β-haemolyticus*, a florei gram negativă: *Klebsiella pneumoniae* și micotică *Candida albicans*. Luând în considerație, rezistența la diverse remedii antiinfecțioase copilul este supus la cure combinate de terapie antibacteriană: ceftazidim, cefoperazon, metronidazol, combinat cu imunoglobulină umană și antimicotice.

La examenul microscopic al frotiului din faringe a fost apreciată infecția cu *Pneumocystis carini* (*jiroveci*), iar combinarea tratamentului cu Biseptol (cotrimoxazol=trime topim+sulfametoxazol) a determinat o evoluție favorabilă a repercusiunilor infecțioase în vârsta de sugar.

Testat la analiza sputei GeneXpert pentru *Mycobacterium tuberculosis* - negative și microscopia BAAR negativă.

Investigațiile genetice au fost efectuate la Centrul de Genetică Moleculară (Moscova, Rusia), prin metoda de secvențiere directă a fost determinată mutația c.274-2A>G în intron 2, a genei WASP.

EcoCG: cavitățile cordului nu sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS-N cordaj fals în ventriculul stâng, HTP ușoară

(PSAP 37 mmHg), în dinamică PSAP 24 mmHg, cordaj fals în ventriculul stâng.

NSG - Structuri medii nedeviate, ventriculi laterali la nivelul coarnelor anterioare 7x 4mm, corpului 2 mm; ventricul 3 lățime 5 mm, adâncime 10 mm; apeducte deschise.

USG Ficat: + 2,5-3 cm; LD 100 mm; LS 42 mm; VP 5 mm; ecogenitate crescută. Vezica biliară 40x9, contractată. Pancreas 7x7x8. Splina 68 mm.

Radiografia cutiei toracice: sindromul de detresă respiratorie acută **ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome)**, pneumonie septică cu dinamică negativă. Radiodinamica negativă cu component interstițial a fost criteriu de suspjecție a infecției atipice a procesului pulmonar și/sau pneumocistică pentru copilul imunocompromis.

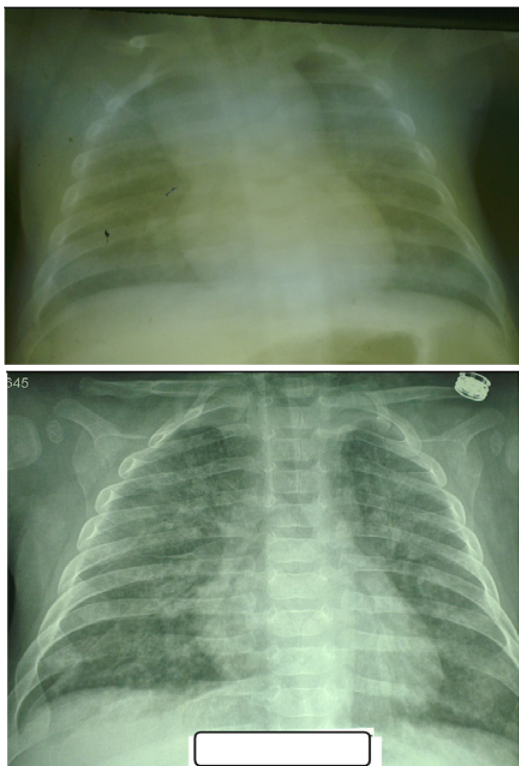


Fig. 3. Radiografii în dinamică la copilul cu sindromul Wiskott Aldrich. Infiltrație pulmonară sistematizată în lobul superior drept cu adenopatie mediastinală pe dreapta și distribuție interstițială bilaterală; sinusurile pleurale și diafragul se evidențiază; ICT 49,23, aorta obișnuită; infecție pulmonară pneumocistică. Ro pulmonară de control – diminuarea infiltrației inflamatorii pulmonare, persistă distribuția interstițială

Tomografia computerizată (TC) a cutiei toracice (figura 4) evidențiază infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală. Reevaluarea TC a cutiei toracice în dinamică a procesului a permis suspectarea pneumoniei pneumocistice bilaterale, evoluție trenantă septică, miocardită în sindrom imunodeficitar secundar.

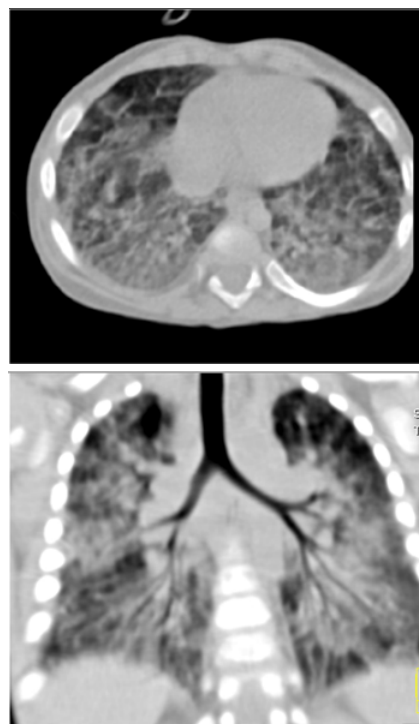


Fig. 4. CT pulmonară - infiltrație pneumonică difuză bilaterală, simptom de bronhogramă aerică

Evoluția bolii în 3 ani de zile decurge cu recidive de dermatită atopică, erupții hemoragice cutanate, infecții respiratorii, bronșite, pneumonii, infecții intestinale, limfadenită submaxilară (limfadenectomie, iunie 2017). Copilul este dezvoltat fizic și psihomotor conform vârstei. Persistă trombocitopenia cu variații de la 3 – 190x10⁹/l și hiper IgE cu variații de la 40 până la 2000 μE/ml.

Concluzii

Sindromul Wiskott-Aldrich este o patologie rară, X-linkată recisivă, cu debut precoce în copilărie, caracterizată prin triada: trombocitopenie, dermatită și dezvoltarea complicațiilor infecțioase pulmonare, otorinolaringologice, septicemiei.

Afectarea pulmonară în imunodeficiența primară Wiskott-Aldrich evoluează cu riscuri de recurențe, prin complicații pleuro-pulmonare, generalizate, severe, care sunt cauzate de infecții polirezistente cu *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* și *Pneumocistis jiroveci*.

Diagnosticul precoce, tratamentul conservator individualizat, evaluarea clinico-paraclinică atentă duce la o rată mică a recidivelor complicațiilor bronhopulmonare și o speranță de viață mai mare.

Prognosticul în imunodeficiența primară Wiskott-Aldrich se raportează la gradul de afectare, caracterul complicațiilor, la prezența altor maladii concomitente, terapiile de substituție și la gradul de colaborare medic-pacient.

Bibliografie

- AKIMICHI MORITA, Dermatologic Manifestations of Wiskott-Aldrich Syndrome Clinical Presentation, <http://emedicine.medscape.com/article/1114511-clinical>
- ANTON, I. M., DE LA FUENTE, M. A., SIMS, T. N. et al. 2002. WIP deficiency reveals a differential role for WIP and the actin cytoskeleton in T and B cell activation. *Immunity* 16:193
- ARKWRIGHT PD, ABINUN M, CANT AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*. 2002;99:2694-2702.
- BURNS S., CORY G.O., VAINCHENKER W., THRASHER A.J. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease. *Blood*. 2004;104:3454- 3462

5. CICALESE M.P., AIUTI A. Clinical applications of gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther* 2015; 26(4):210-9.
6. COMANS BITTER WM, DE GROOT R, VAN DEN BEEMD R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *The Journal of pediatrics* 1997;130(3): 388 - 93
7. CONLEY ME, NOTARANGELO LD, ETZIONI A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999 Dec. 93(3):190-7.
8. DUPUIS-GIROD S, MEDIONI J, HADDAD E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics.* 2003;111:e622-e627
9. FEARON E. R. et al., Carrier detection in Wiskott Aldrich syndrome, *Blood* 72: 1735-1739, 1988)
10. GAYTANT MA et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Review of the Epidemiology and Outcome. In *Obstet. Gynecol Surv*, 2002; 57(4): 245-256
11. HANS D., OCHS ALEXANDRA H. FILIPOVICH, PAUL VEYS, MORTON J. COWAN, NEENA KAPOOR, Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment, *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 84-90 (2009)
12. LUM LG, TUBERGEN DG, CORASH L, BLEASE RM. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 1980; 302(16):892-96.)
13. MORALES-TIRADO V., SOJKA D.K., KATZMAN S.D., LAZARSKI CA. et al. Critical requirement for the Wiskott-Aldrich syndrome protein in Th2 effector function *Blood*; 2010; 115(17):3498-507.
14. NOTARANGELO LD, MIAO CH, OCHS HD., Wiskott-Aldrich syndrome, *Curr Opin Hematol.* Jan;15(1):30-6. 2008
15. OCHS HD, THRASHER AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:725-738
16. OZSAHIN H, CAVAZZANA-CALVO M, NOTARANGELO LD, SCHULZ A, THRASHER AJ, MAZZOLARI E, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008; 111(1):439-45).
17. PETER N HUYNH, MICHAEL A KALINER, Wiskott-Aldrich Syndrome, Sep 22, 2016
18. SHARAT CHANDRA, LUCAS BRONICKI, KEJIAN ZHANG, WAS-Related Disorders, *GeneReviews*
19. SHCHERBINA A, ROSEN F, REMOLD-O'DONNELL E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. *J Immunol.* 1999;163:6314-6320
20. SNAPPER SB, MEELU P, NGUYEN D, STOCKTON BM, BOZZA P, ALT FW, et al. WASP deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol* 2005; 77(6):993-8
21. SOPHIE DUPUIS-GIROD, JACQUES MEDIONI, et al., Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Risk Factors, Clinical Features, and Outcome in a Single-Center Cohort of 55 Patients, *Pediatrics* 2003;111:e622
22. STANDEN GR. Wiskott-Aldrich syndrome: New perspective in pathogenesis and management. *J Royal Coll Physician London* 1988, 22:80-83.
23. STEWART, D. M., TIAN, L. AND NELSON, D. L. 1999. Mutations that cause the Wiskott-Aldrich syndrome impair the interaction of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) with WASP interacting protein. *J. Immunol.* 162:5019
24. STROM TS. The thrombocytopenia of WAS: a familial form of ITP? *Immunol Res.* 2009;44:42-53
25. SULLIVAN K, MULLEN C, BLAESE R, WINKELSTEIN J. A multiinstitutional survey of Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994;125:876-885
26. THRASHER AJ. WASp in immune-system organization and function. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:635-646
27. UGAZIO ALBERTO G., et al. Wiskott-Aldrich syndrome and x-linked thrombocytopenia Recommendations for Diagnosis and Treatment, 2004.
28. YOJI S ASAHARA, SHIGERU T. Suchiya, molecular pathogenesis of Wiskott Aldrich syndrome, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 2005, 28 (3) 140-147



SINDROM NEZELOF NEZELOF SYNDROME

Lilia Sinițina¹, dr.med., conf. cercetător, șef Laborator științific Morfopatologie, **Vergil Petrovici**¹, dr.șt.med., șef Serviciu Morfopatologie, **Cristina Tomacinschi**², medic pediatru rezident, **Svetlana Șciuca**², profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie

1 IMSP IMC

2 Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sindromul Nezelof reprezintă o imunodeficiență primară severă caracterizată prin alimfocitoză și disgenezie a sistemului limfocitar cu displazie morfo-structurală a timusului. Acest sindrom este descris de către Biroul de boli rare drept o "boală rară", având o frecvență de 1:20.000 - 1:50.000 nou-născuți. Din cauza imunodeficienței severe, acești pacienți fac infecții la nivelul tuturor organelor care se complică foarte ușor, soldându-se cu decesul pacienților la vârstă fragedă. În acest articol ne propunem să prezentăm 4 pacienți diagnosticați cu sindrom Nezelof post-mortem și modificările morfopatologice determinate.

Summary

Nezelof syndrome represents a severe primary immunodeficiency characterized by alymphocytosis and dysgenesis of the lymphatic system with morpho-structural dysplasia of the thymus. This syndrome is described by office of the rare disease as a "rare disease", with a frequency of 1:20,000 - 1:50,000 newborns. Due to severe immunodeficiency, these patients make infections in all the organs that are easily complicated, resulting in the death of patients at early-stage. In this article we propose to present 4 patients diagnosed with post-mortem Nezelof syndrome and the morphopathological changes determined.

Introducere

Sindromul Nezelof (disgenezie limfocitară, displazie timică) – imunodeficit congenital tip francez, caracterizat prin alimfocitoză și disgenezie a sistemului limfocitar cu displazie morfo-structurală a timusului. Acest sindrom este ereditar, transmis autosomal recesiv cu o frecvență de 1:20.000 - 1:50.000 nou-născuți. Afectează în mod egal femeile, cât și bărbații [11]. Acest sindrom este catalogat de către Biroul de boli rare (ORD) drept o "boală rară" [4].

Conform unor autori, sindromul Nezelof este o variantă a imunodeficienței combinate, defectul primar fiind la nivel de măduvă osoasă [6]. Morfopatologic pacienții caracterizându-se prin displazia timusului, absența corpilor Hassall, hipoplazia limfoidă cu diferențierea insuficientă a substanței medulare și corticale [7]. Acești bolnavi nu răspund prin anticorpi nici la antigene virale și nici la antigene bacteriene. Prognosticul acestor pacienți este nefavorabil, decesul survenind până la vârsta de 4 ani, în urma oricărei infecții banale [3]. Sindromul Nezelof se manifestă în copilăria timpurie și caracterizată printr-o evoluție severă. Din start, copilul se caracterizează prin retard de creștere, cea mai gravă manifestare fiind apariția rapidă a focarelor septice la nivelul pielii, plămânilor, organelor ORL și altor organe [10]. Pacienții dezvoltă cu ușurință infecții severe: pneumonii, bronșectazii extinse, otite, mastoidite, enterocolite, pielonefrite, meningite, care foarte rapid se complică cu distrucții sau generalizarea infecției [5]. Aceste infecții sunt preponderent produse de: germeni Gramm negativi (Escherihia, Salmonella, Seratia), Mycobacteria tuberculosisae, virusuri (herpes-virus,

virusul Epstein Barr, enterovirusuri, rotavirusuri, adenovirus, Rs-virus, virusul paragripal), protozoare (*Pneumocystis carini*, *Toxoplasma*, *Criptosporidium*, *Giardia*), fungi (*Candida*, criptococi). În unele cazuri, sindromul Nezelof este combinat cu defectul formării cartilajelor oaselor tubulare lungi, ceea ce duce la întârzierea creșterii și formării acestora, pacientul prezentând micromelie. În cazul acestei combinații, cursul și prognosticul bolii e mult mai nefavorabil [8]. În pofida valorilor normale ale imunoglobulinelor, maladiile autoimune, în special anemia hemolitică, e frecventă în rândul acestor pacienți [1].

Programul de diagnostic pune în evidență în hemoleucogramă – limfopenie, iar imunofenotiparea la nivel de imunitate celulară determină deficit sever de limfocite T, raportul subpopulațional CD4⁺/CD8⁺ fiind la valori normale, reducerea reacției de blasttransformare cu mitogenul PHA pentru limfocitele T. La pacienții cu sindromul Nezelof nu se evidențiază modificări la nivel de imunitate umorală, valori numerale normale a limfocitelor B, cu funcționalitate normală a limfocitelor B în RBTL cu mitogeni specifici, valorile imunoglobulinelor din toate clasele fiind în limitele normei. Producerea anticorpilor specifici fiind defectă, explicând lipsa protecției antiinfecțioase [2].

Tratamentul specific în majoritatea cazurilor de sindrom Nezelof nu se aplică, deoarece acești copii decedează în primele zile. Din variantele de tratament propuse fiind: transplantul de timus, medicamente care stimulează maturizarea celulelor T, transplantul de măduvă osoasă. Cu scopul protecției antiinfecțioase poate fi administrată antibioticoterapia în

doze suficiente, iar cu scop de substituție pot fi utilizate: imunoglobulina și plasma [9].

Materiale și metode de cercetare

Studiul descriptiv retrospectiv a inclus 6 copii care au fost internați la IMSP Institutul Mamei și Copilului în intervalul anilor 1991-2017, iar post-mortem a fost confirmat diagnosticul de sindrom Nezelof. Vârsta la care s-a constatat decesul copiilor din perioada neonatală până la 5 luni. Infecțiile generalizate bacteriene cu germeni gram negativi (*Acinetobacter baumani*, *Ps.aeruginosa*, *Kl.pneumoniae*), cu virusuri (CMV), cu infecții oportuniste (*Pneumocista jiroveci*), infecții fungice caracterizează starea morbidă a copiilor și riscurile pentru evoluție nefavorabilă.

Material și metode de cercetare morfologică au servit specimene tisulare prelevate intranecropsic din toate organele interne, inclusiv timus, splină, ganglioni. Metodele morfopatologice de cercetare au prevăzut efectuarea necropsiei cu utilizarea morfometriei cu organometrie și macrometrie, precum și studiul histologic în colorația H&E. Probele tisulare erau fixate în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 12 ore, ulterior procesate conform standardului morfopatologic. Examinarea histologică s-a efectuat la microscopia convențională cu utilizarea microscopelor: Micros și Carl Zeiss. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Cercetările morfopatologice, inclusiv cele retrospective, s-au efectuat în cadrul Serviciului de Morfopatologie a IMSP IMC în perioada anilor 1991-2017.

Rezultate și discuții

Copiii cu sindromul Nezelof frecvent decedază în perioada de nou-născut și sugar, diagnosticul clinic, cu mici excepții, fiind altul decât o imunodeficiență primară. De rând cu modificările imunomorfologice la nivel de timus, restructurări morfologice suportă și organele limfoide periferice. Morfopatologic pacienții caracterizându-se prin displazia timusului, absența corpurilor Hassall, hipoplazia limfoidă cu diferențierea insuficientă a substanței medulare și corticale. În splină și ganglionii limfatici, de rând cu depleția limfocitară, se atestau numeroase plasmocite. Aceleași modificări se observă și în foliculii limfoizi intestinali, în special prezența plasmocitelor.

Toți cei 6 pacienți au fost studiați post-necropsic, fiind studiate specimene din timus, splină și ganglioni limfatici. La examinarea macroscopică toți pacienții prezentau hipoplazie timică. Ulterior la prelevarea și studierea microscopică a speciemenelor din timus se determină modificări displazice definite prin prezența unor celule epiteliale dispuse concentric, formând pseudorozete epiteliale. În cazul celor 4 pacienți s-a determinat lipsa totală a corpusculilor Hassall și a predecesorilor săi. Pe lângă modificările sus-menționate în toate speciemenele lipsea segregarea cortico-medulară. Parenchimul timic în afara pseudorozetelor era constituit doar din stromă reticulară cu depleție limfocitară totală (fig. 1).

În cazul tuturor pacienților au fost prelevate specimene de la nivelul splinei, modificările fiind aceleași în cazul tuturor, caracterizate prin depleție limfocitară asociată cu prezența a numeroase plasmocite. La microscopia preparatelor de la nivelul ganglionilor limfatici se observă modificări de tipul celor din splină, depleție limfocitară asociată cu prezența a numeroase plasmocite. Întrucât intestinul este un organ caracterizat prin prezența de țesut limfoid din abundență. S-a decis examinarea

foliculilor limfoizi intestinali, prelevați și preparați prin aceleași metode ca din organele mai sus menționate, după efectuarea microscopiei determinându-se modificări, astfel este descrisă depleția limfocitară și prezența abundentă a plasmocitelor.

Modificările determinate la nivel de timus, splină, ganglioni limfatici sunt identice cu cele descrise în literatura de specialitate, ceea ce și a stat la baza fixării diagnosticului de sindrom Nezelof.

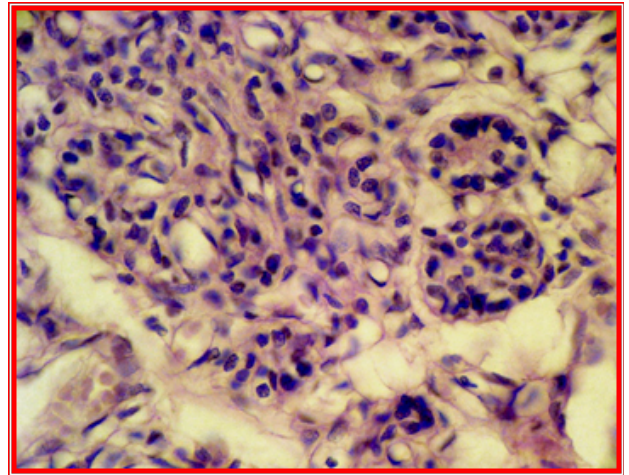


Fig. 1. Sindromul Nezelof. Displazia parenchimului ce schițează structuri glandulare în pseudorozete, alimfocitoză, lipsa corpusculilor timici și a segregării cortico-medulare. Colorare cu hematoxilină și eozină. 20x10.

Explorările histologice la copiii cu sindromul Nezelof au relevat prezența tulburărilor semnificative din partea complexului imunocompetent, marcate prin lipsa structurilor limfoido-nodulare, lipsa plăcilor Payer din partea tractului intestinal. Examinarea microscopică a țesuturilor de la nivelul glandei timice a relevat lobuli hipoplazici prezentați prin structuri hipoplazice cu aspecte monstruoase, prin variații de formă și volum ale lobulației, fiind incluse în țesut conjunctiv fibrilar lax sau în țesut grăos matur (fig. 2). La amplificări mai mari, lobulația manifestă un parenchim structurizat nodular glandular reticulo-epitelial, lipsit de corpusculi Hassall, limfocite unice (fig. 3-5). Splina, de asemenea, a marcat o alimfocitoză, foliculi absenți, unde și unde puteau fi atestate aglomerări mici limfocitare periarteriale ce semnificau aspecte de foliculi prin prezența aspectelor zonei T-dependente.

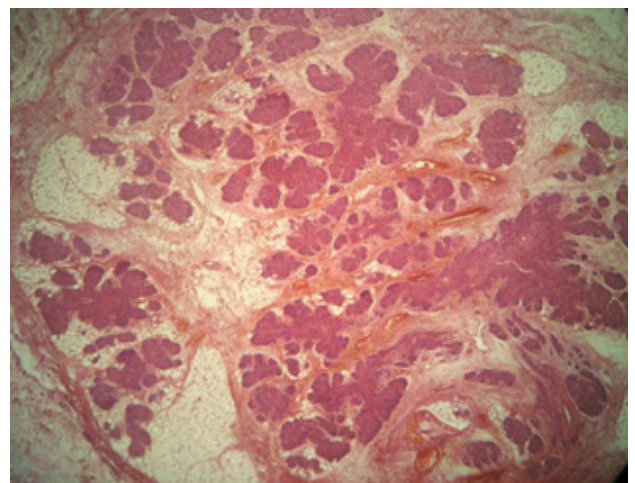


Fig. 2. Aspect de ansamblu a lobului timic. Hipoplazie a lobulației cu monstruoșitate de formă și volum, lipsa corpusculilor Hassall x25. Colorație hematoxilină-eozină

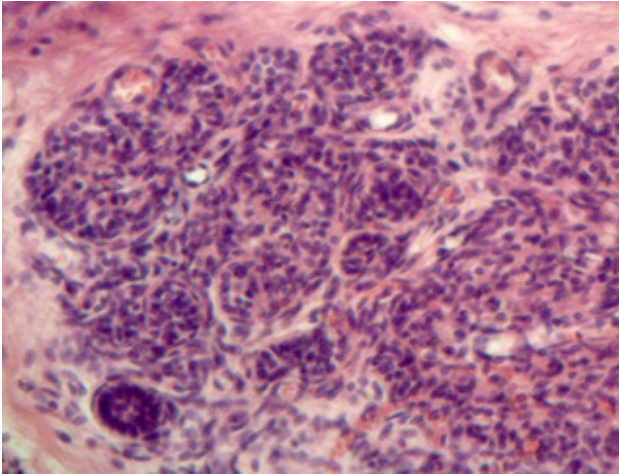


Fig. 3. Lobul timic cu morfologie hipoplazică nodular-glandulară, unice limfocite, lipsiți de corpusculi $\times 100$. Colorație hematoxină-eozină

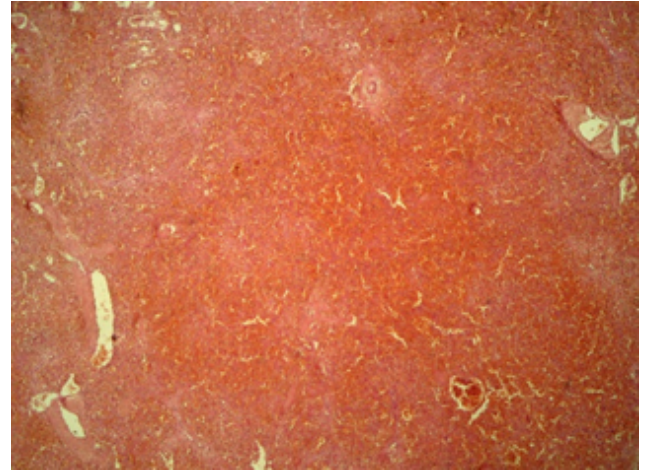


Fig. 5. Splina. Alimfocitoză a pulpei, foliculi absenți sau în mici umbre, perivascular $\times 25$. Colorație hematoxină-eozină

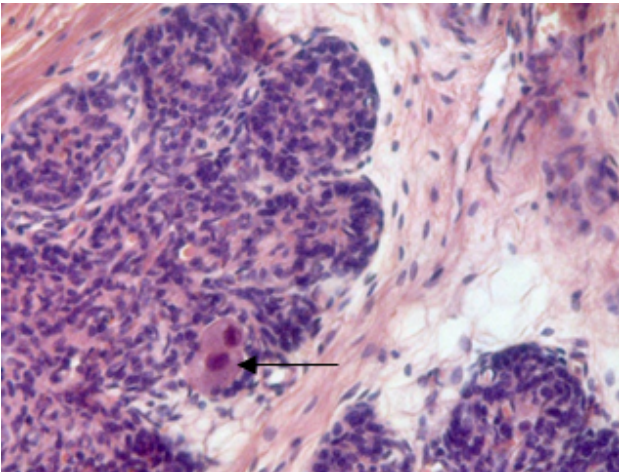


Fig. 4. Microlobuli reticulo-epiteliali în structuri nodular-glandulare cu aspect de rozete. Celule CMV $\times 150$. Colorație hematoxină-eozină

Concluzii

Sindromul Nezelof este o imunodeficiență primară severă asociată cu displazia timică și alimfocitoză, care se manifestă precoce cu infecții generalizate și riscuri majore de deces în perioada neonatală și a sugarului.

Bibliografie

1. extras.springer.com/2008/978-88-470-0687-4/Docs/Profilu/18320
2. <http://immuninfo.ru/immunologiya/pervichnye-immunodeficiency/sindrom-nezelofa/>
3. http://www.rightdiagnosis.com/n/nezelofs_syndrome/intro.htm
4. <https://rarediseases.info.nih.gov/asp/diseases/diseaseinfo.aspID=7201> National Institutes of Health (NIH), USA
5. Immune defect due to absence of thymus | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)—an NCATS Program". rarediseases.info.nih.gov. Retrieved 2017-06-02
6. Insel RA, Scheer BG, Knutsen AP. Nezelof Syndrome. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, PA. 2003: 408
7. Kierszenbaum, Abraham L.; Tres, Laura (2015-05-04). *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences. p. 339. ISBN 9780323313353
8. SK Mohanty, et al, *Textbook of Immunology*, JP Medical Ltd, 2013, p 185 - 264 pag
9. Surinder Kumar, *Essentials of Microbiology*, JP Medical Ltd, 2015, p139 - 642
10. Диагностический справочник иммунолога / Наталья Полушкина.: АСТ: Астрель; Москва; 2010, p 26, ISBN 978-5-17-067849-5, 978-5-271-27831-0
11. Онофрійчук О., Клініко-морфологічні особливості синдрому Незелофа, Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 4 (63) 2013



OPEN ACCESS

PARTICULARITĂȚI CLINICO-IMUNOLOGICE ÎN DEFICITUL IMUNUMORAL SELECTIV IGA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARTICULARITIES IN SELECTIVE IGA DEFICIENCY

Cristina Tomacinschi, medic pediatru rezident, **Rodica Selevestru**, dr. med., asist. univ., **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie

Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Deficiența umorală selectivă de IgA reprezintă cel mai frecvent tip de imunodeficiență primară, în 80-90% fiind asimptomatică, într-un procent mai mic caracterizându-se prin infecții respiratorii recurente, alergii, tulburări și afecțiuni gastro-intestinale, boli autoimune și malignități. Scopul acestui articol este prezentarea particularităților clinice și imunologice ale unui copil cu deficiență umorală selectivă IgA.

Summary

Selective IgA deficiency is the most common type of PID, with 80-90% being asymptomatic in a lower percentage characterized by recurrent respiratory infections, allergies, gastrointestinal disorders, autoimmune diseases and malignancies. The purpose of this article is to present the clinical case of a diagnosed child with selective IgA deficiency.

Introducere

Deficiența selectivă de IgA (SIgAD) reprezintă scăderea concentrației serice de IgA (<7 mg / dl) cu păstrarea valorilor normale ale nivelului IgM și IgG serice, la o persoană cu vârsta mai mare de 4 ani, alte cauze ale imunodeficienței fiind excluse [2]. SIgAD este unul din cele mai frecvent întâlnite tipuri de imunodeficiență primară, frecvența acestei patologii variind în diferite grupuri etnice, de la 1:600 în populația caucaziană [7], la 1:155 în Spania [8].

IgA se găsește în formă monomerică (IgA circulantă) și polimerică (IgA secretorie) [3], iar mai mult de două treimi din valoarea IgA este reprezentată de forma secretorie [5]. Teoria de bază în patogenia SIgAD este maturarea defectă a celulelor B implicate în producerea IgA [10]. Deși IgA este o imunoglobulină importantă în fenomenele de protecție antiinfecțioasă ale organismului, 85-90% dintre pacienții cu SIgAD sunt asimptomatici. Doar un procent mic prezintă manifestări clinice, cum ar fi infecțiile respiratorii recurente (40-90%), infecții și tulburări gastro-intestinale, alergii (25-50%), afecțiuni autoimune și malignități [3]. Deficitul de IgA la nivelul mucoaselor explică frecvența crescută a infecțiilor recurente ale tractului respirator, determinate preponderent de *H. influenzae* și *Str. pneumoniae* [1]. Criteriul diagnostic cel mai relevant este reducerea concentrației serice a IgA <0.05-0.07 g/l (nefelometrie), cu valori normale ale celorlalte clase de imunoglobuline, la copii cu vârstă mai mare de 4 ani. În unele cazuri deficitul de IgA poate fi asociat cu deficitul de IgG2, tabloul clinic fiind mai grav în aceste cazuri. La acești pacienți valorile absolute ale limfocitelor T și B sunt în limitele normei [4].

Managementul pacienților cu deficit de IgA este individual, fiind influențat de nivelul acesteia și manifestările clinice

de moment. Este recomandabilă monitorizarea nivelului IgA la intervale de 6-12 luni. Pentru prevenirea infecțiilor frecvente la acești pacienți se recomandă vaccinarea cu vaccin antipneumococic, HiB, DT de tip protein-polisaharidic [6]. În cazul acestor pacienți nici un vaccin nu este periculos, fiind permisă și recomandată vaccinarea conform calendarului de imunoprofilaxie. Persoanelor care nu răspund la vaccinuri (prin dozarea IgG) se recomandă IgIV, în special în lunile de iarnă. Este important ca preparatul de imunoglobulină să fie atent selectat, având un nivel de IgA <10 mg/ml [9].

Prezentare caz clinic

Prezentăm cazul unui copil de 5 ani, care din spusele părinților prezintă infecții respiratorii frecvente. Istoricul vieții e fără particularități. În schimb din datele anamnezei patologice, aflăm că copilul de la vârsta de 2 ani prezintă infecții recurente, gastroenterită cu internare în staționar. Ulterior face câte 3-5 episoade de pneumonie, bronșite obstructive pe an, iar la vârsta de 5 ani se confirmă astmul bronșic cu inițierea terapiei de fond al astmului (budesonid, levociterizină). Antecedentele familiale indică pentru fratele mai mare diagnosticul de astm bronșic. Dezvoltarea fizică și neuropsihică conform vârstei. Examinările paraclinice (hemoleucograma, examenul biochimic al sângelui, sumarul urinei), fiind în limitele normei.

Luând în considerație acuzele, istoricul bolii se suspectă o imunodeficiență, fiind recomandat efectuarea examinărilor imunologice, efectuate repetat în laboratoarele din Moldova și confirmate în laboratorul din spitalul pediatric Bambino Gesù din San Paolo, Italia. Copilului i-au fost dozați cantitativ indicii imunității umorale (IgA, IgM, IgG, subtipurile IgG), fenotipul limfocitelor T și B.

Tabelul 1

Nivelul seric al IgA, IgM, IgG, subtipurile IgG și fenotiparea limfocitelor

Indicii imunologici	15.10.2015	5.10.2016	Normative de vârstă
IgA	<5 mg/dl	<5 mg/dl	55-400 mg/dl
IgG	852 mg/dl	832 mg/dl	600-1600 mg/dl
IgM	70 mg/dl	68 mg/dl	35-210 mg/dl
IgG1	-	650 mg/dl	100-1080 mg/dl
IgG2	-	367 mg/dl	85-410 mg/dl
IgG3	-	39,5 mg/dl	13-142 mg/dl
IgG4	-	58,1 mg/dl	1-189 mg/dl
CD3 – PanT	60.1%	59%	58,0-75,0%
CD4 – T Helper	36.1%	35,8%	29,0-47,0%
CD8 – T supresor/citotoxic	17.2%	16,9%	17,0-33,0%
CD19 PanB	17,2%	23,5%	14-30%
CD16+CD56+	21.7%	14,9%	4,0-17,0%
Limfocite B de tranziție	12,1%	9,2%	-
Limfocite B mature	68,9%	72,2%	-
Limfocite B de memorie	16.7%	16,7%	-
Celule plasmactice	2,3%	1,9%	-

Astfel, din rezultatele examinărilor imunologice se evidențiază un deficit marcat de IgA, cu valori normale ale celorlalte imunoglobuline. La nivelul imunității celulare, indicii populațiilor limfocitare sunt în limitele valorilor normale. Suplinind datele clinice cu cele imunologice se confirmă diagnosticul: Deficiență umorală selectivă IgA. Întrucât manifestările clinice ale deficienței de IgA nu se rezumă doar la infecții respiratorii, copilul este supus unui set de investigații serologice pentru aprecierea nivelelor titrelor anticorpilor infecțiilor din setul vaccinilor.

Tabelul 2

Titru de anticorpi specifici la copilul din studiu

Indicii imunologici	15.10.2015	5.10.2016	Normative
Anticorpi anti-tetanus IgG	0.2 IU/ml	1,2 UI/ml	<0,03-inexistent 0,03-0,1fără garanție 0,1-0,5 existent
Anticorpi anti-pneumococi IgG	3.0 mg/dl	30 mg/dl	>35 existent
Anticorpi anti-Haemophilus IgG	0,1 mg/dl	-	<0,1 inexistent 0,16-1,0 suficient
IgA anti-transglutaminază	0,6 CU	-	<20,0
IgA anti-transglutaminază	3,5 CU	-	<20,0
IgG DGP (gliadină)	4,5 CU	-	<20,0

Evaluarea primară a statutului imunității specifice la infecțiile din lista vaccinilor a evidențiat un titru insuficient de anticorpi, motiv pentru care copilul a fost expus unui program individualizat de vaccinare. La etapele prospective s-a constatat o sinteză eficientă de anticorpi antitetanus, antipneumococi, iar pentru *Haemophilus influenzae* s-a recomandat o revaccinare (tab. 2). Din cauza frecvenței înalte a celiachiei la astfel de pacienți au fost dozate imunoglobulinele la antigenele gliadinice, care la copilul din studiu au prezentat valori normale. Recomandații de supraveghere – evaluarea în dinamică în fiecare an, cu repetarea întregului set de analize ale sistemului imunologic.

Concluzie

Deficitul umoral selectiv IgA este cel mai frecvent tip de imunodeficiență primară, astfel orice copil cu infecții recurente respiratorii, deseori asociate cu infecții nefrouinare, intestinale, trebuie suspectat și investigat imunologic pentru prevenirea manifestărilor clinice severe și complicațiilor.

Bibliografie

1. BARON SD, et al. Inactivated Francisella tularensis live vaccine strain protects against respiratory tularemia by intranasal vaccination in an immunoglobulin A-dependent fashion. Infect. Immun. 2007, 75: 2152–21
2. BONILLA FA, et al Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:51-63
3. CUNNINGHAM-RUNDLES C. Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol. 2001;21:303–9
4. LEMAN YEL, Selective IgA Deficiency, J Clin Immunol. (2010) 30:10–16
5. MACPHERSON AJ, et al. The immune geography of IgA induction and function. Mucosal Immunol. 2008;1:11–22
6. MEYTS I, et al. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:544–50
7. PAN-HAMMARSTROM, et al. Antibody deficiency diseases. Eur. J. Immunol. 2008, 38:327–33.
8. PEREIRA LF, et al. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. Blood. 1997, 90:893
9. SRIARON P, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:713–30
10. WANG Z, et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. Clin Immunol. 1999;91:263–70.



OPEN ACCESS

ПРОБЛЕМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ДЕТСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

Е.А. Дегтярева – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», **О.И. Жданова, М.А. Куфа, М.Ю. Щербакова, М.Г. Кантемирова**

Российский университет Дружбы народов, Москва, Россия

Становление иммунологии, как науки о защитных силах организма, более 100 лет назад определили работы Луи Пастера и И.И. Мечникова, но сегодня именно с достижениями иммунологии связывается прогресс медицины XXI столетия.

Первичная (наследственная, генетически обусловленная) иммунологическая недостаточность связана с генетической неспособностью иммунной системы реализовать то или иное звено иммунного ответа и представлена группой наследственных заболеваний с изолированными или комбинированными генетически обусловленными дефектами врожденного и адаптивного иммунитета. Эти заболевания, включая болезнь Брутона-агаммаглобулинемию, изолированный дефицит IgA, недостаточность отдельных подклассов IgG, селективный сцепленный с полом гипер-IgM-синдром, аплазию тимуса, синдром Турена, тяжелую комбинированную иммунную недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича, атаксию-телеангиэктазию, циклическую нейтропению, септический гранулематоз и другие, достаточно редки и часто сцеплены с полом. При отсутствии заместительной терапии и строгих режимных мероприятий дети погибают от фатальных вирусно-бактериальных и грибковых инфекций. Многие из данных заболеваний сочетаются с врожденными пороками развития собственно миокарда, сердца и сосудов виде фето- и эмбриопатий.

Формирование вторичной иммунологической недостаточности или вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС), согласно многочисленным научным исследованиям последних двух десятилетий, возможно при действии на иммунокомпетентный организм практически любого внешнего фактора инфекционной и неинфекционной природы. Описано развитие вторичных ИДС при всех основных формах патологии человека, в том числе при бактериальных, вирусных и гельминтных инфекционных болезнях, эмоциональном и физическом стрессе, при аллергии и аутоиммунных процессах, при хирургических операциях, травмах; патологических процессах с лимфопенией и потерей белка (ожогах, экссудативной энтеропатии и т.д.); при выполнении многих лечебных процедур; рентгенотерапии, антибиотикотерапии, назначении цитостатиков и глюкокортикоидов, и т.д.; при загрязнении окружающей среды, жизни и работе в экологически неблагоприятных условиях; при количественном и качественном нарушении питания,

у новорожденных и детей раннего возраста, а также в годы гормональных перестроек, таких как пубертат, беременность, лактация, климакс.

Специальные исследования посвящены иммунологической недостаточности при сердечно-сосудистой патологии, сердечной недостаточности и артериальной гипоксемии, при врожденных и приобретенных пороках сердца, в кардиохирургии, при операциях с искусственным кровообращением.

Независимо от этиологии, для вторичной иммунологической недостаточности характерно наличие общих клинических синдромов, наиболее часто (в 50-100%) инфекционного, а также аллергического, аутоиммунного, лимфопролиферативного и неопластического. Клиническими проявлениями нарушения функционирования иммунной системы в любом возрасте (согласно рекомендациям ВОЗ), является частая заболеваемость интеркуррентными заболеваниями, отитами и синуситами не менее 4-6 раз в год, более двух подтвержденных рентгенологически пневмоний, наличие тяжелых форм инфекций (менингит, сепсис, остеомиелит), персистирующих грибковых инфекций или инфекций, связанных с внутриклеточными возбудителями (вирусы, микоплазмы, пневмоцисты, хламидии). С одной стороны, заболевания, связанные с собственно иммунологической недостаточностью, существенно ухудшают состояние больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уменьшают эффективность терапии сердечной недостаточности, становятся причиной отсрочки необходимых кардиохирургических вмешательств. С другой стороны, сердечная недостаточность, артериальная гипоксемия, кардиохирургическое вмешательство являются причинами развития и усугубления иммунологической недостаточности.

При кардиальной патологии у детей наблюдается дисбаланс практически всех звеньев гуморального и клеточного иммунитета, показателей врожденного иммунитета, определяющих общую адаптацию. Все это является причиной повышенной восприимчивости к интеркуррентным инфекциям, склонности к развитию хронических форм различных заболеваний, высокого риска осложнений при кардиохирургических вмешательствах.

При врожденных пороках сердца (ВПС), особенно цианотических, и в кардиохирургии детского возраста, степень иммунных нарушений увеличивается в зависимости от тя-

жести недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии, часто усугубляется после хирургической коррекции. На основании изучения различных аспектов самого кардиохирургического вмешательства его иммунодепрессивное влияние обоснованно связали с операционной травмой, общей анестезией, искусственным кровообращением, кровопотерей, влиянием антибиотиков, гормонов и нестероидных противовоспалительных средств на иммунную систему. Изучение механизмов сложного и многогранного воздействия на иммунную систему самого кардиохирургического вмешательства показало его дисрегуляторное действие на противоположно функционирующие ТН1- и ТН2-клетки, функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, снижением количества IgA и IgG. (В.А.Бухарин, Е.А.Дегтярева 1992-1996). Изучение механизмов сердечной недостаточности (СН) и миокардиальной дисфункции показало что, наряду с нейрогормонами существенный вклад в развитие и прогрессирование СН вносит повышенная секреция вазоконстрикторных и провоспалительных цитокинов (эндотелина, ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). Механизм действия цитокинов при СН складывается из отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол (из-за активации эндогенной синтазы оксида азота) и усиления процессов апоптоза кардиомиоцитов. Клинически это коррелирует с нарушением функции ЛЖ, депрессией сократимости, кардиомегалией, тяжестью клинических проявлений и прогнозом заболевания. Иммуновоспалительная активация рассматривается сегодня как принципиально новая модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Согласно этой концепции неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости при тяжелых расстройствах микроциркуляции и развивающейся при этом системной гипоксии, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих развитие миокардиальной дисфункции.

Иммунологическая недостаточность является причиной развития аутоиммунных процессов, так же имеющих значение в формировании миокардиальной дисфункции. Существует предположение, что именно активация Т-клеточного цитокинового каскада, в значительной степени обуславливающего продукцию органоспецифических аутоантител, является непосредственным индуктором миокардиального повреждения.

У новорожденных и детей раннего возраста, всилу кардиотропности ряда возбудителей и несовершенства иммунологической защиты, миокардитом и панкардитом может осложниться любое инфекционное заболевание, наиболее часто обусловленное энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, некоторыми типами вируса гриппа цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекцией. Однако при большом многообразии этиологических факторов иммунопатологические феномены миокардитов сходны и сопровождаются быстро развивающимся ремоделированием миокарда, синдромом малого сердечного выброса, инициацией системного и миокардиального синтеза провоспалительных цитокинов.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда до конца неясны. Полагают, что один из них определяется кардиодепрессивным дей-

ствием ФНО-альфа с угнетением окислительного фосфорилирования Тропонина 1, внутриклеточного транспорта кальция, ингибирования пируват-дегидрогеназы, ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обменов с дефицитом синтеза АТФ и развитием энергетической недостаточности кардиомиоцитов, снижением их сократимости, активацией NO- синтазы, повышающей уровень эндогенного внутриклеточного оксида азота с последующим апоптозом кардиомиоцитов.

Отдельно следует остановиться на иммунных аспектах стресс-индуцированной кардиальной патологии у юных спортсменов.

Неконтролируемый стресс, перетренированность, неадекватные тренировочные режимы, хроническое перенапряжение провоцируют развитие стресс-индуцированной патологии, включая «дистрофию миокарда физического напряжения» (Дембо А.Г., 1962) или «стрессорную кардиомиопатию спортсменов» (Epstein S.E. 1980; Земцовский Э.В., 1995; Costa O. et al, 1998;). Рядом исследователей доказано, что иммунные и прооксидантные сдвиги, возникающие при максимальных физических нагрузках и психо-эмоциональном напряжении аналогичны воспалительным и септическим изменениям (Neidhart M. Et.al. 2000). Причиной этого является психо-нейро-иммуно-эндокринный дисбаланс, возникающий вследствие развития неконтролируемой стрессорной реакции. При этом, в соответствии данными фундаментальных исследований, нервная система играет ведущую роль в восприятии стрессорных сигналов, эндокринная система программирует стрессорную реакцию в ответ на различные нарушения гомеостаза, а иммунная система является «сенсорным аппаратом», воспринимающим нераспознаваемые нервной системой стрессорные раздражители, которые первично взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками через цитокины.

Научные данные последних лет и наши собственные исследования подтверждают участие активации Т-клеточного цитокинового каскада, и особенно гиперпродукции ФНО-альфа, коррелирующей со степенью тканевой гипоксии при максимальных нагрузках, а так же роль повышенных титров антимyoкардиальных антител в патогенезе «стрессорной кардиомиопатии» (Земцовский Э.В. с соавт., 2002, Гаврилова Е.А., 2000, Е.А.Дегтярева с соавт. 2000-2004).

Утяжеление и омоложение клинических проявлений атеросклероза, прогнозируемая экспертами возможность эпидемического роста связанной с ним сердечно-сосудистой патологии и смертности лиц трудоспособного возраста, морфологические данные о раннем начале атеросклеротического процесса, особенно при наследственной предрасположенности и у лиц с нормальным и низким содержанием холестерина в крови подтвердили, что воздействие большинства факторов риска опосредовано через различные биохимические и иммунные механизмы. В последние годы изучение иммунных аспектов атерогенеза получило «второе дыхание», так как лишь половина пациентов, страдающих ишемической болезнью может связать заболевание с основными известными факторами риска, с возрастом, полом, гиперхолестеринемией, гипертензией, сахарным диабетом, курением и наследственностью. Изучение иммунопатологических нарушений в кровеносных сосудах, подтверждают, что они способствуют развитию атеросклероза, действуя синергично с известными факто-

рами риска, особенно с гиперлипидемией. Из иммунных нарушений наибольшее значение придается механизмам, приводящим к эндотелиальной дисфункции: усилению осаждения иммунных комплексов в кровеносных сосудах, активации системы комплемента, клеточно-опосредованному иммунному поражению сосудов, т.е. механизмам, способствующим развитию атеросклероза даже при умеренной гиперлипидемии.

С точки зрения современной концепции эндотелиальной дисфункции, имеющей основное значение в атерогенезе, инициация последней возможна липидными и иммунными комплексами, инфицированием хламидиями и вирусами цитомегалии, герпеса, гриппа, аденовирусами и вирусами других респираторных инфекций.

Эти данные имеют особый интерес для педиатров, заставляя рассматривать контингент часто болеющих детей, в как группу повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии впоследствии. Известно, что в остром периоде течения респираторной вирусной инфекции у детей, включая новорожденных, имеет место непосредственное повреждение эндотелия сосудов, активация перекисного окисления липидов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, ведущие к поражению сосудистой стенки, а степень повреждения эндотелия во многом зависит от функционирования систем врожденного и адаптивного иммунитета.

Современные экспериментальные исследования взаимодействия внутриклеточных возбудителей с организмом хозяина обнаружили их способность включаться в генез некоторых патологических процессов через специфические нарушения специализированных функций клеток, что позволило по новому, подойти к изучению некоторых системных заболеваний человека, в том числе атеросклероза, человека, традиционно считавшихся неинфекционными.

Работы по моделированию атеросклеротических поражений сосудов путем вирусного заражения животных, данные, полученные в условиях экспериментальной герпетической инфекции на клеточных культурах, сведения о способности некоторых вирусов (в частности цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 типа, вируса оспа - вакцины) индуцировать образование в клетках специфических митогенных белков, сходных с известными факторами роста (важным патогенетическим механизмом атеросклероза), обнаружение у ряда герпетических вирусов атерогенных свойств с повышенным внутриклеточным накоплением липидов и усиленной пролиферацией клеток. Авторы единодушны в оценке особого значения депрессии фагоцитарной функции при вирусной инфекции в атерогенезе, так как фагоцитоз отражает интегративные способности иммунобиологической защиты. Оказалось, что блокада моноцитарных фагоцитов повышает уровень нейтральных жиров и холестерина с увеличением атерогенных фракций, а появление моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке коррелирует с развитием липоидоза, что при наследственной отягощенности может стать решающим в ускорении процессов атерогенеза. Изучение взаимосвязи иммунных и липидных нарушений в работах последних лет, наши собственные данные (Е.А.Дегтярева с соавт. 2000-2002гг, М.Ю. Щербакова, 2002) подтвердили проатерогенный сдвиг и снижение уровня протективных фракций липидного спектра, дисфункцию фагоцитоза, снижение функциональной

активности иммунокомпетентных клеток у часто болеющих взрослых и детей с восстановлением показателей на фоне иммунотерапии.

Проблема иммунореабилитации в детской кардиологии и кардиохирургии стоит очень остро, что связано с высокой частотой интеркурентных, хронических, ауто-иммунных форм болезней, риском развития инфекционного эндокардита, частыми инфекционными осложнениями кардиохирургии и эндоваскулярной хирургии при врожденных пороках сердца и сосудистых аномалиях, доказанной ролью иммунных и инфекционных аспектов эндотелиальной дисфункции в раннем атерогенезе, миокардиальной недостаточности и легочной гипертензии. Арсенал используемых иммуностропных лекарственных средств (ИТЛС) ежегодно увеличивается, большой вклад в их создание и разработку сделали российские ученые.

Многолетний опыт лечения детей с различной кардиальной патологией, опыт подготовки к кардиохирургическим и эндоваскулярным вмешательствам и послеоперационного ведения детей с ВПС (Е.А.Дегтярева с соавт. 1992-2015) подтверждает целесообразность применения «мягкой» интерферонотерапии в их иммунореабилитации. Универсальность интерферонов (ИФН), их участие в процессах распознавания и удаления чужеродной информации вне зависимости от ее природы (вирусы, бактерии, грибы, онкогены) делают их важнейшими факторами защиты организма. При разработке препарата Виферон (суппозитории) к рекомбинантному интерферону $\alpha 2b$ были добавлены антиоксиданты (а-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в терапевтически эффективных дозах, повышающие активность интерферонов при уменьшении присущих интерферонам побочных эффектов. Доказана активация Вифероном эндогенной системы интерфероногенеза α и γ , снижение уровня «раннего» интерферона α , увеличение количества и функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, нормализация параметров гуморального иммунитета и фагоцитоза. Наши собственные исследования подтвердили, что включение Виферона по стандартной схеме 150 000МЕ/500 000МЕ в зависимости от возраста в течение 5 дней в общепринятую терапию вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста с ОРВИ, сепсисом, пневмониями, менингитами, внутриутробными инфекциями (герпетической, цитомегаловирусной, микоплазменной, хламидийной), в том числе осложненными токсико-инфекционной сердечной недостаточностью и миокардитами, вело к более быстрой реконвалесценции, уменьшению длительности инфекционного токсикоза, положительной динамике маркеров повреждения миокарда. Учитывая высокую частоту оппортунистических инфекций у детей с врожденными пороками сердца этот препарат доказал эффективность в предоперационной подготовке и в послеоперационном периоде у детей с ВПС, инфицированных микоплазмозом и пневмоцистозом.

Заключение

Новые представления о роли иммунологических нарушений в генезе и прогнозе сердечно-сосудистой патологии безусловно позволят иммуностропным средствам занять важное место в арсенале лечебных средств педиатрической практики.

Литература

1. Дегтярева Е.А., Иде Хасан, Е.В.Линде и др. Московская программа первичной профилактики и иммунореабилитации детей с отягощенной наследственностью по раннему атерогенезу. //Международный медицинский журнал, IMJ, №5, 2002, С 421-425
2. Дегтярёва Е.А., Линде Е.В и соавт. Подходы к прогнозированию стрессорной кардиомиопатии у юных спортсменов олимпийского резерва и обоснование методов протекции//Международный медицинский журнал: IMJ 2002. - №6.- с. 521-526.
3. Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Муханов О.А. и др. Иммунореабилитация в детской кардиологии. Часть I. Иммунологическая недостаточность в детской кардиологии и кардиохирургии. Принципы и этапы иммунореабилитации.// Методические рекомендации Департамента Здравоохранения г. Москвы, М., 2005, 19 с.
4. Дегтярева Е.А., О.И.Жданова, Е.В.Линде и др. Проблемы патологической трансформации спортивного сердца у юных спортсменов и роль изучения факторов риска в адекватной протекции// Естественные и технические науки №6, 2009, с. 27-37
5. Дегтярева Е.А., Павлова Е.С., Овсянников Д.Ю. Предоперационное ведение младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014, №3 50-57.
6. Дегтярёва Е.А., Кантемирова М.Г., Жданова О.И., Трошева О.Н.// Миокардит у юных спортсменов Казанский медицинский журнал. Т.96, №4 Казань, 2015, С. 669 – 674, 2015
7. Дегтярева Е.А., Филатчева Е.А., Кантемирова М.Г., Игитян З.С., Куфа М.А.// Новые аспекты первичной профилактики у детей с отягощенной наследственностью по раннему атерогенезу Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных трудов. Под ред. А. В. Прахова. VII. – Н. Новгород Россия, Нижний Новгород, «Николаев Ю.А», 2015, С.71-93.
8. Жданова Л. И., Кожевникова Г. М., Котлукова Н. П., Чернявская Н. А. Значение внутриутробных вирусных инфекций в патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста /Тез. докл. конгресса "Детская кардиология-2000", Москва, 1-3 июня 2000 г. // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 83-84.
9. Ивянский С.А., Л.А.Балыкова, Э.Н.Каплина, О.В.Ферапонтова// Состояние иммунного статуса и использование иммунотропных средств у детей-спортсменов/ Практическая медицина. - 2010.-6(45).-с.121-125
10. Константинов Б.А., Винницкий Л.И., Иванов В.А. с соавт. «Иммунореабилитация в кардиохирургии (на примере больных с инфекционным эндокардитом)» // Москва, International Journal on Immunorehabilitation, 2000, Vol. 2 №1, с.146-152.
11. Котлукова Н.П., Е.А. Дегтярева Заболевания миокарда Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н.Володина. Россия, Москва, ГЭОТАР-Медиа,2013, С 253-263
12. Куфа М.А., Дегтярева Е.А., Кантемирова М.Г. Применение методики определения аутоантител для определения групп риска реализации внутриутробной инфекции в целях первичной профилактики //CardioСоматика. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. 2015,. С. 55-56.
13. D'Inca R., Varnier M., D'Odorico A., Sturniolo G.C'. Exercise and inflammatory bowel disease: Immunological aspects. // Exercise Immunology Review. - 2000. - Vol.6. - P.43-53.
14. Espersen GT., Elbatk A. at all. Short-term changes in the immune system of elite swimmer under competition conditions. Different immunomodulation induced by various types of sport. (Scand J Med sci Sports 1996 Jun, 6(3) 156
15. Gleeson M. The scientific basis of practical strategies to maintain immunocompetence in elite athletes // Exercise Immunology Review. - 2000. -Vol., 6.- P.75-101.
16. Nieman D.C., Nehlsen-Cannarella S.L., Henson D.A., et al. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women.// Med.Sci. Sports Exerc. -1998.-Vol.30". - P.679-686.



OPEN ACCESS

LIZATELE BACTERIENE TOPICE ÎN TERAPIA DE RECUPERARE A AFECȚIUNILOR RESPIRATORII LA COPII

EFFICACY OF BACTERIAL LYSATE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Rodica Selevestru, dr. med., asist. univ., **Svetlana Șciuca**, dr. hab. med., prof. univ., șef Clinică Pneumologie
Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În studiu au participat două loturi: lotul de bază – 46 elevi (clasa I-IV) cu astm bronșic comorbid cu infecții respiratorii și ORL, și lotul control – 40 elevi considerați sănătoși. Evaluarea concentrației IgA secretorie în secrețiile nazale pe fondul tratamentului cu lizate bacteriene locale la elevii din lotul de bază a constat o creștere evidentă a nivelului de sIgA de la $161,5 \pm 18,9$ mg/L până la $265 \pm 28,1$ mg/L, ($p < 0,001$). La elevii lotului maritor, care nu au urmat tratament de redresare imună concentrația sIgA din secrețiile nazale a fost apreciată la aceleași valori medii egale cu $178,4 \pm 23,1$ mg/L, ($p > 0,05$). Deci, până la tratamentul imunomodulator, în ambele loturi au fost constatate concentrații joase a sIgA în secrețiile nazale, ce confirmă persistența unui conflict imunologic umoral antiinfecțios alterat în cazul inflamației alergice cronice. Concentrația mult mai sporită peste trei săptămâni în lotul de bază, care au primit tratament imunomodulator, este interpretată ca rezultatul de redresare imună la contactul cu doze mici și continue ale lizatelor bacteriene. Mecanismele infecțios-alergice cronice din astmul bronșic asociat cu infecțiile respiratorii și ORL afectează sistemul imun umoral, care se manifestă prin imaturitatea factorilor de protecție locală. Lizatele bacteriene sunt capabile să contribuie la restabilirea barierei imunologice locale cu stimularea secreției sIgA în secrețiile nazale la acești elevii.

Summary

The study consisted of two lots: the basic group – 46 pupils (class I-IV) with comorbid bronchial asthma with respiratory infections and ENT and the control group – 40 students considered healthy. In the study group, the determination of the concentration of sIgA in nasal secretion revealed an increased concentration of sIgA levels after the administration of bacterial lysates $161,5 \pm 18,9$ mg/L – $265 \pm 28,1$ mg/L, ($p < 0,001$). In schoolchildren from the control group, which did not receive a local treatment with immunomodulators, the average value of sIgA in nasal secretion was equal to $178,4 \pm 23,1$ mg/L ($p > 0,05$). So, before the immunomodulator treatment, in both groups, the levels of sIgA in nasal secretion was below the norm. This fact proves the presence of humoral immunologic disorders, in case of chronic allergic inflammation. After 3 weeks of immunomodulator treatment, the higher concentration of sIgA in the control group is evaluated as an immune rehabilitation, at a low and continuous dose contact of bacterial lysates. A non-allergic mechanism in BA, in association with respiratory infection and pathology ENT, affects humoral immune system. This is manifested by the underdevelopment of the factors of the local protection. Bacterial lysates possess the ability to restore the local immunological barrier by stimulating the sIgA in nasal secretion in schoolchildren.

Introducere

IgA secretorie constituie un dimer din două molecule legate cu componentul secretor. Funcția acestei imunoglobuline este de a menține barierea imunologică locală primară la nivelul mucoaselor. Are capacitatea a se lega cu toxinele efectuând neutralizarea lor, preîntâmpină adhezia microorganismelor în celulă cu ulterioara inhibiție a replicării virale.

Studiile de specialitate confirmă diminuarea activității factorilor de protecție nespecifici ai organismului și ai imunității locale în patologia respiratorie alergică cronică în funcție de condițiile habituale ale acestor copii. Prin confirmarea unui teren imun local alterat la acești copii este binevenită implementarea noilor tactici terapeutice. Conform recomandărilor internaționale, abordarea măsurilor de profilaxie prevede 3 nivele: primară, secundară și terțiară.

Profilaxia secundară subînțelege un complex de măsuri medicale, sociale, sanitar-igienice, psihologice îndreptate spre un diagnostic precoce al astmului bronșic la copiii cu

persistența sensibilizării alergice în scopul preîntâmpinării evoluției maladiei. Profilaxia secundară este îndreptată spre depistarea precoce a maladiei, când intervențiile asimptomatice precoce pot opri evoluția bolii sau intervenția după ce boala este detectată și care poate schimba cursul normal al bolii. Determinismul etiopatogenetic infecțios impune aprecierea factorilor exogeni, responsabili de exacerbarea maladiei [3].

Studiile din ultimii ani au definit astmul bronșic ca un grup de boli multifactoriale, în care etiopaogeneza este influențată semnificativ de mecanismele imunologice, inflamatorii și clinica este transformată sub influența alergenilor, declanșatorilor și/sau infecțiilor [2, 7, 8].

Un factor suplimentar care predispune sensibilizării sunt infecțiile respiratorii care perturbă funcțiile de barieră ale epiteliului tractului respirator, conducând la o creștere a permeabilității și a hipersensibilității receptorilor iritanți în stratul submucosal al bronhiilor. Utilizarea terapiei imunotropice și a lizatelor bacteriene la copiii cu astm bronșic

are drept scop restabilirea factorilor de protecție respiratorie naturală, dezvoltarea imunității adaptive la cele mai frecvente infecții respiratorii și scăderea semnificației declanșatoare a acestora din urmă [1, 5].

Prezența diferitelor variante fenotipice, semnificația declanșării și semnificației etiologice în implementarea bolii, în absența unor abordări unificate în evaluarea fezabilității și eficacității utilizării lizateelor bacteriene în terapia complexă a astmului bronșic la copii au determinat relevanța și scopul acestui studiu.

Obiectiv

Aprecierea efectului imunomodulator al lizateelor bacteriene prin testarea IgA secretorie din secrețiile nazale la elevii cu astm bronșic comorbid cu infecții respiratorii și ORL.

Materiale și metode

Eșantionul de studiu constituit din lotul de bază (experimental) – 46 de elevi cu astm bronșic de diferit grad de severitate comorbid cu infecția căilor respiratorii și patologia ORL. Grupul de control au constituit 40 de elevi ce nu se află la evidența medicului de familie cu maladii cronice (fișa medicală de ambulator – F112/e), iar examenul obiectiv nu a constatat schimbări patologice din partea organelor și sistemelor.

Selectarea loturilor de bază și de control a fost efectuată randomizat. Tratamentul copiilor cu astm bronșic a fost efectuat conform criteriilor GINA, iar tratamentul antibacterian a fost implicat după indicații, în funcție de maladia asociată (sinuzită, amigdalită, traheobronșită acută). Diferența dintre loturi a fost implicarea tratamentului cu lizate bacteriene locale (IRS₁₉ - Franța, Solvay Pharmaceuticals), câte un puf în fiecare nară de două ori pe zi, pe parcursul a 3 săptămâni, în remisiunea astmului bronșic, concomitent cu tratamentul de bază al astmului bronșic.

Determinarea IgA secretorie din secrețiile nazale a fost realizată analogic prin metoda imunoenzimatică „BECT” (Rusia). Principiul de lucru este identic cu determinarea altor Ig serice prin metoda fermentativă. Secrețiile nazale se colectau timp de 5 minute după prelucrarea cavității nazale cu 3 ml sol. salină 2%. Secrețiile colectate se centrifugau la viteza de 3000 rotații/min timp de 15 minute și se păstrau la temperatura – 20°C. După decongelare secrețiile nazale se diluau cu sol. NaCl 0,9% 1:1, apoi urma diluția 1:2000 cu soluția standardizată, pentru ca concentrația IgA secretorie în analit să nu depășească 20 mg/L. Cantitatea IgA secretorie se exprimă în mg/L.

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii de sănătate a elevilor din eșantionul de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5 și *EpiMax Table*.

Rezultate și discuții

Concentrația sIgA din secrețiile nazale la copiii cu astm bronșic din studiu este de 169,5±16,3 mg/L, comparativ cu concentrația sIgA la copiii sănătoși – 295±20,9 mg/L, (p<0,001). Datele obținute permit a constata că bariera imunologică primară, la contactul cu infecția, la copiii cu astm bronșic, suportă schimbări grave comparativ cu copiii sănătoși. Probabil dereglările imunologice cu predominarea limfocitelor T2 la copiii cu astm bronșic favorizează perturbarea răspunsului antiinfecțios local, manifestat prin micșorarea concentrației de sIgA din secrețiile nazale (figura 1).

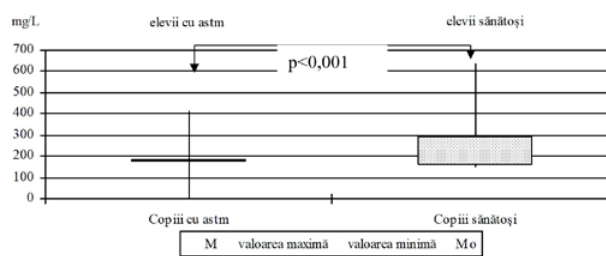


Fig. 1. Aprecierea concentrației IgA secretorii din secrețiile nazale la elevii din studiu

Aprecierea utilității determinării concentrației sIgA din secrețiile nazale, pentru evidențierea elevilor cu modificări imunologice locale, a fost preconizată prin realizarea curbei ROC (receiver operator characteristics), care este o modalitate excelentă de comparare a testelor de diagnostic.

Tabelul 1

Valorile tabelului 2 x 2 ale modificărilor imunologice locale în funcție de concentrația sIgA din secrețiile nazale [6]

Valoarea nivelului micșorat al sIgA (mg/L)	Sensibilitatea, %	Specificitatea, %	VPP, %	VPN, %
<100	34,8 (27,8-42)	100	100	57,1
<150	45,7 (38,4-53)	92,5 (88,3-96,7)	87,5	59,7
<200	69,6 (62,8-76,4)	70 (62,8-77,2)	72,7	66,7
<250	73,9 (67,5-80,3)	52,5 (44,6-60,4)	64,2	63,6
<300	87,9 (83,1-92,7)	40 (32,3-47,7)	62,5	72,7
<350	93,5 (89,9-97,1)	32,5 (25,1-39,9)	61,4	81,3
<400	97,8 (95,6-100)	20 (13,7-26,3)	58,4	88,9
<450	100	12,5 (7,3-17,7)	56,8	100

Atunci când sensibilitatea testului este egală cu 34,8%: 95%CI, 27,8-42, pentru un nivel limită al sIgA mai mic de 100 mg/L, specificitatea este maximă, egală cu 100%, ce confirmă concentrații mai mari de 100 mg/L la toți copiii din lotul de control. Astfel, 1-specificitatea, care crește paralel cu sporirea sensibilității (tabelul 1) determină concentrația sIgA mai mică de 100 mg/L la nici un copil condiționat sănătos. De menționat că doar la 7,5±4,2% elevi din lotul de control s-a confirmat nivelul sIgA mai mic de 150 mg/L. Deci, concentrația scăzută a sIgA relativ mai frecvent întâlnită la elevii lotului de control este la un nivel limită mai mic de 200 mg/L, pentru care se observă, respectiv, creșterea sensibilității egală cu 69,6%: 95%CI, 62,8-76,4, ce denotă probabilitatea crescută a prezenței acestei concentrații la elevii lotului de bază (la 32 din 46 elevi). Consecutivitatea interpretărilor ulterioare ale modificărilor imunologice locale conform tabelului 2 x 2 relatează o sensibilitate maximă a testului la concentrația sIgA mai mică de 450 mg/L. Acronimul acestui nivel limită al sIgA este *SnNO*ut, care confirmă că nici un elev cu astm bronșic nu are concentrații mai mari de 450 mg/L și *viceversa*, specificitatea egală cu 12,5%: 95%CI, 7,3-17,7 constată numărul elevilor din lotul de control care au concentrații mai mari de 450 mg/L. Astfel, repercusiunile inflamației cronice ale sistemului respirator la elevii din lotul de bază induc o imunodeficiență locală manifestată prin nivelul scăzut al concentrației sIgA din secrețiile nazale, ceea ce nu este observat la elevii lotului fără astm bronșic, la care sistemul imun este capabil să mențină o barieră imună locală funcțională la contact cu nocivitățile din mediu.

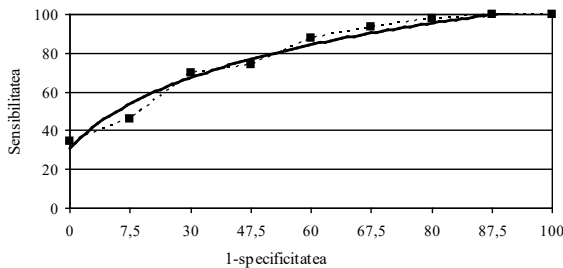


Fig. 2. Curba ROC a modificărilor imunologice locale în funcție de concentrația sIgA din secrețiile nazale [6]

O reflectare a identificării modificărilor locale în funcție de concentrația sIgA din secrețiile nazale poate fi suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC egală cu 0,72. În studiul nostru rezultatele obținute denotă nivelul inițial al unui test corect (figura 2).

Imunoreactivitatea nespecifică ca parte componentă a unui sistem foarte complex, realizează manifestări mai puțin specifice. Tentativa de a realiza mecanismele de protecție induce, adesea, imperfecțiuni de recuperare cu posibilități minime de selectare ale unei tactici reușite.

Confirmarea infecției la copiii cu astm bronșic impune a suspecta rolul ei în agravarea maladiei sau posibil rolul de *trigger* în apariția acceselor de astm bronșic la elevi. În acest scop a fost realizată selecția aleatorie proporțională a elevilor cu astm bronșic și comorbiditate infecțioasă respiratorie superioară și ORL. În studiu a fost utilizat remediul imunomodulator din lizatele bacteriene cu proprietăți antigenice ale florei pneumotrope (IRS₋₁₉), administrat aerol nazal a câte un spre de două ori pe zi, pe parcursul a trei săptămâni.

Lizatele bacteriene atenuate prin mecanismul imunomodulator favorizează dezvoltarea memoriei imunologice. La interacțiunea macroorganismului cu dozele mari de alergeni, în cazul contactului direct cu antigenul viu, dezvoltă răspunsul imunologic propriu-zis, cu implicarea limfocitelor T. Scopul studiului, însă, preconizează a supune copiii cu astm bronșic la un contact repetat în doze mici (lizate bacteriene atenuate), pentru o implicare maximală a limfocitelor B și dezvoltarea ulterioară a memoriei imunologice. Concentrația maximă a limfocitelor B specifice antigenilor din lizatele bacteriene se acumulează la 3 săptămâni. Răspunsul imun Ag-Ac este realizat anume la nivelul poarta de intrare. Și pentru realizarea unui

răspuns complet este binevenită funcționarea satisfăcătoare a sistemului imun celular și umoral [4].

Evaluarea concentrației IgA secretorie în secrețiile nazale pe fundalul tratamentului cu lizate bacteriene locale la elevii din lotul experimental a constatat o creștere evidentă a nivelului de sIgA de la $161,5 \pm 18,9 \text{ mg/L}$ până la $265 \pm 28,1 \text{ mg/L}$, ($p < 0,001$). La elevii lotului martor, care nu au urmat tratamentul de redresare imună, concentrația sIgA din secrețiile nazale a fost apreciată peste 3 săptămâni la aceleași valori medii egale cu $178,4 \pm 23,1 \text{ mg/L}$, ($p > 0,05$) (figura 3). Aprecierea inițială a concentrației sIgA la elevii cu astm bronșic din loturile de studiu a stabilit o diferență ce poate fi neglijată.

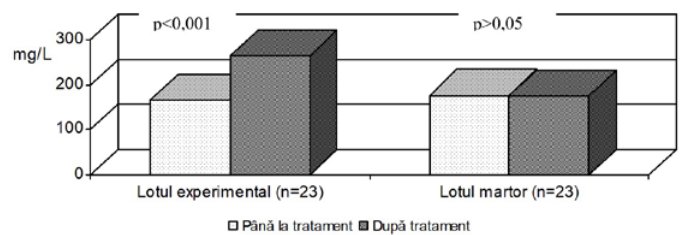


Fig. 3. Aprecierea concentrației sIgA din secrețiile nazale, la elevii cu astm, în funcție de tratamentul cu lizate bacteriene

Concentrația inițială a sIgA foarte scăzută la copiii cu astm din ambele loturi se poate aprecia ca o reacție compensatorie, dar care denotă imaturitatea factorilor de protecție în cazul inflamației alergice cronice. Secreția mult mai sporită, peste trei săptămâni, în lotul de elevi care au primit tratament, este interpretată ca o redresare treptată continuă în doze mici a imunității locale, care contribuie la restabilirea barierei imunologice locale capabile.

Concluzii

Aprecierea concentrației IgA secretorii din secrețiile nazale este o metodă utilă în aprecierea modificărilor imune locale la copiii cu astm bronșic. Mecanismele infecțio-alergice cronice din astmul bronșic asociat cu infecțiile respiratorii și ORL afectează sistemul imun umoral, care se manifestă prin imaturitatea factorilor de protecție locală. Lizatele bacteriene sunt capabile să contribuie la restabilirea barierei imunologice locale cu stimularea secreției sIgA în secrețiile nazale la acești elevii.

Bibliografie

- BELLOU A, SCHAUB B, TING L, FINN W. Toll receptor mediated allergic responses: Interaction with dendritic cells, T cells and mast cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3 (6): 487-494
- SULTANOVA N. Citokine și inflamații 2011, 10 (1), 18-23.
- HOLGATE S.T. Lesson learnt from epidemic of asthma. *QJ Med.* 2004, vol. 97, p. 247-257
- MARTIN L.D., ROCHELLE L.G., FISHER B.M.. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol.10, p.2139-2146
- MATRICARDI P., BJORKSTEN B., BONINI S. et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003; 58: 461-471
- SELEVESTRU R. Evoluția și controlul astmului bronșic la copiii de vârstă școlară. *Teză de doctor în medicină.* 2010. Chișinău, 172 p.
- STEWART J., LEVINE MD, SALLY E., WENZEL MD *Ann Intern Med.* 2010, 152 (4), 232-237
- TRUYEN E., COTEUR L., DILISSEN E. et al. *Thorax* 2006, 61, 202-208.



PROGRAME DE RECUPERARE IMUNOLOGICĂ CU LIZATE BACTERIENE SISTEMICE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

IMMUNOLOGICAL RECOVERY PROGRAMS WITH SYSTEMIC BACTERIAL LYSATES IN PEDIATRIC PRACTICE

Svetlana Șciuca, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Pneumologie
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Studiile epidemiologice actuale relatează o creștere a frecvenței exacerbărilor declanșate de agenții infecțioși la copiii cu bronșite obstructive recurente și astm bronșic. Există cercetări care demonstrează că reversibilitatea maladiilor atopice severe necesită un control al reactivității antiinfecțioase a copilului. Mai multe studii clinice au confirmat eficacitatea și siguranța lizatelor bacteriene sistemice pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor de diferită origine la copii. Aceste remedii produc beneficii imunologice, reduc frecvența IRA și durata episoadelor de infecții respiratorii, influențează pozitiv severitatea bolii, reduc necesarul în antibiotice.

Summary

Current epidemiological studies report an increase in the frequency of exacerbations triggered by infectious agents in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. There is research that demonstrates that the reversibility of severe atopic illness requires control of child's anti-infective responsiveness. Several clinical studies have confirmed the efficacy and safety of systemic bacterial lysates for the prevention and treatment of infections of different origins, in children. These remedies produce immunological benefits, reduce the frequency of IRA and the duration of episodes of respiratory infections, positively influence the severity of the disease, reduce the need for antibiotics.

Infecțiile recurente ale tractului respirator reprezintă o răspândire largă în structura problemelor de sănătate la pacienții pediatrici, determină costuri economice ridicate la nivel mondial. Infecțiile recurente ale tractului respirator implică atât cele cu localizare superioară, cât și cele ale sistemului bronhopulmonar, care sunt declanșate de un spectru larg de factori etiologici. Cauza cea mai primitivă a acestor maladii este, în general, virală, fiind determinată de virusul gripal și paragripal, virusul respirator sicițial, adenovirus, rinovirusuri [1]. Pe de altă parte, pot apărea recurențe de infecții respiratorii prin diferite tipuri de bacterii, inclusiv *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrofomonas maltophilia* și alți germeni. Există dovezi din studiile epidemiologice că bolile respiratorii cauzate de infecțiile menționate sunt, până în prezent, principala cauză a morbidității și mortalității la copii. Potrivit rapoartelor OMS, infecțiile căilor respiratorii inferioare provoacă 19-20% din toate decesele la copiii cu vârsta sub 5 ani, cu valori medii absolute de 1,9 milioane decese la copii (95% CI 1,6-2,2 milioane). Mai multe studii de domeniu au arătat, că astfel de infecții apar mult mai frecvent atunci, când sunt implicați factori predispozanți, cum ar fi expunerea la fumul de tutun [2], poluarea aerului din mediul habitual [3], lipsa de alăptare [4], copiii care frecventează instituții preșcolare [5].

Infecțiile respiratorii recurente la copilul de vârstă mică se realizează în condițiile tulburărilor tranzitorii în mecanismele imunologice de protecție, care sunt corijabile spontan sau prin implicări terapeutice minimale. Receptivitatea excesivă a

copilului la infecții respiratorii este determinată de experiența modestă a interacțiunilor precedente cu virusuri, de epuizarea în perioada sugarului a protecției pasive antiinfecțioase acumulată intrauterin. Suportarea infecțiilor repetate de copilul de vârstă mică și preșcolar este un proces de adaptare a copilului cu mediul ambiant și determină formarea unei protecții specifice antivirale, care ulterior reduce considerabil frecvența episoadelor infecțioase. Incidența înaltă a infecțiilor respiratorii în populația pediatrică este determinată și de imunitatea specifică postinfecțioasă pe termen scurt la unele virusuri respiratori (Rs-virus, virusul paragripal, rinovirusurile, adenovirus), seroconversia înaltă a virusului gripal, diversitatea serotipică a pneumococilor, stafilococilor, *H.influenzae*, *Mycoplasma*.

Cercetările imunologice aduc dovezi care certifică faptul că majoritatea copiilor frecvent bolnavi nu prezintă imunodeficiențe primare, dar statutul imun este expus tulburărilor funcționale și mai puțin influențat de modificări cantitative ale parametrilor imunologici. La acești copii predomină reacțiile imature de tip Th2, caracteristice perioadei neonatale. Memoria imunologică insuficientă la infecțiile virale determinată de predominarea subpopulațională a Th2 condiționează producția insuficientă a γ -interferonului la copilul frecvent bolnav. Răspunsul imatur mediat de Th2 reduce calitatea fenomenelor de formare a memoriei imune la infecții virale și favorizează IRVA recurente, inclusiv cu același virus. E cunoscută insuficiența sintezei induse a γ -interferonului și α -interferonului la acești copii, iar imunitatea specifică antivirală la acești copii nu este durabilă și o ulterioară infectare cu același agent provoacă alt episod infecțios [1, 5].

La copilul frecvent bolnav sunt prezente tulburări de interacțiune imunologică intercelulară, hiperproducția interleukinelor 2, 4, 6 cu concentrații serice sporite, reducerea cantitativă a celulelor citotoxice active (CD8+), a populației de limfocite T. Aceste disfuncții imunologice, prezente în perioadele asimptomatice, caracterizează o stare de tensionare a potențialului compensator imun al copilului în condițiile unei stimulări antigenice persistente.

Copilul cu infecții respiratorii recurente este marcat de disfuncții fagocitare exprimate prin cantitatea redusă a neutrofilelor și a celulelor de expresie a moleculelor de adezie. Hemotaxisul neutrofilelor se activează prin hiperproducția compensatorie a IL8 serice caracteristice copilului frecvent bolnav.

Copilul frecvent bolnav este un grup, care ulterior poate genera diferite maladii cu caracteristici cronice la copil și adult. Acest prognostic evolutiv impune efectuarea unor măsuri de recuperare a acestor copii orientate spre redresarea mecanismelor de protecție, fenomenelor imunologice, proceselor de receptivitate la bolile cu caracter infecțios, imunopatologic, alergice. Tratamentul patogenetic de recuperare a copilului frecvent bolnav cu lizate bacteriene, imunomodulatoare, este demonstrat ca eficient în managementul acestui grup de copii și poate asigura o redresare a reactivității organismului la diferite influențe exogene, inclusiv infecțioase.

Programul de recuperare imunologică a copilului cu antecedente de infecții recurente respiratorii, *wheezing* recurent, prevede utilizarea remediilor imunomodulatoare, care pot fi administrate în monoterapie, precum și în combinație cu alte medicamente de fortificare a organismului. Aceste măsuri de imunorecuperare pot fi programate la etapele de convalescență a proceselor malade infectioase, în perioadele sezoniere cu riscuri pentru infecții respiratorii (toamna, iarna), în special în zonele ecologic nefavorabile, pentru a fortifica statutul imunoreactiv al copilului. Imunomodulatoarele pot fi indicate în tratamentele complexe concomitent cu antibioticele, remediile antivirale și antiparazitare, în perioadele prevaccinale și postvaccinale pentru o imunizare mai eficientă și sigură a copilului frecvent bolnav. Este important ca administrarea imunomodulatoarelor să fie realizată sub monitoringul imunologic, care este util în cazurile dereglărilor statutului imun, precum și în supravegherea efectelor imunomodulatorii.

Remediile imunomodulatoare de tipul vaccinurilor OM 85 (Bronho-Munal®, Bronho-vaxom®) prezintă lizate bacteriene, care sunt amestecuri de antigene ale peretelui celular bacterian, derivate din diferiți microbi patogeni inactivați (*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiellaozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*). Efectele de protecție ale lizatele bacteriene se datorează efectelor de modulare a răspunsului celular și umoral în organismul copilului. Cercetările recente sugerează că efectele imunoprotective sunt mediate de stimularea răspunsului celular Th1 [7], inducerea sintezei de imunoglobulină, în special, IgA, prin intermediul limfocitelor B. Paralel cu redresarea răspunsului imun celular lizatele bacteriene stimulează imunitatea înăscută în plămâni, activitatea fagocitară la diferiți agenți patogeni [8]. Un factor important în alegerea Broncho-Munalului ca imunomodulator este cel mai studiat, ce corespunde principiilor bazate pe medicina de dovezi. Eficacitatea OM-85 în stimularea imunității sistemice și de reducere cu 48% a numărului de

recurențe respiratorii superioare, la copii frecvent bolnavi, a fost examinată în mai multe studii clinice randomizate, dublu-orb, și analizată în evaluări sistematice, care au demonstrat eficacitatea și siguranța acestor remedii în curele terapeutice de 3 luni. [9].

Studiile din ultimul deceniu relatează o creștere a frecvenței exacerbărilor declanșate de agenții infecțioși la copiii cu bronșite obstructive recurente și astm bronșic. Terapiile antiastmatice actuale, inclusiv corticosteroizii inhalatori, au eficacitate limitată în prevenirea *wheezing*-ului provocat de infecțiile cu virusuri la copii mici. Astfel, sunt necesare strategii de prevenire pentru copiii cu exacerbări de *wheezing* induse de infecțiile respiratorii. Există studii clinice în care se acumulează dovezi că reversibilitatea bolii atopice severe necesită un control al reactivității antiinfecțioase a copilului. Rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb al eficacității lizatele bacteriene la copiii preșcolari cu maladii bronhoobstructive [10] a demonstrat o reducere cu 37,9% a numărului de *wheezing*, comparativ cu placebo ($p < 0,01$), indicând astfel că BronhoMunal este eficient în strategia terapeutică preventivă la copiii care suferă de *wheezing* recurent și astm bronșic atopic și non-atopic. Cercetările imunologice efectuate la copiii cu boli alergice respiratorii [11, 12] au demonstrat rolul activ al subclasei IgG4 în reacția de hipersensibilitate de tip I, care, prin terapia complementară cu lizate bacteriene, este utilă în fenomenele de reducere ale infecțiilor recurente la acești copii.

Până în prezent mai multe studii clinice au confirmat eficacitatea și siguranța BronhoMunal pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor de diferită origine la copii. Lizatele bacteriene sistemice produc beneficii imunologice, reduc frecvența IRA și durata episoadelor de infecții respiratorii, influențează pozitiv severitatea bolii, reduc necesarul în antibiotice. Beneficiile de stimulare antigenică a factorilor de protecție locală (activarea fagocitozei, sintezei lizozimului, interferonului), produse de remediile imunomodulatorii cu acțiune sistemică, facilitează realizarea unei vindecări sigure și rapide în IRA și contribuie la protecția îndelungată de infecții respiratorii (stimularea producerii IgA secretorii de celulele imunocompetente). Majorarea cantitativă a CD8, reducerea CD4 poate fi interpretată ca reacție de substituție a reacțiilor tip Th-2 cu cele mature tip Th-1, iar hipoproducția IL-8 – markerul proceselor cronice, majorează șansele de vindecare calitativă a copilului, care a fost expus programelor de recuperare imunologică cu lizate bacteriene [13, 14, 15].

Administrarea lizatele bacteriene la copiii din grupele de risc, copilul frecvent bolnav, copiii cu sindrom bronhoobstructiv, astmul bronșic indus de exacerbări infecțioase influențează benefic procesele nespecifice și specifice ale statutului imun, activarea fagocitozei și celulelor killer naturale, intensificarea sintezei α -interferonului, producția anticorpilor specifici. Programele de imunocorecție cu lizate bacteriene ameliorează eficacitatea vaccinurilor planice conform calendarului de imunoprofilaxie a copilului [2-6].

Concluzie

Programele de imunorecuperare cu utilizarea lizatele bacteriene sunt indicate copiilor cu infecții respiratorii recurente, cu sindrom bronhoobstructiv recurent indus de infecții pneumotrope pentru o redresare eficientă a statutului imun și ameliorarea sănătății respiratorii a copilului frecvent bolnav și prevenirea maladiilor cronice bronhopulmonare.

Bibliografie

1. Gans H.A. IL 12, IFN- gamma and T-cell proliferation to measles in immunized infants. *J. Immunol.*, 1999, v.67, N2, p.171-177
2. Коровина Н.А., Заплатникова А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005, т.4, №2, с.92-96
3. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002, 318с.
4. Костинов М.П. Иммунокоррекция поствакцинального процесса. М., 2006, 172с.
5. Таточенко В.К. Вакцинация часто болеющих детей. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья. М., 2001
6. Часто болеющие дети: современные подходы к лечению и реабилитации М., 2004, 18с.
7. Lopez-Yar A, Abdelnour A, Lomonte B, Porras O. Serum antibody response to polysaccharides in children with recurrent respiratory tract infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1012-1014.
8. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85-BV in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042-2049.
9. Ahrens J, Wiedenbach M. Efficacy of the immunostimulant Broncho-Vaxom. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114:932-934.
10. Kapellerova A, Sulko M, Krovinoва A, Jakubovska M, Michalickova J, Mazarikova O. Immunologic indicators in the treatment of recurrent respiratory diseases using peroral bacterial vaccines. *Cesk Pediatr* 1989;44:454
11. Del-Rio-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:7-13.
12. Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol.Immunopathol (Madr)* 2003;31:7-13.
13. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119:1742-1748.
14. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000;22:748-759.
15. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007;166:365-376.



ALGE BIOLOGICE CONCENTRATE – CULMINAREA NUTRIȚIEI CELULARE

Michail Kiriatic, prof. dr., PhD ND
Laval, Quebec, Canada

Algele biologice concentrate BAC (Bio Super Aliment BSA), sunt concepute după o formulă unică, având la bază un amestec de *Spirulina*, *Dunaliella Salina* și extract de *Astaxantin* din *Haematococcus pluvialis*, clasându-le astfel în categoria produselor cu cei mai buni compuși naturali cu perspective incontestabile. Fără a interacționa cu medicamente, alimente, suplimente sau alte alge, BAC are o eficiență extraordinară asupra celulelor care hrănesc creierul, conducând la activarea lentă a sistemului hipotalamo-hipofizar, care răspunde de controlul tuturor organelor și sistemelor metabolice celulare la om și la animale. BAC oferă o protecție sporită, sprijinind recuperarea, prevenirea și regenerarea tuturor celulelor din corpul nostru.

BAC este un amestec de alge, precis proporționat, selecția lor făcându-se în urma investigării a peste o sută de specii. BAC conține în total patru alge, totalizând mii de nutrienți cu un conținut de substanțe nutritive pe gram, mult mai superior decât orice alt produs alimentar. *Spirulina pacifica* și *Spirulina platensis* au conținutul cel mai ridicat de proteine, vitamine, minerale, oligoelemente și enzime incomparabile cu alte alimente. *Haematococcus pluvialis* – o algă cu proprietăți anti-oxidante remarcabile datorită conținutului foarte ridicat de luteină, astaxantin și zeastaxin – carotenoizi de excepție, recunoscuți nu numai pentru traversarea barierei hematoencefalică cât și pentru faptul că sunt singurii care pot traversa bariera hemato-retiniană. *Dunaliella salina* este o algă monocelulară care conține cea mai mare concentrație de beta-caroten cunoscută pe pământ – 10% din greutatea algei de bază. Este extrem de bogată în vitamina C, completând astfel conținutul scăzut de vitamina C al Spirulinei. Incluziunea astaxantinului în formula BAC alături de ceilalți carotenoizi, au dus la prevenirea, stabilizarea și remisia celulei afectate. Studiile BAC au evidențiat și următoarele rezultate:

- acțiune completă când consumul nu a fost parțial sau izolat, balanța nutrienților săi contribuind la un echilibru nutrițional de excepție;
- acțiune crescută când frecvența de administrare a dozei a fost la un interval mai scurt, în comparație cu administrarea unei doze mari la un interval mare;
- acțiune sinergică între nutrienții constituanți cu o valoare foarte ridicată anti-inflamatoare în raport cu orice alt nutriment consumat în doze mari.

Concluziile cercetărilor arată că combinațiile de alimente bogate în carotenoizi și antioxidanți, cu capacitatea de absorbție a oxigenului radical moderată, oferă mai multă protecție antioxidantă și antiinflamatoare, decât un singur aliment cu o

valoare ridicată a acestui indice.

Eficacitatea BAC este de așa natură încât nu ar trebui consumată în cantități mai mari decât recomandările sugerate. De asemenea, nu poate fi comparată cu *Spirulina* care se poate consuma cu lingura. Foști consumatori de *Spirulina*, care luau doze între 10 și 20 g, au realizat că, consumând doar 1 sau 2 g BAC, obțineau rezultate mult mai bune. Analizele demonstrează că selecția amestecului și proporțiile precise din BAC aduc la o sinergie ideală, o consistență și un echilibru optimal. BAC conține un spectru complet de nutrienți, oferind o cantitate precisă de substanțe nutritive esențiale: aminoacizi, minerale și oligoelemente, vitamine, acizi grași, cei mai buni carotenoizi, clorofila și alte substanțe fitonutritive absolut necesare funcționării corpului uman. Creșterea algelor, utilizând izvoare termale vulcanice, oferă o abundență de minerale și oligoelemente, precum și alte substanțe care nu sunt disponibile în mod curent în soluri, lacuri, oceane sau lagune. Sistemul «Bioreactor» reprezintă un mediu perfect și stimulant pentru creșterea algelor, oferind astfel mult mai mulți nutrienți pentru componentele din BAC.

Echilibrele și dezechilibrele din dieta noastră depind de combinațiile alimentelor și cantitatea consumată la aceeași masă, factori care intervin în digestie, asimilare și absorbție. Cercetările științifice arată că macro-alimentele, când sunt bine combinate, vor avea o asimilare bună și nu vor provoca probleme digestive (balonare, constipație), dar care pot apărea însă, în combinații nepotrivite, cum ar fi spre exemplu o felie de pepene consumată imediat după o porție de friptură cu cartofi. Aceeași știință este mult mai relevantă atunci când vorbim de combinarea microalgelor, care conțin mii de nutrienți și milioane de molecule. În timpul cercetărilor au fost folosite diferite combinații de alge, fiind identificate astfel diverse situații care aduc echilibru sau care pot produce un dezechilibru. Câteva dintre aceste descoperiri au fost aplicate amestecurilor BAC. Spre exemplu, alga *Dunaliella* din BAC aduce echilibru prin amestecul său extraordinar de carotenoizi, conținutul ridicat de vitamina C, care este în general absentă în *Spirulina*. Pentru speciile umane și alte specii, vitamina C este un element esențial pentru buna asimilare a altor nutrienți.

BAC este produsul care merită din plin eticheta "BIO". BAC este cultivat într-un mediu bogat în minerale provenite din izvoarele de apă vulcanică, caldă, cu o temperatură de 31-37°C, care se află la mai mult de două mii de metri adâncime, sub o peninsulă vulcanică, într-un mediu epuizat. Toate acestea explică de ce BAC are cel mai dens amestec de substanțe nutritive disponibile în prezent.

În componența BAC nu se utilizează alge sălbatice sau cultivate în lacuri, oceane și lagune artificiale. Pentru a asigura calitatea strictă și menținerea controlului deplin asupra mediului cultural, a fost aleasa calea cea mai sigură de cultivare a algelor, un sistem închis, și anume în bioreactoare, departe de orice poluare. Această inovație permite protejarea algelor de poluanți atmosferici, cum ar fi deșeurile, radioactivitatea, pești și păsări, mercur, și raze UV. Algele din BAC sunt cultivate fără utilizarea de îngrășăminte sintetice, pesticide, erbicide, antibiotice, hormoni de creștere și conservanți sau aditivi de orice fel.

Versiunea actuală a BAC a primit certificarea și NPN (Natural Product Number) de la Health Canada. Această certificare implică un proces îndelungat cu analize amănunțite ale ingredientelor și nutrienților, efectuate de către laboratoare independente, și obligă ca fiecare lot de produs finit utilizat în BAC să fie analizat și testat în conformitate cu cerințele Health Canada, echivalentul SUA al FDA, pentru bacterii, erbicide, pesticide, metale grele și alți contaminanți.

BAC nu conține nici o specie de alge toxice, cultura lor în bioreactoare prezintă avantajul unui mediu controlat și anume toți constituenții (apa, nutrienții, lumina, căldura și turbulențe), sunt supuși unor norme de supraveghere stricte. Acest mediu controlat este un alt motiv pentru care BAC este

unic pe piața algelor. Puritatea acestora depășesc cu mult orice altă combinație de alge sau o specie de algă luată separat, sunt mult mai hrănitoare și au un potențial mult mai mare de a trezi capacitatea naturală a celulelor pentru a se vindeca.

Produsul final BAC este 100% natural, organic, complet, echilibrat și sinergic, toate aceste proprietăți putând fi utilizate fără pericol, neavând contraindicații și nici componente artificiale sau toxice. Sensul cuvântului "concentrat" în bio-alge înseamnă că fiecare celulă de alge oferă 99% din potențialul său alimentar datorită tehnologiilor de cultivare și a mediului bogat și pur în care se găsesc nutrienții.

Oferind organismului și creierului un suport eficient, BAC ajută corpul în prevenirea și epuizarea celulară, implicat a problemelor de sănătate. BAC este extrem de eficient în hrănirea și energizarea celulelor creierului, inclusiv în axa hipotalamo-hipofizară, permițând astfel reglarea tuturor metabolismelor celulare, a funcțiilor glandelor și a organelor noastre, fortificării sistemului imun al organismului, etc. Culminarea nutriției celulare cerebrale este ceea ce face ca BAC, să fie cel mai eficient nutrient holistic.

BAC a fost apreciat cu Medalia de aur cu mențiune la Salonul Mondial de Cercetări și Invenții din Brussels EUREKA, 2001

Bibliografie

1. AWAKENING THE GENIUS WITHIN by R.Thomas/foreword by M.Kiriac
2. KIRIAC M. RUDIC V. INVENTION OF TECHNOLOGY FOR DEVELOPMENT OF ALGAE- Patent 1080/1-92 0880-3 Moscow, 1989
3. THE MAGIC IS BAC by R.Thomas/foreword by M.Kiriac
4. SPIRULINA NATURE'S SUPERFOOD by Kelly Morhgead and Bob Capelli with G.R.Cysewski
5. NATURAL ASTAXANTHIN by William Sears
6. NDN 234-0346-6494-2: Activation of the human immune system by Spirulina,
7. EFFECTS OF ADDITION OF BAC TO THE DIET OF DAIRY COWS, by Kiriac M./ Impact of BAC on the regulation of Hypothalamic-pituitary adrenal axis established for the BAC action on animals, leads to a healthy hormonal action including that of oxytocin's.
8. NDN 199-0032-8927-0: Physiological mechanism of growth-inhibition by concentrated potassium in Dunaliella Salina.



OPEN ACCESS

PARTICULARITĂȚILE RĂSPUNSULUI IMUN UMORAL ÎN INFECȚIA CU *MYCOPLASMA* LA COPII CU MALADII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR

PECULIARITIES OF HUMORAL IMMUNITY IN BRONHOPULMONARY DISEASES CAUSED BY *MYCOPLASMA* IN CHILDREN

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХО-ЛЁГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Liuba Neamțu, dr. șt. med., **Svetlana Șciuca**, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Pneumologie
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Rezumat

A fost studiat caracterul imunității la copii cu infecția micoplasmică (168 copii) și micoplasma-negativi (162 copii) asociată cu patologia bronhopulmonară. În urma aprecierii nivelului seric al imunoglobulinelor la copii cu infecția micoplasmică a fost demonstrată suprasolicitarea imunității umorale prin majorarea nivelului IgM la copiii cu infecția *M.hominis*, *M.pneumoniae*. În patologia bronhopulmonară la copii nivelul IgA nu depinde de factorul etiologic.

Cuvinte-cheie: infecția micoplasmică, patologia bronhopulmonară, copii.

Summary

The immune status was examined in children with bronhopulmonary diseases in association with Mycoplasma infection (168 children) and in children without this infection (162 children). Mycoplasma infection induces a more expressed humoral immune response in comparison with mycoplasma-negative group. In studied children level of IgA not depends of etiological agent.

Keywords: mycoplasma infection, bronhopulmonary disease, children's.

Резюме

Данное исследование было проведено с целью изучения гуморального иммунитета у детей с бронхолегочной патологией ассоциированной с микоплазменной инфекцией (168 детей) и в 162 случаев без данной инфекции. При микоплазменной инфекции, как при *M.hominis*, так и при *M.pneumoniae*, был повышен уровень иммуноглобулина М, в то же время на концентрацию иммуноглобулина А не оказывает влияние этиологический фактор.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, бронхолегочная патология, дети.

Introducere

Infecția micoplasmică poate induce o anergie imună tranzitorie în stadiul acut al infecției și lipsa creșterii titrului de anticorpi specifici [3]. Pentru eliminarea micoplasmei este necesară activarea compensatorie a imunității umorale. Veriga principală a patogeniei în afecțiunile pulmonare este dereglarea între imunitatea celulară și umorală, ceea ce determină o reacție inflamatorie imperfectă.

Dezvoltarea evolutivă a sistemului imun la copii, în relație cu perioadele de vârstă, traversează următoarele etape de maturare [8,10], care se caracterizează prin particularități ale reactivității imunologice și reacțiilor imune specifice la infecțiile cu germeni atipici:

- prima perioadă critică – perioada nou-născutului, care se caracterizează prin imunitatea pasivă (anticorpi materni);
- a două perioadă – vârsta de 3-6 luni – răspunsul imun

la infecție se dezvoltă prin sinteza anticorpilor IgM, dar nu se instalează o memorie imunologică. Sinteza anticorpilor materni diminuează pe parcursul primelor 6 luni, apare sinteza *de novo* a imunoglobulinelor [1,2,4];

- a treia perioadă – vârsta de 2-3 ani – începe sinteza IgG specifice, iar sinteza anticorpilor IgA rămâne ineficientă, fapt care determină un risc înalt de infecții recurente;

- a patra perioadă – vârstă de 6-7 ani – nivelul IgM și IgG corespunde proceselor de imun sinteză cu valori corespunzătoare nivelului imunoglobulinelor maturilor, dar nivelul seric al IgA rămâne scăzut; sinteza serică a IgE atinge valori maxime;

- a cincea perioadă critică – vârstă de 12-15 ani – perioada restructurării hormonale, care determină o reducere a producției nivelului seric al IgE; pe fondul stimulării hormonilor sexuali, caracteristice perioadei de adolescență, se inhibă lanțul celular

al imunității [2,8].

Luând în considerare prezența imaturității sistemului imun în diferite perioade de vârstă ale copilăriei, particularitățile infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* (poate fi prezentă atât intracelular, cât și extracelular) favorizează un dezechilibru al factorilor imunității celulare și umorale la copil [7,10,12,13,14].

Severitatea infecției cu *Mycoplasma* este în dependență de complexitatea diverselor mecanisme din partea factorului infecțios, ca virulența microorganismului (*M.pneumoniae*, *M.hominis*), dar și reacțiilor sistemului imun a macroorganismului către *Mycoplasma*, polarizarea răspunsului subpopulațiilor limfocitare Th1 în Th2, generarea proceselor alergice [6]. În același timp, *Mycoplasma* determină dereglarea integrității mucoasei bronhiilor, ce poate facilita penetrarea alergenelor în mucoasa bronhiilor [8].

Mycoplasma pneumoniae produce nu numai deteriorarea epiteliului bronhial și alveolar, dar și favorizează dezvoltarea reacțiilor imunomorfologice în țesutul pulmonilor. Activarea mecanismelor imune celulare este stimulată în momentul adsorbției micoplasmei pe suprafețele epiteliului cilindric bronșic și alveolar, dezvoltării reacției încrucișate a anticorpilor față de organele-țintă [6,13]. Există ipoteza că pacienții cu imunodeficiențe umorale devin purtători ai *M.pneumoniae* sau au predispoziție la episoade repetate de pneumonii cu *M.pneumoniae*. Cele expuse anterior indică faptul că imunitatea umorală are un rol protectiv contra infecției cu *Mycoplasma* [5].

Scopul studiului a constituit evaluarea nivelului seric al imunoglobulinelor A, M, G la copiii cu patologie bronhopulmonară de etiologie micoplasmică.

Material și metode

Nivelul seric al IgA, IgM, IgG la copiii din studiu a fost apreciat prin metoda imunoenzimatică („ИФА – БЕСТ”, Rusia) cu utilizarea metodei ELISA tip „sandwich”. Lotul de studiu a inclus 162 copii cu infecție bronhopulmonară de etiologie micoplasmică, lotul martor – 168 copii cu infecții respiratorii non-*Mycoplasma*.

Rezultate și discuții

Nivelul seric al IgA în grupul copiilor cu infecție micoplasmică a constituit $0,75 \pm 0,04$ g/l, ceea ce nu diferă de valoarea medie a IgA la copiii micoplasma-negativi $0,74 \pm 0,03$ g/l ($P > 0,05$). După repartizarea copiilor în categoriile de vârstă – la copiii până la 1 an nivelul seric al IgA în infecția *M.pneumoniae* constituie $0,67 \pm 0,1$ g/l, la copiii afectați de infecția *M.hominis* $0,67 \pm 0,1$ g/l ($P > 0,05$) și la copiii cu patologie bronhopulmonară *Mycoplasma*-negativă ($0,68 \pm 0,05$ g/l), valorile serice nu diferă între grupe ($P > 0,05$).

La copiii cu vârsta cuprinsă de la 1 an până la 3 ani nivelul seric al IgA în cadrul infecției micoplasmice, atât provocată de *M.pneumoniae* ($0,76 \pm 0,09$ g/l, $P < 0,05$), cât și de *M.hominis* ($0,83 \pm 0,13$ g/l, $P < 0,05$) este mai mare în comparație cu nivelul seric la copiii fără infecția micoplasmică – $0,67 \pm 0,06$ g/l.

Reacția inflamatorie de tip IgA este redusă în ambele loturi de copii preșcolari cu infecția micoplasmică, atât *M.pneumoniae*, cât și *M.hominis* – $0,78 \pm 0,09$ g/l și $0,73 \pm 0,09$ g/l ($P > 0,05$) respectiv, iar la copiii din lotul de control nivelul IgA a constituit $0,85 \pm 0,07$ g/l ($P > 0,05$) care este majorat în comparație cu valorile IgA în lotul de studiu (figura 1).

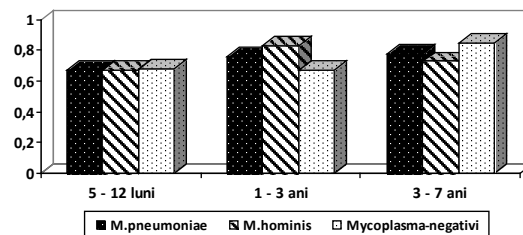


Fig. 1. Nivelul IgA la copiii cu afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică

În rezultatul analizei am obținut că valorile medii ale IgM la copiii din lotul de studiu au constituit $1,65 \pm 0,07$ g/l și sunt majorate în comparație cu copiii micoplasma-negativi – $1,47 \pm 0,07$ g/l ($P < 0,05$). În grupul *M.hominis*, în toate grupele de vârstă: până la 1 an (I grup), până la 3 ani (II grup) și la copiii de vârstă preșcolară (III grup), valorile IgM au fost majorate în comparație cu copiii micoplasma-negativi: I grup – $1,89 \pm 0,37$ g/l versus $1,36 \pm 0,08$ g/l la copiii cu afectare bronhopulmonară de altă etiologie ($P < 0,05$), II grup – $1,7 \pm 0,13$ g/l versus $1,62 \pm 0,15$ g/l ($P > 0,05$), III grup – $1,69 \pm 0,24$ g/l versus $1,35 \pm 0,1$ g/l ($P < 0,05$), dar la pacienți cu vârsta până la 1 an și până la 3 ani cu infecția *M.pneumoniae*, nivelul seric al IgM este scăzut, comparativ cu grupele *M.hominis* și grupul micoplasma-negativ: $1,39 \pm 0,13$ g/l și $1,49 \pm 0,15$ g/l ($P > 0,05$), respectiv, și este majorat semnificativ cu valorile medii în grupul copiilor preșcolari – $1,84 \pm 0,17$ g/l, ($P < 0,05$) (figura 2).

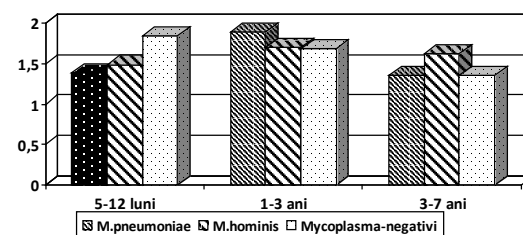


Fig. 2. Nivelul seric al IgM la copiii cu afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică.

Infecția micoplasmică pulmonară produce suprasolicitare a imunității umorale, exprimată prin hiperproducția IgM, care prezintă o sinteză importantă în infecția cu *M.hominis* la copiii de vârstă sugară, și copiii mici, iar la copiii de vârstă preșcolară, în infecția respiratorie de etiologie *M.pneumoniae*, rezultatele studiului nostru corespund datelor prezentate în studiul efectuat de savanții din Polonia (Stelmach I.), Japonia [7].

Reacțiile imune mediate de IgG în grupul micoplasma-positiv constituie $9,13 \pm 0,3$ g/l, iar în grupul copiilor micoplasma-negativi se determină insuficiența sintezei IgG și constituie $8,59 \pm 0,3$ g/l. În grupuri particulare – 5 luni-1 an – acest tablou se menține: $10,84 \pm 0,85$ g/l (*M.hominis*) și $9,83 \pm 0,62$ g/l (*M.pneumoniae*) și numai $9,26 \pm 0,87$ g/l (micoplasma-negativi) ($P > 0,05$), iar la copii cu vârsta 1-3 ani sinteza nivelului IgG în infecția *M.pneumoniae* este insuficientă și constituie $8,44 \pm 0,59$ g/l, dar nivelul seric se menține majorat în infecția *M.hominis* – $9,42 \pm 0,65$ g/l și la copiii micoplasma-negativi nivelul seric al IgG a fost $8,83 \pm 0,5$ g/l ($P < 0,05$). La copiii de vârstă preșcolară se determină nivelul majorat al IgG în infecția *M.pneumoniae* $9,05 \pm 0,78$ g/l, la copii micoplasma-negativi – $9,26 \pm 0,87$ g/l și o reacție IgG-mediată inertă la copii cu infecția *M.hominis* – $8,05 \pm 0,85$ g/l ($P < 0,05$) (figura 3).

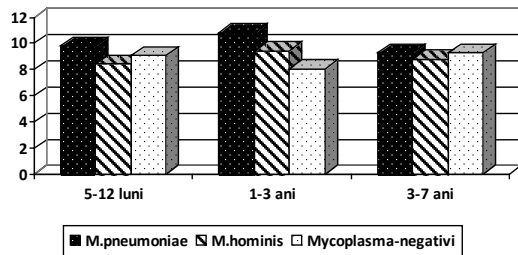


Fig. 3. Nivelul seric al IgG la copiii cu afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică.

Concluzie

Infecția micoplasmică pulmonară produce suprasolicitare a imunității umorale, exprimată prin hiperproducția IgM, care prezintă o sinteză importantă în infecția cu *M.hominis* la copiii de vârstă sugară, și copiii mici, iar la copiii de vârstă preșcolară în infecția respiratorie de etiologie *M.pneumoniae*. Reacțiile imune mediate de IgG în grupul micoplasma-pozitiv sunt eficiente, iar producția serică a IgA în cadrul maladiilor bronhopulmonare este mai inertă și nu depinde de factorul etiologic.

Bibliografie

- ANDRIEȘ L., CERNEȚCHI O., BARBA D., STRATAN V. Imunologie clinică. În: Compendiu, Firma Editorial-Poligrafică "Tipografia Centrală", Chișinău, 2014, p.52-61, p.95, p.119-122.
- ȘCIUCA S. Esențialul în imunologia copilului. "Tipografia Centrală". Chișinău 2009, p.48-92, p.108-112.
- CAREY MICHELLE A. et al. It's all about sex: male – female differences in lung development and disease. In: Trends Endocrinol Metab. 2007, 18(8): p.308–313
- H'ARTEL C., ADAM N., STRUNK T., et al. Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. In: Clinical and Experimental Immunology, 2005, vol. 142, no. 3, pp. 446–453.
- RAZIN SHMUEL, DAVID YOGEV, YEHUDITH NAOT. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. In: Microbiology and Molecular Miology 1998; 62(4): p.1094–1156.
- SARAYA TAKAESHI, KURAI DAISUKE et al. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implications. Review article. In: Frontiers in microbiology 2014 ; 5(8): p.1 – 18.
- SHIMIZU T., H. MOCHIZUKI, M. KATO, Immunoglobulin levels, number of eosinophils in the peripheral blood and bronchial hypersensitivity in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. In: Arerugi 1991, 40: p.21-27.
- YOUN Y-S., LEE K-I., HWANG J-Y., Difference of clinical features in child-hood Mycoplasma pneumoniae pneumonia. BMC Pediatrics 2010; 10(48):1-7
- БЕЛЯЕВА Л.М., МИКУЛЬЧИК Н.В. Возрастные особенности иммунитета у детей и место индукторов интерферонов в педиатрической практике, Минск 2013, стр.9-14.
- ИГУМНОВ А.В., Клинико-иммунологическая характеристика микоплазменной и хламидийной пневмоний и оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином. Автореф. Кандидата мед.наук, Москва, 2004, стр.140.
- КАРАУЛОВ АВ., Клиническая иммунология. Москва, Медицинское информационное агентство 1999, 604 с. (ISBN 5-89481-045-0).
- МУСАЛИМОВА Г.Г., САПЕРОВ В.Н., КАРЗАКОВА Л.М. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином), Методические рекомендации. Чебоксары, 2003. 52 с.
- МЕРКУЛОВА В. Интерлейкин-4 и интерферон γ у детей с бронхиальной астмой, инфицированных *M.pneumoniae*, *M.hominis* и микроорганизмами семейства Chlamidiaceae. Автореф. кандидата мед.наук, Москва, 2005, стр.104.
- САВЕНКОВА М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра Педиатрия. В: Приложение к журналу Consilium medicum, 2005. 7(1), стр. 5-15.



PARTICULARITĂȚI ALE IMUNITĂȚII PREMATURULUI

PARTICULARITIES OF THE IMMUNITY OF THE PREMATURE BABY

Bratu Elena¹, medic rezident, **Rotaru-Cojocari Diana**¹, medic rezident, **Cotoman Aliona**^{1,2}, pediatru pneumolog, doctorand, **Pînzari Ludmila**², medic neonatolog, șef secție prematuri, **Selevestru Rodica**¹, dr. med., asist. univ., **Svetlana Șciuca**^{1,2}, dr. hab. med., prof. univ.

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Rezumat

Acțiunea factorilor nocivi din timpul sarcinii cresc riscul nașterii premature. Indicele morbidității și mortalității la prematuri este mai înalt comparativ cu nou-născuții la termen.

Sistemul imunitar la prematuri este slab dezvoltat, astfel, prematurul este ușor expus la infecții generalizate. Imunodeficiența la ei este mai frecvent secundară, indusă de maladiile suportate și/sau de metodele de tratament folosite. În cadrul evaluării de laborator, la prematuri a fost evidențiată deficiența imună umorală din conținutul imunoglobulinelor A, M, G. Aceste modificări sunt în strânsă corelație cu predispunerea prematurului la diferite tipuri de infecții

Cuvinte cheie: copil prematur, sistemul imun, imunodeficiență

Summary

Preterm birth occurs under the influence of various factors during intrauterine life. These premature newborns have an increased risk of morbidity and mortality compared to those born on time.

The premature immune system is poorly developed, so the newborn is easily exposed to generalized infections. Immunodeficiency in them is more frequently secondary to the prematurely-mediated diseases and/or the used treatment methods. An analysis of a clinical case, with bibliographic sources from the literature, is presented. In the laboratory evaluation the immune deficiency of immunoglobulin A, M, G was highlighted. These changes are taken into account together with the risks of the different types of infections that the prematurity carries.

Key words: premature child, immune system, immunodeficiency

Introducere

În Republica Moldova în anul 2010 au fost înregistrați 44100 de nou-născuți vii, din care 11,93% (la 100 de nou-născuți vii) au fost născuți prematur. La nivel mondial, peste 1 milion de copii decedează anual din cauza complicațiilor ce țin de nașterea prematură. Se disting nașteri premature: foarte precoce (sub 28 săptămâni gestaționale complete), precoce (28-32 săptămâni gestaționale complete) și tardive (33-37 săptămâni gestaționale complete) [8].

Copiii nou-născuți prematuri au un risc crescut de morbiditate și mortalitate, comparativ cu cei născuți la termen, astfel nașterea prematură, chiar și la vârste gestaționale mai mari, rămâne o complicație obstetricală cu importante implicații perinatale [9]. În cazul nașterii premature precoce și foarte precoce, nou-născuții prezintă grade ridicate de fragilitate și vulnerabilitate din cauza procesului incomplet de maturare a diferitelor sisteme. Afecțiunile pulmonare la prematuri se întâlnesc în proporție de 95% din cazuri [11].

Este cunoscut faptul că copilul moștenește imunitatea mamei (IgG) care îl va proteja pe acesta până la vârsta de 6-9 luni, când sistemul propriu de imunitate va fi mai bine dezvoltat, la prematuri imunodeficiența este indusă și de faptul că IgG de la mamă trec la făt maximal în ultimul trimestru de sarcină (28-42 s.g.) [10].

Sistemul imunitar la prematur înregistrează diferite dereglări de dezvoltare care pot rămâne asimptomatice sau pot

avea manifestări clinice de la ușoare la fatale. Aceste deficiențe de dezvoltare pot afecta principalele verigi ale sistemului imun, T și B limfocitele, fagocitele, celulele NK, precum și sistemul complimentului, imunoglobulinele, citokinele. Imunodeficiența la prematuri este mai frecvent secundară, fiind indusă de maladiile suportate de prematur și/sau metodele de tratament folosite, fiind mult influențată și de factorii nocivi din mediul ambiant [4].

Statutul imun la copiii născuți la termen este determinat în mare măsură de reacțiile imune înnăscute, care, de asemenea, în perioada neonatală, la sugar sunt imature [6].

Succesul serviciului obstetrical și neonatal au permis reducerea profundă a mortalității perinatale în ultimii ani. Creșterea ratei de supraviețuire a sugarilor prematuri determină un număr tot mai mare de copii cu afecțiuni cronice și invaliditate pe termen lung. Consecințele pentru dezvoltarea imunității și funcția de naștere prematură sunt în mare parte necunoscute.

Rezultate și discuții

În secția de prematuri a IMSP Institutul Mamei și Copilului continuă intervenții de monitorizare a termocontrolului, suportul nutrițional, alimentația naturală, suportul respirator și îngrijirile legate de tratamentul și profilaxia infecțiilor la copilul de sex feminin, născută la 17.08.2017, termenul de gestație la naștere - 29 săptămâni de gestație (s.g.). Copilul este de la a V-a

sarcină (I, II sarcină – copii sănătoși, apoi III, IV sarcină – avort medicamentos la 3 s.g.). Sarcina curentă a decurs patologic cu gestoza, evoluție severă de la 6 s.g., cu tratament staționar pentru menținerea sarcinii, hematom retroplacentar, risc de avort spontan, placenta *praevia*, pierdere ponderală. Mama este la evidență cu infecții nefrouinare repetate, tratate cu suplimente alimentare. A fost născută cu greutate foarte mică la naștere (GFMN) – 1400 gr., talia – 30 cm și perimetrul cranian – 29 cm. Scorul Apgar la 1 minut și după 5 minute după naștere de 5/6 puncte.

Tegumentele pale-subicterice, subțiri, mucoase curate, turgorul păstrat; forma craniului normocefalică, suturile craniene suprapuse. Hipotonus muscular, activitate motorie scăzută, poziția în pătuc semiflexie; reflexe fiziologice: Babkin pozitiv, Robinson, Moro, Bauer, apărare, sprijin, mers automat, apucare, sugere, glutiție – slab pozitive, hiperestezie – negativ. FR – 55/min, SpO₂ – 68-70% (după O₂ terapie – 89-91%). Auscultativ pulmonar – murmur atenuat, raluri crepitante, stridor. FCC – 142, TA – 90/49 mmHg, zgomote cardiace sonore, ritmice, sufluri prezente.

Analiza generală a sângelui: Hb – 132 g/l, er – 4,1x10¹²/l, Ht – 0,36%, tr – 240x10¹²/l, leucocite – 28,0x10⁹/l, nesegm. – 22%, eoz – 2%, limf – 22%, M – 13%. Analiza biochimică: glucoza – 5,3 mmol/l, proteina generală – 48 g/l, ureea – 8 UI/l, bilirubina totală – 180 μmol/l, PCR – neg, Na – 131 mmol/l, K – 5,3 mmol/l, Ca – 2,2 mmol/l.

Inflamația intrauterină este asociată cu un risc crescut de septicemie cu debut precoce și are probabil consecințe adverse pe termen lung asupra sistemului imunitar. Intervențiile medicale necesare au un impact suplimentar asupra dezvoltării și funcției imunitare [4].

Măsurile de inițiere a resuscitării nou-născutului au fost în volum deplin, s-au administrat 2 doze de surfactant intratraheal. Copilul a fost plasat la presiune continuu pozitivă în căile aeriene (CPAP). Agravarea stării generale cu SaO₂ egală cu 65-70%, creșterea acidozei respiratorii au contribuit la inițierea ventilării artificiale pulmonare (VAP) cu regim de hiperventilare. Ulterior copilul este menținut la CPAP timp îndelungat, conform indicațiilor medicale, condiționate de afectarea bronhopulmonară severă cu sindrom detres respirator, sepsis neonatal.

Răspunsul imun înăscut al sugarilor prematuri este redus în capacitatea sa de a răspunde în mod adecvat la infecții din cauza deficiențelor în proteină și răspunsurile celulare la infecție. Producția limitată de imunoglobuline serice de către făt, astfel încât trebuie să se bazeze pe aprovizionarea maternă [10]. Copilul nu a primit alimentație naturală, este alimentat artificial cu formulă de lapte adaptată hidrolizată.

Anticorpii-IgG specifici sunt transferați prin placentă din circulația maternă în cantități mari după 32 de săptămâni de gestație. Transferul crește odată cu vârsta fetală; astfel încât sugarii prematuri au niveluri scăzute de IgG matern care circulă. Nivelurile scăzute de IgG determină o lipsă de opsonizare, ceea ce duce la deficiențe în fagocitoză [10].

Testele imunității umorale la copilul dat prezintă valori reduse: IgA – 0,3 mg/ml, IgM – 0,2 mg/ml, IgG – 2,2 mg/ml, IgE – 35,8 ME/ml.

IgM și IgE la prematurii cu hipoplazie de timus au un nivel redus care clinic se manifestă prin infecții recurente. Concentrația IgA cu nivel scăzut la prematuri este datorată dezvoltării insuficiente a sistemului respirator și a tractului

gastrointestinal [10]. Sistemul imunitar la prematuri este slab dezvoltat și astfel nou-născutul este ușor expus la infecții care pot avea urmări grave, iar la cei sever prematuri (născuți până la 32 s.g.), în marea majoritate a cazurilor apare necesitatea administrării antibioticelor (însă rolul medicamentelor este unul minor în lipsa sistemului imunitar), spre deosebire de nou-născutul la termen, la care germeii infecțioși sunt mențiți să fortifice sistemul imunitar [1].

Prematurul este un copil născut cu deficit imunitar, imaturitatea mecanismelor imunității (imunitatea activă și pasivă) explică rezistența insuficientă a prematurilor la diferite infecții, incidența infecțiilor la acești copii, conform OMS, este de până la 24%, iar jumătate dintre ei pot deceda [5].

Cercetările în domeniu remarcă faptul că imunitatea deficitară a prematurului este, de obicei, tranzitorie și în 75% din cazuri în jurul vârstei de 2 ani un copil născut prematur are un sistem imunitar similar cu cel al copiilor născuți la termen [7]. Imunitatea la prematuri are un ritm încetinit de maturizare, acest lucru, fiind condiționat de nivelul mai mic al hormonului de stres, comparativ cu nivelul acestuia la nou-născutul la termen [2].

Predispunerea mare a prematurului la infecții este datorată imaturității atât a factorilor de barieră (pielea prematurului este slab dezvoltată, având o suprafață mare raportată la greutate, și este asemănătoare cu o plagă deschisă, iar absența glandelor sebacee, a căror secreție este bogată în acizi grași cu o puternică acțiune antibacteriană, agravează și mai mult situația, secreția lacrimală este insuficientă, astfel ochii devin și ei o poartă de infecție, mucoasa bucală și cea digestivă este imatură, plăcile Payer sunt slab dezvoltate), cât și a celulelor specializate (T și B limfocite) și țesutului limfoid. Acest lucru induce nemijlocit afectarea celulelor imunocompetente și dereglează proliferarea, diferențierea și îndeplinirea corectă a funcțiilor acestora [7].

Cele mai frecvente imunodeficiențe ale prematurului sunt în strânsă legătură cu infecțiile recidivante, trenante și severe, fie de etiologie bacteriană, virală sau fungică [1].

La termenul de 26 de s.g. intrauterin, la USG a fost suspectată o imunodeficiență primară prin hipoplazia timusului la copilul prezentat.

Timusul, organ al imunopoezei, începe să se dezvolte în a 6-a săptămână de viață intrauterină, cu proliferarea înaltă celulară (T-limfocitele) în timus la 30 s.g.. Din totalitatea celulelor sintetizate în timus, doar 2-5% părăsesc organul în stare matură. Totodată, la un prematur născut după 30 s.g., cu o dezvoltare normală a timusului, numărul total de limfocite T sunt în normă sau aproape de valori normale [3].

Atunci, însă, când intervine o hipoplazie de timus, are loc o dezvoltare anormală a T limfocitelor, cu o imposibilitate de a rezista la infecții și microbi patogeni, instalându-se un deficit imun dominat. Este scăzut numărul total de T limfocite și au de suferit funcțiile T-dependente ale sistemului imunitar, iar limfocitele B, celulele plasmatică și nivelul de imunoglobuline pot fi aproape de valori normale, dar cu capacitatea de răspuns umoral dereglată, deoarece lipsește aportul T-helperilor [3].

Concluzie

Copilul prezentat suportă impactul factorilor nocivi, care condiționează nașterea prematură cu multiple morbidități infecțioase severe, pe fundal de imaturitate a sistemului imunitar, demonstrată prin reducerea tuturor indicilor de imunitate umorală, nivelului imunoglobulinelor clasa A, G și M.

Bibliografie

1. Bonhoeffer J, C-A Siegrist, and P T Heath. Immunisation of premature infants. Arch Dis Child. 2006 Nov; 91(11): 929–935
2. Bucala R. MIF re-discovered: pituitary hormone and glucocorticoid-induced regulator of cytokine production // Cytokine & Growth Factor, 1996,v.7, P. 19-24
3. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity // Trends Immunol. -2014;35:299–310
4. Jacqueline M. Melville, Timothy J. M. Moss. The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci. 2013; 7: 79
5. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. Lancet. 2013 Aug 3;382(9890):417-425
6. Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns. Clin. Immunol. 2006. 118, 137–144
7. Pertseva VA, et al. Features of humoral immunity of preterm new-borns depending on the features of neonatal period // Russian Med, J. – 2011. - №31. – p.1990-1994
8. Stratulat Petru, Rotaru Dorina, Anisei Angela. Protocolului clinic național (PCN 218). Nutriția și alimentația enterală a prematurului. Chișinău 2014. p.45
9. Tomashek K.M., Shapiro-Mendoza C.K., Davidoff M.J., et al. Differences in mortality between late-reterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002 J Pediatr 151:450, 2007
10. van den Berg J. P., Westerbeek E. A. M., van der Klis F. R. M., Berbers G. A. M., van Elburg R. M. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. Early Hum. Dev. 87, 67–72
11. Vohr B.R., Allen M., Extreme Prematurity-the continuing dilemma. N engl J Med. 2005. 352:71



MALADIA RESPIRATORIE A PREMATURULUI

THE RESPIRATORY MALADIA OF THE PREMATURE CHILD

Aliona Cotoman^{1,2}, medic pneumolog, doctorand

¹ *Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Rezumat

Prezentăm un caz de displazie bronhopulmonară la un copil născut prematur la termenul de 27 săptămâni de gestație cu masa de 1110gr., talia 38 cm (Imaturitate extremă – 10 puncte după scorul Ballard), scorul Apgar 6/7. Externat peste 2 luni după naștere cu masa de 2600g. Suportă pneumonie congenitală complicată cu sindrom de detresă respiratorie, fiind administrată o doză de surfactant 100 mg/kg (120g) postnatal. În perioada postnatală cu SaO₂ 60% copilul este aplicat la CPAP cu FiO₂ 30% și flux 7 l/min. La tomografia computerizată a cutiei toracice se constată modificări caracteristice displaziei bronhopulmonare. A fost inițiată terapia cu corticosteroizi inhalatori cu o evoluție favorabilă în dinamică, reducerea puseelor de infecțiozitate respiratorie, ameliorare imagistică pulmonară.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, copil prematur, CPAP

Summary

We present a case of bronchopulmonary dysplasia in a child born prematurely, at 27 weeks of gestation, with a mass of 1110gr., waist of 38 cm (Extreme immaturity – 10 points after Ballard score), Apgar score 6/7. Released at 2 months after birth with a mass of 2600g. Supports congenital pneumonia complicated with respiratory distress syndrome (RDS), being administered a dose of surfactant 100 mg/kg (120g) postnatal. In the postnatal period with SaO₂ 60%, the child is applied to CPAP with FiO₂ 30% and flow 7 l/min. The pulmonary CT shows characteristic changes in bronchopulmonary dysplasia. There was initiated inhaled corticosteroid therapy with a favorable evolution in dynamics, reduction of respiratory infectivity, pulmonary imaging improvement.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, preterm infant, CPAP.

Introducere

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o formă de boli pulmonare cronice care afectează nou-născuții (cea mai mare parte prematurii) aflați la terapie cu oxigen. Majoritatea copiilor cu boală pulmonară cronică supraviețuiesc, și mulți dintre ei deșășesc boala, dar unii pot avea dificultăți de respirație pe termen lung [2].

Displazia bronhopulmonară (DBP) – afecțiune cronică pulmonară, poli etiologică, dezvoltată la copiii prematuri cu imaturitate morfofuncțională a pulmonilor, supuși oxigenoterapiei, care se manifestă prin afectare pulmonară cu dezvoltarea emfizemului, fibrozei, sindromului bronhoobstructiv, asociate cu diferite modificări radiologice în primele luni [4].

Factorul de risc, care singur sau în asocieri pot duce la apariția DBP la copii, este *nașterea prematură*. DBP apare cel mai frecvent la copiii născuți înainte de vârsta gestațională de 32 săptămâni și care au greutate mai mică de 998g (2,2 lb). Plămânii nou-născutului prematur nu sunt complet dezvoltați. Insuficiența în dezvoltare a fătului este determinată de infecții, expansiunea și umplerea cu lichid a plămânilor. Riscul de a dezvolta DBP este *lezarea plămânilor prin respirație artificială și concentrații ridicate de oxigen*, care însoțesc utilizarea sistemelor de respirație artificială. Mulți prematuri au nevoie de acest gen de tratament, mai ales cei care dezvoltă sindromul de detresă respiratorie (insuficiența respiratorie acută care determină o concentrație scăzută de oxigen în sânge) [1].

Cu influențe nefavorabile în realizarea bolii pulmonare

cronice, DBP, la copii, sunt *defectele cardiace congenitale* (persistența canalului arterial, duct arterial persistent), *anomaliile dobândite* care influențează dezvoltarea plămânului, *aspirație de lichid amniotic, aspirația de meconiu*. Aspirația în plămâni pe parcursul expulziei poate cauza inflamarea plămânului ceea ce deteriorează țesutul pulmonar și conduce la apariția bolii pulmonare cronice. Prematurii fac mai frecvent infecții respiratorii, mai ales cu virusul sincițial respirator (virus responsabil de infecții respiratorii, în special în cadrul colectivităților de copii mici, cu o frecvență mai mare iarna și primăvara) [3, 5].

Nou-născuții care nu sunt capabili să-și sustragă nutrienții necesari din alimentație, îndeosebi vitamina A, cu atât mai probabil vor face boala pulmonară cronică. Diferite condiții (*întârzierea creșterii intrauterine*) pot afecta creșterea fătului în timpul sarcinii și poate, de asemenea, duce la travaliul prematur. Plămânii relativ slab dezvoltați, *sexul masculin* (particularități anatomice de dezvoltare – căile respiratorii au diametrul mai îngust) sunt mai susceptibili de a dezvolta boala pulmonară cronică. *Condițiile materne:* fumatul sau utilizarea de droguri ilicite, malnutriție maternă și infecții la mamă în timpul sarcinii poate afecta creșterea normală a fătului și poate duce la travaliul prematur, dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie, și în cele din urmă la DBP [3].

Pentru copiii născuți la termen, DBP reprezintă o condiție rezultată din cauza leziunii mecanice produse de ventilația artificială (CPAP) și concentrații înalte ale fracției de oxigen inspirat (FiO₂>30%), pe termen mai mare de 24-36 ore.

Severitatea DBP este definită de cantitatea de oxigen ce o necesită copilul la momentul nașterii, precum și durata de utilizare a oxigenului suplimentar sau de ventilația mecanică.

Din cauza numărului redus de alveole funcționale, copilul afectat are nevoie de a respira mai frecvent și mai greu decât copiii sănătoși. Acest lucru poate încetini creșterea timpurie [6].

Cazul clinic al unui copilul B., 1 an și 2 luni, cu acuze la momentul vizitei: periodic tuse uscată, în timpul zilei, cu debut brusc și ameliorare spontană, respirație frecventă, superficială, retracție intercostală și subcostală, paliditatea tegumentelor, cianoză.

Copil născut de la sarcina a IV-a, nașterea a III-a (I sarcina-copil decedat la 7 luni cu malformație congenitală – buza de iepure; a II-a sarcină – avort medical; a III-a sarcină – fetiță sănătoasă). Evoluția sarcinii cu toxicoză în I trimestru de sarcină (greață, vomă, edeme, hipertensiune arterială 150/90 mmHg). Antecedente morbide ale mamei în timpul sarcinii: iminență de avort spontan la 14 SG, la 17 SG și 25 SG cu tratament în staționar, anemie fierodeficientă gr. I (Hb – 105 g/l) cu administrarea preparatelor de fier, acid folic.

Nașterea prematură, 27 s.g., naștere pe cale naturală, în prezentație craniană. Perioadele nașterii au evoluat fără particularități. Perioada neonatală: masa 1110g (imaturitate extrema – 10 puncte după scorul Ballard), lungimea corpului 38 cm, perimetrul cranian 26 cm, perimetrul toracic 26 cm, circumferința abdominală 25 cm; scorul Apgar 6/7, icter neonatal (bilirubina 130 mmol/l). Externat din maternitate peste 2 luni, masa la externare 2600g. Alimentat prin sonda nazo-gastrică mixt: pieptul mamei și formulă de lapte adaptată, alimentat la sân până la 6 luni. Diversificarea alimentației a început de la 8 luni. Vaccinoprofilaxia în maternitate cu vaccinul HepB-0 și vaccinul BCG₁. Dezvoltarea fizică a copilului submedie, ce nu corespunde mediei pentru vîrstă, dezvoltarea neuro-psiomotorie cu retard motor și verbal.

În perioada neonatală suportă sindrom de detresă respiratorie pe fondal de pneumonie congenitală, apneea prematurului, anemia prematurului, icterul prematurului. La 1 min de viață, luând în considerație semnele de detresă respiratorie, Siverman 4 puncte, s-a administrat o doză de surfactant 100 mg/kg (120g). În minutul 2 de viață se atestă detresa respiratorie, raluri pulmonare crepitante, hipotonus muscular, acrocianoză, SaO₂ 60%, copilul aplicat la CPAP cu FiO₂ 30% și flux 7 l/min. Copilul a fost stabilizat în sala de naștere timp de 15 min și transferat în secția ATI în condiții de incubator cu suport respirator NCPAP – FiO₂ 25%, SaO₂ 91%, FCC 150', FR 52/min.

Antecedentele heredo-colaterale (biologică) – tata 28 ani, mama 36 ani fără prezența patologiilor acute sau cronice, factori nocivi absenți.

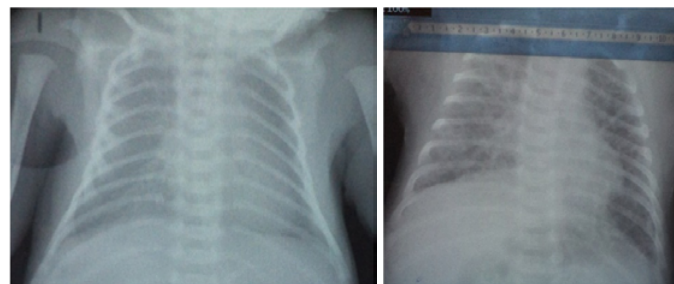
Starea generală a copilului este de gravitate medie, condiționată de modificările morfofuncționale în sistemul respirator și prezența insuficienței respiratorii gr. I. Somnul liniștit, adoarme repede, rareori treziri nocturne, doarme noaptea circa 9-10 ore. Pofta de mâncare păstrată, cere singur mâncare când îi este foame, devenind plângăcios și manâncă cu înghițituri bune, nu se grăbește, nu prezintă aerofagii sau eructații postalimentare.

Dezvoltarea fizică actuală submedie, patologică, masa 4300g (percentila 0-3), deficit ponderal grad 3. IP 0,79. Fontanela anterioară 3x3 cm, cu marginile moi; limfadenită axilară pe stînga. Temperatura 36,6°C, FR 55/min, FCC 115/min, SaO₂

96%, TA 92/47 mmHg.

Hipotonie musculară slabă, nu se ține singur pe picioare, fontanela anterioară 1,5x1,5 cm, tiraj intercostal, zgomotele cardiace ritmice, suflu sistolic la apex. În analiza generală a sîngelui se constată concentrația hemoglobinei redusă 104-115 g/l, trombocitele cu valori normale 280-320 x 10⁹/l, leucocitoză 9,5-12 x 10⁹/l pe fondal de frecvente agravări a stării generale a copilului. Analiza biochimică a sîngelui cu hipoproteinemie 52,6-58 g/l, Fe 12 mcmmol/l și fără alte modificări patologice conform testelor efectuate. Este apreciată starea imunității umorale cu determinarea unei concentrații foarte reduse a imunoglobulinelor IgA serice egale cu 0,02g/l pentru normativele de vîrstă 0,3-1,2 g/l, IgG – 1,22 g/l (3,1-13,8 g/l) și IgM – 0,6 (0,5-2,2 g/l).

USG pulmonară la 3 luni cu nivel de lichid liber în cavitatea pleurală: 14 x 6 ml pe dreapta; 10 x 4 ml pe stînga. La verificare control – lichid liber în cavitatea pleurală nu se vizualizează. Radiografia cutiei toracice (figura 1) la etape evolutive: plămâni ușor hiperinflați, desen pulmonar intensificat, deformat difuz bilateral, hiliile asimetrice, omogenizați, în S₁ pe dreapta – infiltrație pneumonică, cu hiperinflație compensatorie în S₃, sinusurile cardiofrenice rotunjite, libere, sindrom bronhoobstructiv, pneumonie segmentară pe dreapta (S₁), semne sugestive pentru displazie bronhopulmonară.



*Pneumonie congenitală
Sinusurile pleurale libere*

*Plămâni hiperinflați
Pneumatizarea neuniformă*



Pneumonie segmentară pe dreapta în segmentul S1

Fig. 1. R-grafia cutiei toracice în dinamică la 1 zi, 1,5 luni, 3 luni fără dinamic pozitiv

La tomografia computerizată pulmonară (figura 2), 1 lună, arii infiltrativ atelectatice S₁, S₂ pe dreapta cu distorsiunea arhitectonicii parenchimului pulmonar, marcată prin atenuarea mozaică (arii hipo- și hiperatenuate) în ambele câmpuri pulmonare difuz bilateral (*air trapping*), multiple bule emfizematoase panlobulare, distribuite în regiunea superioară. Multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele apicale și bazele bilateral (opacități triunghiulare și liniare subpleurale) și hiperinflație moderată a câmpurilor pulmonare bilateral.

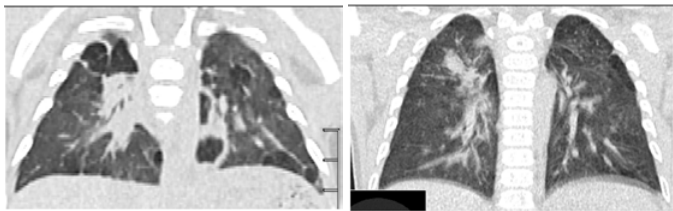


Fig. 2. Computer tomografia pulmonară la copil în dinamică la 4 luni și 1 an

La CT pulmonară repetată (figura 2) la vârsta de 1 an – dinamic pozitiv, dar cu atenuarea mozaică (arii hipo- și hiperatenuate) diseminată în ambele câmpuri pulmonare difuz bilateral, multiple bule emfizematoase, distribuite difuz bilateral, multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele apicale și bazele bilateral (opacități triunghiulare și liniare subleurale), hiperinflație moderată a cimpurilor pulmonare bilateral.

Copilul a fost consultat de ftziopneumolog cu recomandări de a supraveghea reacția postvaccinală BCG.

Diagnosticul clinic: Displazie bronhopulmonară.

Pneumonie comunitară segmentară $S_1 - S_2$ pe dreapta, cu component atelectatic. Pleurezie serofibrinoasă bilateral. Limfadenită axilară pe stânga. Malnutriție grad I. Encefalopatie perinatală hipoxico-ischemică. Leziune anoxică cerebrală. Funcție motorie deprimată. Tetrapareză spastică.

Copilului i se administrează în episoadele infecțioase tratament repetat antibacterian în staționar și la domiciliu pe perioada supravegheii, tratament cu corticosteroizi inhalator cu beneficii clinice. Un regim de izolare a copilului de riscuri infecțioase favorizează profilaxia infecțiilor respiratorii repetate.

Concluzii

Copilul prematur cu DBP necesită îngrijire interdisciplinară pentru a răspunde necesităților complexe bronhopulmonare, neurologice, nutriționale și de dezvoltare.

Creșterea supraviețuirii copiilor extrem de prematur, aproape jumătate dintre aceștia fiind diagnosticați cu DBP, sunt importante cercetări de evidențiere a mecanismelor și factorilor de risc care influențează morbiditatea la ei pe termen lung.

Bibliografie

1. Doyle LW, Carse E, Adams AM Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):329-337
2. Jobe AH, Bancalari EH, Controversies about the definition of bronchopulmonary dysplasia at 50 years. *Prematurity and Respiratory Outcomes Program Acta Paediatr.* 2017. 106(5):692-693
3. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196(3):364-374
4. Northway Jr WH, Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68 Walkup LL, Tkach JA, Higano NS, Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonatal Intensive Care Unit Environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 15;192(10):1215-22
5. Silwedel C, Speer CP, Glaser K Ureaplasma-associated prenatal, perinatal, and neonatal morbidities, *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Sep 23:1-15
6. Suzanne Reuter, Chuanpit Moser, Michelle Baack. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2014 Oct; 35(10): 417-429



REAȚIILE IMUNOMORALE ÎN INFECȚIILE PULMONARE LA PACIENȚII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

IMMUNOMORALE REACTIONS IN LUNG INFECTIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Ludmila Balanețchi, medic rezident, **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În studiu sunt incluși 58 de pacienți cu FC, la care s-au determinat nivelele serice de IgA, IgM, IgG. Infecțiile pulmonare cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC induc reacții imunomorale, cu creșterea semnificativă a nivelelor de IgA, IgM, IgG serice, comparativ cu pacienții cu FC, ce nu au fost infectați cu *Ps.aeruginosa*.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, *Ps.aeruginosa*, reacții imunomorale.

Summary

In a study we have evaluated 58 patients with CF, in whom serum was determined IgA, IgM, IgG levels. Pulmonary infections with *Ps.aeruginosa* in patients with FC induce immune reactions, with a significant increase of IgA, IgM, and IgG serum levels, compared to patients with FC, who were not infected with *Ps.aeruginosa*.

Key words: cystic fibrosis, *Ps.aeruginosa*, immunological reactions.

Резюме

В исследовании было включено 58 пациентов с муковисцидозом (МВ), у которых были определены уровни IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Легочные инфекции с *Ps.aeruginosa* у пациентов с МВ индуцируют иммунные реакции со значительным увеличением сывороточного IgA, IgM и IgG, по сравнению с пациентами с МВ, которые не были инфицированы с *Ps.aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Ps.aeruginosa*, иммунологические реакции

Introducere

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală, cu caracter autosomal recesiv și se întâlnește mai frecvent la populația de rasă albă. Gena CF codifică o proteină identificată drept regulator de conductanță transmembranară de fibroză chistică (CFTR) [1, 2]. Această proteină este prezentă, în principal, în celulele epiteliale ale căilor respiratorii, ale tractului gastro-intestinal, ale glandelor transpirației și ale sistemului genito-urinar. CFTR funcționează ca un canal de clorură în membrana apicală a celulelor epiteliale și are, de asemenea, alte funcții de reglementare importante. Mutațiile genetice pot duce la absența sau funcționarea defectuoasă a CFTR, contribuind la dezvoltarea CF [3, 4].

Există un acord că neutrofilele și existența mutației în gena CFTR joacă un rol în inflamația CF. Un număr mare de studii au arătat că inflamația are atât efecte locale, cât și sistemice.

Pacienții cu FC suferă de colonizarea căilor respiratorii și infecții cu o varietate de microorganisme, ale căror răspunsuri imune duc la inflamație cronică și insuficiență respiratorie. *S.aureus*, *H.influenza*, *Paeruginosa*, [5, 6] și micobacteriile nontuberculoase sunt printre astfel de agenți patogeni oportuniști. Infecția cu *Paeruginosa* afectează longevitatea pacienților cu FC. Inițial, infecția are loc în diferite perioade și nu este mucoidă. În timp, infecția *Paeruginosa* devine mucoidă și poate conduce la formarea de biofilm, cu rezistență ridicată la acțiunea antibioticelor și răspunsurile imune innăscute [7, 8].

Scopul lucrării

Evaluarea răspunsului imun sistemic umoral, prin

determinarea nivelului imunoglobulinelor serice, la pacienții cu FC în relație cu agentul patologic al infecției pulmonare.

Materiale și metode

Studiul prezintă o cercetare analitică de cohortă a 58 pacienți diagnosticați cu FC în cadrul Centrului de Fibroză Chistică, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Diagnosticul cert de fibroză chistică a fost confirmat prin testul sudorii („Macroduct”, Weskor Company, SUA) și determinarea genetică a mutațiilor CFTR. Parametrii clinici și paraclinici utilizați în cadrul studiului sunt genotipul, examenul bacteriologic al sputei și nivelul imunoglobulinelor serice (valorile IgA, IgM, IgG), determinat prin metoda turbidimetrică.

Rezultatele cercetării au fost expuse unei analize statistice prin utilizarea programelor *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5.

Rezultate și discuții

Testul genetic pentru determinarea mutației CFTR responsabile de realizarea FC a relevat pentru 42,62% pacienți genotipul homozigot $\Delta F508/\Delta F508$, în 40,98% – genotip heterozigot $\Delta F508/\text{non-}\Delta F508$ și în 16,39% cazuri mutația $\Delta F508$ nu a fost implicată (fig. 1). Conform numeroaselor studii, mutația $\Delta F508$ este cea mai frecventă, cu o medie în populația caucaziană de 70%, dar cu largi variații în nordul și sudul Europei. Consorțiul de Analiză Genetică a Fibrozei Chistice a estimat că media zonei sud-est europene, pentru mutația $\Delta F508$, este de 45%, cu o valoare minimă de 28% în Turcia și maximă de 47% în Grecia [9].

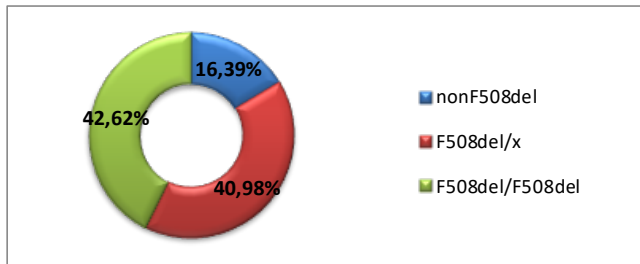


Fig. 1. Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică

Dintre pacienții examinați, 62,06% prezintă infecție pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* – lotul de studiu, iar 37,94% pacienți reprezintă lotul martor – pacienți cu FC, dar fără infecție respiratorie cu *Ps.aeruginosa*.

Cercetarea parametrilor statutului imunologic umoral la pacienții cu FC.

Cercetările imunologice la toți pacienții cu FC, care au participat în studiu, au determinat un nivel al IgA seric de $1,22 \pm 0,013$ g/l, comparativ cu IgA seric la copiii sănătoși – $1,18 \pm 0,05$ g/l, ($p > 0,05$). Valori semnificativ crescute se înregistrează pentru IgM – $1,85 \pm 0,016$ g/l, care la copiii sănătoși este de $1,26 \pm 0,24$ g/l, ($p < 0,05$). Concentrații serice mari s-au obținut și pentru IgG în valori de $13,85 \pm 0,074$ g/l, comparativ cu copiii sănătoși, care au valoarea IgG de $11,04 \pm 0,74$ g/l, ($p < 0,05$) (fig. 2).

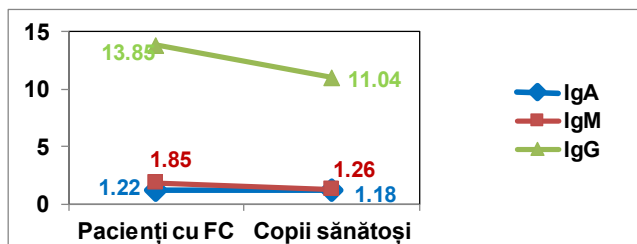


Fig. 2. Imunoglobulinele serice A, M, G la pacienții cu fibroză chistică

Studiile particulare ale imunității umorale datează din 1960, când hipergamaglobulinemia a fost documentată prin electroforeza pe bază de hârtie a proteinelor serice. După apariția metodelor cantitative pentru determinarea nivelurilor de imunoglobulină la mijlocul anilor 1960, mai multe studii ale pacienților cu FC au raportat creșteri progresive cu vârsta la niveluri serice ale IgG, IgA și, mai puțin frecvent, IgM [10].

Cercetarea parametrilor statutului imunologic umoral la pacienții cu FC în relație cu etiologia infecției pulmonare.

Studiul a inclus o evaluare a reacțiilor imunumorale în relație cu etiologia infecției respiratorii, și anume în relație cu infecția cu *Ps.aeruginosa*.

Infecția pulmonară cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC (lotul de studiu) a indus fenomene umorale imunologice cu o creștere semnificativă a nivelului IgA seric $1,32 \pm 0,022$ g/l, comparativ cu lotul martor (pacienți cu FC, care nu prezintă infecție pulmonară cu *Ps.aeruginosa*) – $0,94 \pm 0,029$ g/l; ($p < 0,05$) (fig. 3). O situație similară se observă și pentru IgM, care la lotul de studiu reprezintă o valoare semnificativ mai mare, de $1,99 \pm 0,028$ g/l, comparativ cu lotul martor – $1,28 \pm 0,028$ g/l, ($p < 0,05$). Valoarea IgG la pacienții cu FC, cu infecție pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, este de $14,41 \pm 0,113$ g/l, comparativ cu pacienții cu FC, a căror sistem bronhopulmonar nu a fost infectat cu *Ps.aeruginosa* – $12,71 \pm 0,21$ g/l, ($p < 0,05$).

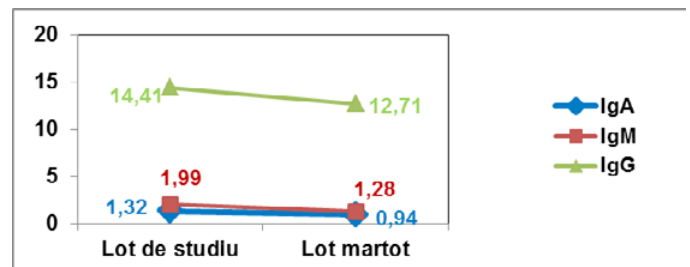


Fig. 3. Imunoglobulinele serice A, M, G în infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică

Conform numeroaselor studii [4, 10], hiperglobulinemia pulmonară și sistemică, la pacienții cu FC, este o reflectare a persistenței infecției cronice pulmonare. Cel mai frecvent patogen implicat în procesele pulmonare la pacienții cu FC este *Pseudomonas aeruginosa*. Infecția cu *Ps.aeruginosa* s-a dovedit a avea o semnificație prognostică majoră pentru evoluția maladiei, riscuri nefavorabile la pacienții cu FC. Mai mult decât atât, imunitatea umorală specifică, ca răspuns la infecția pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, corelează cu prognosticul optim în FC; au fost observate creșterile pe termen scurt ale concentrațiilor IgG, IgA și IgE serice în timpul exacerbărilor infecției pulmonare la acești pacienți.

Concluzii

Infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* la pacienții cu FC determină reacții umorale imunologice eficiente, cu creșterea nivelului imunoglobulinelor A, M, G în ser. Hiperimmunoglobulinemia în infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* și răspunsul imun sistemic umoral rezultat, sunt asociate cu exacerbări infecțioase la pacienții cu fibroză chistică.

Bibliografie

- O'SULLIVAN BP, FREEDMAN SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373: 1891-904
- CHEUNG J.C., KIM CHIAW P., PASYK S., BEAR C.E. Molecular basis for the ATPase activity of CFTR. Arch Biochem Biophys. 2008;476:95-100.
- ROTTNER M., FREYSSINET J.M., MARTÍNEZ M.C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. Respir Res. 2009;10:23.
- COHEN T.S., PRINCE A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. Nat Med. 2012;18:509-19.
- HARRISON F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. Microbiology. 2007;153:917-23.
- GRIFFITH D.E., AKSAMIT T., BROWN-ELLIOTT B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367-416.
- KREMER T.M., ZWERDLING R.G., MICHELSON P.H., O'SULLIVAN P. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. J Intensive Care Med. 2008;23:159-77.
- COSTERTON J.W., STEWART P.S., GREENBERG E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999;284:1318-22.
- CHILLON M., CASALS T., MERCIER B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995;332:1475-1480.
- GREEN M., ICULCZYCKI L., SHWACLUNAN H. Serum protein paper electrophoresis in patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1960; 100:365-72



EVALUAREA REACȚIILOR IMUNOMORALE LA COPIII CU ASTM BRONȘIC COMORBID REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Adam Ianoș, dr. med., asist. univ., Rodica Selevestru, dr. med., asist. univ., Svetlana Șciuca, dr. hab. med., prof. univ. Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Actualmente, astmul bronșic este una din cele mai răspândite maladii cronice ale copiilor și se constată în 1/3 cazuri dintre maladiile cronice respiratorii. Frecvența depistării RGE patologic la copiii cu astm bronșic este dependentă de severitatea bolii, controlul și medicația aplicată pacienților astmatici.

În cadrul acestui studiu clinic au fost selectați copii cu BRGE comorbidă astmului bronșic pentru evaluarea reacțiilor imunologice la pacienții cu reflux gastroesofagian cu conținut acid și alcalin.

Rezultatele acestui studiu ne arată că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat, cu valori sporite ale IgE totale în ser, iar copiii cu reflux gastroesofagian cu conținut acid prezintă o sensibilizare reagică sporită cu hiperimmunoglobulinemie E, ce corelează direct cu indicele integral De Meester și valori mai reduse ale IgE la asocierea cu refluxul alcalin patologic. De asemenea, acest studiu ne confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali ai organismului în astmul bronșic cu reacții mai evidente ale IgG, care reflectă procese de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.

Cuvinte cheie: astm, reflux gastro-esofagian, reacții imunomorale

Introducere

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este printre cele mai frecvente dereglări motorii ale tractului digestiv superior, iar în structura de afecțiuni digestive, înregistrate la vârsta de copil, aceasta constituie 18-25% [3].

Actualmente, datorită perfectării metodelor diagnostice ale BRGE, se înregistrează o incidență sporită a comorbidității acestei maladii cu patologia altor organe și sisteme, se conturează verigile posibile patogenice în declanșarea manifestărilor extradigestive ale refluxului gastroesofagian patologic. Sunt descrise o serie de manifestări atipice ale BRGE, cu evidențierea sindromului bronhopulmonar, otorinolaringologic, stomatologic, cardiologic, dintre care pe primul loc se plasează cel cu localizare în sistemul respirator, cu accent pe interrelația cu astmul bronșic [4, 5]. În literatura de specialitate pediatrică, este relatată asocierea BRGE la copiii cu astm bronșic în 7-65% cazuri [6]. Este frecvent utilizată noțiunea de „astm bronșic indus de reflux gastroesofagian”, unde refluxul gastroesofagian patologic are un loc esențial în etiopatogenia astmului bronșic [7]. Mulți savanți definesc astmul bronșic ca o maladie inflamatorie cronică a căilor aeriene, de origine multifactorială, care evoluează pe un substrat genetic bine definit și presupune asocierea cu factori de risc inductori (cu potențial alergic), amplificatori și declanșatori (*triggers*). Majoritatea studiilor certifică rolul refluxului gastroesofagian patologic în patogenia unor forme fenotipice ale astmului bronșic și efectul său declanșator în geneza și perpetuarea sindromului bronhoobstructiv la asocierea BRGE cu astmul bronșic [8].

Material și metode

Pentru realizarea studiului au fost evaluați 103 copii cu astm bronșic asociat BRGE și 103 copii cu astm bronșic solitar la care s-a apreciat concentrația serică a imunoglobulinelor (IgE, IgA, IgM, IgG).

La 41 dintre copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian s-a apreciat concentrația serică a IgE în dependență de conținutul refluantului gastro-esofagian (acid sau alcalin),

diagnosticat prin pH-metrie gastro-esofagiană nictemerală (24 ore).

Repartizarea copiilor după vârstă: vârsta minimă a pacienților incluși în cercetare, pentru ambele loturi a fost de 7 ani, iar cea maximă de 16 ani, cu o medie pentru lotul experimental de 9,4±0,61 ani și lotul de control – 10,6±0,63 ani, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

Analizând repartizarea pacienților în funcție de gravitatea maladii astmatice constatăm prezența astmului moderat persistent la 37 copii (59,7±6,23%) și sever persistent la 25 copii (40,3±6,23%), fără a fi înregistrate diferențe statistic semnificative, atât în cadrul întregului eșantion, cât și în interiorul fiecărui lot în parte ($p>0,05$).

Aprecierea concentrației IgE, IgA, IgM, IgG serice a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică. Principiul metodei se bazează pe interacțiunea Ig din serul cercetat cu anticorpii monoclonali specifici fixați pe godeu. Complexele Ig-anticorp monoclonal se determină fermentativ prin reacția degradării peroxidului de hidrogen de către peroxidază, în prezența cromogenului. Intensitatea colorației este proporțională cantității de IgA, IgM, IgG. Cantitatea Ig se apreciază după curba etalon, construită în baza soluțiilor standard din set. Nivelul seric al IgA, IgM, IgG se exprimă în g/l, iar IgE totală în ME/ml.

Rezultate și discuții

În patogenia astmului bronșic, primordiale sunt reacțiile alergice de tip reagic, care se realizează prin producție excesivă de imunoglobuline E. Aprecierea nivelului seric al IgE la eșantionul de studiu a determinat o diferență veridică ($p<0,05$) prin cifre majorate la copiii cu astm bronșic asociat BRGE egale cu 501,4±52,8 ME/ml comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care concentrația serică a IgE totale este de 349,9±36,9 ME/ml (Tabelul 1). Evaluarea individuală a concentrației serice a IgE la pacienții cu astm comorbid BRGE a constatat un diapazon de la 76 ME/ml, până la 1843 ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care nivelul IgE totale a fost cuprins între 25 ME/ml și 1245 ME/ml.

Tabelul 1

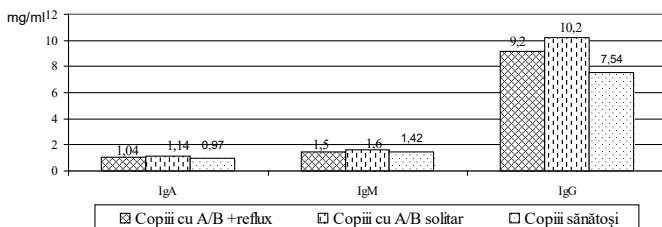
Valori ale imunoglobulinelor și CIC

Indicii imunologici	Lotul de bază	Lotul de control	p
	$\bar{x}_2 \pm ES_2$	$\bar{x}_3 \pm ES_3$	
IgE, ME/ml	501,4±52,8	349,9±36,9	<0,001
IgA, mg/ml	1,04±0,1	1,14±0,07	>0,05
IgM, mg/ml	1,48±0,25	1,57 ± 0,29	>0,05
IgG, mg/ml	9,19±0,57	10,21 ± 0,63	<0,05

Rezultatele obținute nu contrazic datele din literatura de specialitate, care susțin că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat, cu valori sporite ale IgE totale în ser. IgE totală în serul copiilor sănătoși se constată în concentrații minime.

În funcție de prezența refluxului gastro-esofagian, la copiii din studiu, concentrațiile imunoglobulinelor serice au determinat creșterea nivelului de IgG serică la copiii din ambele loturi. Analiza rezultatelor obținute pentru IgG serică sunt de 9,2±0,6 mg/ml la copiii lotului de bază și 10,2±0,6 mg/ml ($p>0,05$) la copiii cu astm bronșic solitar (fig. 1). Cu aceeași tendință se comportă și valorile IgA serice. La copiii cu astm bronșic comorbid BRGE, concentrația IgA este egală cu 1,04±0,1 mg/ml, comparabil cu valorile copiilor din lotul martor (1,1±1,1 mg/ml, $p>0,05$).

Rezultatele înregistrate ale concentrațiilor de IgM serică constată tendință spre reducere a concentrației imunoglobulinei mai evidentă la copiii cu astm asociat BRGE (1,48±0,25 mg/ml), comparativ cu copiii din lotul de control, pentru care nivelul seric al IgM este de 1,57±0,29 mg/ml, însă această diferență este ne semnificativă ($p>0,05$).

**Fig. 1.** Valorile serice ale IgA, IgM, IgG la copiii cu astm din studiu

Cele relatate mai sus confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali ai organismului în astmul bronșic, cu reacții mai evidente ale IgG, care reflectă procese de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.

Bibliografie

- Pearce N., Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. In: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006, vol. 10, nr. 2, p. 125-132.
- Pace F. et al. Gastroesophageal reflux disease management according to contemporary international guidelines: a translational study. In: *World J Gastroenterol.* 2011, vol. 17, nr. 9, p. 1160-1166.
- Vandenplas Y. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009, vol. 49, nr. 4, p. 498-547.
- Carroll M.W., Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. In: *Paediatr Drugs.* 2012, vol. 14, nr. 2, p. 79-89.
- Miura M.S., Mascaro M., Rosenfeld R.M. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. In: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012, vol. 146, nr. 3, p. 345-352.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Атмосфера. 2008. 108 с.
- Wang Z., Kotwal R.M. Is GERD-induced asthma a different disease entity? In: *Ther Adv Respir Dis.* 2012, vol. 6, nr. 1, p. 57-61.
- Harding S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. In: *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005, vol. 25, nr. 1, p. 131-148.

Analiza indicilor imunologici la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, cu conținut alcalin sau acid, patologic, denotă prezența unui nivel sporit de IgE pentru tot lotul de copii, comparativ cu copiii sănătoși (50,7±7,6 ME/ml; $p<0,001$). Copiii cu reflux gastroesofagian, cu conținutul acid, suportă o sensibilizare reagică mai avansată, cu hiperimunoglobulinemie E de 712±152,5 ME/ml, care corelează direct cu indicele integral De Meester ($r=0,65$; $p<0,01$) și valori mai reduse a IgE (308,1±96,46, $p<0,01$) la asocierea cu refluxul alcalin patologic, stabilindu-se o legătură directă a nivelului IgE cu numărul de episoade alcaline ($r=0,77$; $p<0,01$).

Conform analizei corelaționale se evidențiază, în lotul de copii cu reflux acid patologic, o legătură de dependență între indicele De Meester și nivelul seric al IgE ($r_{xy}=0,65$; $p<0,01$), ceea ce confirmă că, odată cu majorarea perioadei de expoziție la refluxul acid patologic al esofagului, are loc și o sensibilizare mai pronunțată a organismului către diferiți alergeni din exterior, posibil datorită menținerii inflamației arborelui bronșic prin mecanismul de microaspirație nocturnă. Același aspect se evidențiază și în cazul reflurilor cu conținut alcalin patologic, dar cu o corelație semnificativă între numărul total de episoade alcaline și nivelul IgE ($r_{xy}=0,77$; $p<0,01$).

Concluzii

1. Sensibilizarea atopică la copiii cu astm bronșic comorbid refluxului gastroesofagian este confirmată prin reacții imunopatologice IgE mediate (501,4±52,8 ME/ml), care, la copiii cu astm bronșic solitar, sunt mai puțin exprimate (349,9±36,9 ME/ml, $p<0,01$).

2. Copiii cu reflux gastroesofagian, cu conținutul acid, suportă o sensibilizare reagică mai avansată cu hiperimunoglobulinemie E de 712±152,5 ME/ml, care corelează direct cu indicele integral De Meester ($r=0,65$; $p<0,01$) și valori mai reduse ale IgE (308,1±96,46, $p<0,01$) la asocierea cu refluxul alcalin patologic, stabilindu-se o legătură directă a nivelului IgE cu numărul de episoade alcaline ($r=0,77$; $p<0,01$).

3. La copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian se constată valori serice scăzute ne semnificativ ale IgA (lotul de bază cu 1,0±0,1 mg/ml și lotul martor 1,1±1,1 mg/ml, $p>0,05$) și IgM (lotul de bază cu 1,5±0,25 mg/ml și lotul de control cu 1,6±0,29 mg/ml, $p>0,05$) comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, iar pentru IgG serică avem o creștere semnificativă (9,2±0,6 mg/ml la copiii lotului de bază și 10,2±0,6 mg/ml la copiii lotului martor, $p>0,05$), anume în grupul de copii care au asociat refluxul gastroesofagian, care reflectă sporirea reacțiilor de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.



ASPECTE IMUNOLOGICE ALE INTERACȚIUNII ROTAVIRUSULUI CU MUCOASA INTESTINALĂ LA SUGARI (REVISTA LITERATURII)

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF INTERACTION OF ROTAVIRUS WITH INTESTINAL MUCOSE IN INFANTS (LITERATURE REVIEW)

Tatiana Alsaliem, doctorand

Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Actualmente, infecția rotavirală (IRV) prezintă o problemă de sănătate publică majoră atât la nivel mondial, cât și național. În urma infecției cu rotavirus în intestin se declanșează rapid un răspuns imun. Acest răspuns produce inducerea interferonilor de tip I și tip III (IFN) și a altor citokine, rezultând o reducere a replicării virale. În lucrare, autorii au prezentat unele aspecte epidemiologice și patogenetice ale infecției rotavirale la sugari. Au fost descrise particularitățile clinico-paraclinice ale rotavirusului și unele aspecte imunologice ale interacțiunii virusului cu mucoasa intestinală.

Summary

Currently, rotavirus infection (IRV) presents a major public health problem, both globally and nationally. Following rotavirus infection in the intestine, an immune response is rapidly triggered. This response induces interferons type I and type III (IFN) and other cytokines, resulting in a reduction in viral replication. In the paper, the authors presented some epidemiological and pathogenetic aspects of rotavirus infection in infants. The clinical-paraclinical peculiarities of rotavirus and some immunological aspects of intestinal mucosal interaction of rotavirus have been described.

Introducere

Boala diareică acută este una din cele mai actuale probleme de sănătate ale sugarului. Gastroenterita acută reprezintă cauza principală a deshidratării la sugari, ceea ce poate duce la deces [9]. RV este principala cauză a gastroenteritei la copii; acest virus este responsabil pentru 453.000 de decese printre copiii din întreaga lume [18]. Până la 5 ani aproape fiecare copil suportă un episod de infecție rotavirală, iar 1 copil din 5 necesită tratament în staționar [14].

Lucrarea prezintă o sistematizare a surselor bibliografice de specialitate și articole științifice din diverse reviste naționale și internaționale, în care sunt descrise mecanismele moleculare ce conduc la producția de IFN și citokine și procesele care reduc replicarea rotavirusului și dezvoltarea imunității specifice.

Epidemiologie

În structura morbidității, la nivel global, boala diareică acută ocupă locul doi după infecțiile respiratorii acute la copiii cu vârsta sub 5 ani, fiind estimată la 578.000 de cazuri [12]. Anual, în întreaga lume, se adresează la medic aproximativ 25 milioane de copii până la 5 ani, 2,2 milioane din aceeași grupă de vârstă, fiind spitalizați sugarii și copiii mici, care sunt cei mai vulnerabili [4]. La 46% de copii cu vârsta de până la 5 ani din totalul pacienților cu boală diareică acută, în Rusia, cauza este infecția rotavirală [20]. În România, potrivit Raportului CNSCBT privind bolile transmisibile în 2014, rotavirusul a fost depistat în proporție de 19,9% din totalul examinărilor de coproculturi pozitive [1].

În Republica Moldova, primele studii privind incriminarea rotavirusului în diareea acută la copii au fost efectuate în 1987, de către grupul de autori P.Iarovoi, V.Bologa, M.Neaga, care au decelat rotavirusurile la 26,8% pacienți cu diaree [21].

Afecțiunea are o perioadă de incubație între 12 și 24 de

ore și are o contagiozitate mare, timp de 2-6 zile de la apariția manifestărilor bolii. Virusul persistă în scaun 1-3 săptămâni. Boala este cea mai frecventă cauză a diareilor de etiologie virală la copii cu vârsta între 6 luni și 3 ani, cu un maxim al îmbolnăvirilor între 6 luni și 1 an [1].

Rotavirusul face parte din familia Reoviridae și are aspect specific: o zonă centrală de la care radiază "spîțe de roate", ceea ce a determinat denumirea de "Rotavirus", fiind propusă de către Flewett, Bryden și coautori (1971). Particulele virale mature sunt de circa 70-100 nm în diametru și posedă o capsidă proteică icosaedrică triplă, compusă dintr-un strat exterior, un strat intermediar și un strat interior. Genomul RV conține 11 segmente de ARN dublu catenar, segmente care codifică șase proteine structurale (VP1-VP4, VP6 și VP7) și șase proteine nestructurale (NSP1-NSP5/NSP6) [8].

Patogenie

Pătrunderea și replicarea RV are loc în primul rând în enterocitele mature ale intestinului subțire. Cu toate acestea, infecția cu rotavirus nu se limitează doar la nivelul intestinului; recent, au fost raportate mai multe cazuri de antigenemie și viremie, deși impactul sistemic al RV asupra organismului rămâne a fi determinat [8]. Unele studii recente [16] arată că patogeniza virală poate fi asociată cu mai mulți factori cum ar fi: (a) infecția virală în enterocitele mature din mucoasa tractului gastro-intestinal este legată de vacuolizarea și distrugerea enterocitelor, hiperplazia criptelor și alungirea vilozităților, care este asociată cu malabsorbția intestinului; deși prezența simptomelor de diaree severă a fost raportată înainte de detectarea leziunilor epiteliale; (b) activitatea proteinei nestructurale rotavirale NSP4 (figura 1), a fost caracterizată ca o toxină virală care induce secreția de Cl⁻ dependent de Ca²⁺ asociată cu inhibarea ionilor de Na⁺. Această

distrofie intracelulară a enterocitelor, împreună cu diminuarea secreției de enzime digestive, malabsorbția glucozei și activarea secreției de Cl⁻, poate fi cauza diareei [9]; (c) sistemul nervos enteric este asociat cu diaree secretorie RV și motilitate intestinală crescută, dovada acestei asocieri este efectul de modulare al medicamentelor care blochează această cale în diareea indusă de RV [16]; patogenza virală determină capacitatea RV de a infecta celulele enterocromafine (CE), ca urmare serotonina (5-hidroxitriptamina) este eliberată din interiorul acestora și acționează prin sistemul nervos enteric care induce activarea nervilor aferenți vagali în structurile creierului asociate cu greața și vomela [8].

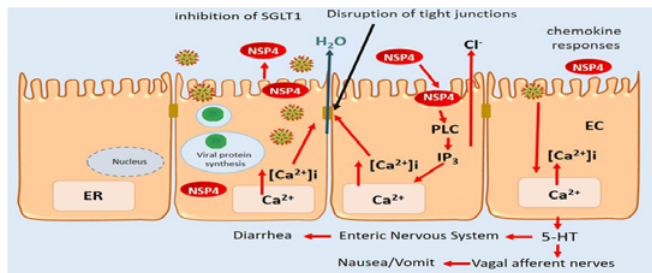


Figura 1. Patogenia infecției rotavirale: pătrunderea virusului în enterociți, replicarea și eliberarea virionilor și a proteinelor virale cum ar fi NSP4 [8].

Răspunsul imun înnăscut la infecția rotavirală

Aparent, limfocitele T pot elimina infecția mult mai rapid și eficient decât celulele B. Celulele T CD8+ ameliorează decurgerea infecției rotavirale primare și oferă protecție completă sau parțială pentru reinfecție. Pe de altă parte, rotavirusul a dezvoltat multiple mecanisme de evitare a răspunsului imun înnăscut, în special, răspunsul la interferon (INF). Proteina NSP1 a fost caracterizată ca inhibitor al producției de INF prin inducerea degradării factorului de reglare a interferonului IRF3, IRF5 și IRF7 într-un proces dependent de celula gazdă. Datorită pierderii IRF3, expresia IFN- β este suprimată, astfel, scăderea IRF5 este asociată cu diminuarea activării genelor producătoare de citokine proinflamatorii. În cele din urmă, degradarea IRF7 este legată de scăderea IFN de tip I și de o activare modificată a genelor IFN- α . Toate aceste efecte depind de tulpina rotavirusului și tipul celular [19].

Mecanismul responsabil pentru generarea imunității contra rotavirusului nu este complet înțeles, în special la copiii mici. Celule CD4 sunt critice pentru stabilirea protecției pe termen lung și important pentru dezvoltarea a 90% din IgA rotavirus specifică. Pe de altă parte, celulele T CD8+ sunt asociate cu un termen scurt de protecție împotriva reinfectării RV [8].

Clasificare

Rotavirusurile sunt clasificate în funcție de: 1) antigenele din capsida internă VP6 (determinant de grup/subgrup), 2) antigenele din capsida externă (determinant al serospecificității), 3) antigenele din capsida externă VP4 (determină serospecificitatea și virulența), 4) gradul de migrare electroforetică în gel de poli-acrilamidă al genomului viral. De asemenea, este stabilită existența a opt grupuri distincte (de la A la H), RV A, B și C se găsesc atât la oameni cât și la animale, iar D, E, F, G și H se întâlnesc numai la animale [13]. Cele mai frecvente genotipuri de RV umane asociate cu boala diareică la nivel mondial sunt G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] și G9P [8] cu genotipuri emergente cum ar fi G9 și G12 [15]. Aceste tipuri de RV pot circula într-un singur sezon, ceea ce ar favoriza formarea unor tulpini noi de RV, astfel lărgindu-se diversitatea genetică a RV [10].

Infecția rotavirală se caracterizează printr-o contagiozitate înaltă, ce se manifestă prin îmbolnăviri în grup și erupții epidemice masive [3]. Frecvența îmbolnăvirilor cu rotavirus se datorează rezistenței acestuia la dezinfectantele uzuale și la temperaturi scăzute, astfel, persistând mult timp pe suprafețe, mâini, în apa potabilă sau reziduală. Neutralizarea virusului are loc sub acțiunea compușilor cu clor și a acizilor [2]. Sezonalitatea RV este în strânsă legătură cu anotimpul rece al anului în zonele cu climă continentală, iar în tropice - indiferent de sezon. Sursa de infecție o prezintă omul bolnav, care poate excreta cantități mari de virus, în special în zilele 3-4 de boală, persistând până la 8 zile [17].

Tabloul clinic

După o perioadă de incubație de 2-3 zile, infecția rotavirală debutează brusc cu vomă, febră, diaree și semne de intoxicație. Cel mai frecvent simptom este diareea, ce se caracterizează prin scaune apoase, abundente, cu miros fetid, ceea ce indică o enterită pronunțată. Diareea se depistează cu o frecvență de 81-100% din bolnavi. În formele mai grave ale bolii, la sugari în scaun apare mucus [5]. Conform datelor lui Дужкин В. Н. în infecția rotavirală simplă la 12% cazuri au fost depistate scaune lichide, apoase, cu o cantitate mică de mucus și verdețură [16]. Semne de colită ulcero-necrotică, colită distală sau hemocolită nu sunt caracteristice, dar pot apărea la nou-născuți, prematuri și copiii cu imunodeficiență [17]. Frecvența și durata scaunelor este în strânsă legătură cu vârsta și gravitatea bolii. Numărul de scaune poate varia de la 4 ori până la 20 ori/24 ore la sugari în formele grave. Durata constituie de la 5-7 zile la copiii mai mari, până la 9-10 zile - la sugari. Un simptom semnificativ în infecția rotavirală este voma, care se întâlnește aproximativ la 60% de bolnavi. De obicei, voma apare primar, fiind urmată de diaree. Durata vomei este de 2 zile la 70% din copii, iar în 30% cazuri - depășește 3 zile. Vomele abundente duc la deshidratarea rapidă a copiilor, iar greața - împiedică alimentarea și consumul de lichide [11].

Diareea și vomele repetate duc la deshidratare, frecvența căreia oscilează între 43-50%, ajungând chiar și la 85% cazuri din numărul total de bolnavi cu IRV [7, 11]. O mare parte din bolnavi manifestă semne de intoxicație generală, prezente la 92% din bolnavi prin febră până la 39,8°C. Febra apare în primele 3 zile de boală, dar nu depășește 4 zile [6]. Concomitent cu febra la sugarii cu infecție rotavirală au fost semnalate și alte semne de intoxicație generală: irascibilitate, adinamie, inapetență, sindrom convulsiv.

Sindromul respirator a fost confirmat la 60% cazuri, manifestat prin rinoree, tuse, hiperemia mucoasei faringiene. Durerile abdominale violente sub formă de crampe sunt foarte frecvente la sugari [11]. Modificările altor organe și sisteme sunt mai puțin menționate de autori. Hepatomegalia s-a apreciat la 30% din sugari. Schimbările hemoleucogramei a determinat leucocitoză moderată cu VSH ușor crescut. Modificări din partea sistemului urinar au pus în evidență proteinurie, eritrociti unici, leucocite și săruri. În coprocitogramă s-a constatat celuloză vegetală digerată, amidon, fibre musculare nemodificate [5, 16]. Conform datelor lui Григорович М. С., leucocite au fost depistate la 28%, iar mucus în cantități moderate - la 30% din copii.

Diagnosticul de laborator al infecției rotavirale include metode de depistare ale virionilor, antigenului rotaviral, ale ARN-ului rotaviral și metode pentru detectarea anticorpilor specifici. Evidențierea la microscopul electronic a particulelor virale în celulele mucoasei duodenale și jejunale și în fecale, test denumit "standard de aur", a fost înlocuit prin metode moderne tip ELISA, bazate pe capturarea anticorpilor virali specifici [5].

Tratamentul

La momentul actual, nu există un tratament specific antiviral pentru rotavirus. În formele severe, însoțite de deshidratare, o importanță deosebită o are corectarea pierderilor hidroelectrolitice și redresarea deshidratării cu soluții orale de rehidratare, ORS. Câțiva aditivi necesari de a fi incluși în componența ORS sunt în curs de investigare; acestea includ lactoferina, lizozimul și diverși aminoacizi (glicina, alanina, glutamina) [8]. În deshidratările ușoare, se recomandă corectarea pierderilor prin administrare de 50 ml/kg în decurs de 4 ore, iar în deshidratările medii, 100 ml/kg. Dacă pacientul prezintă vome incoercibile, deshidratare severă, rehidratarea se face pe cale intravenoasă. S-a estimat că 1 din 40 de pacienți necesită spitalizare și reechilibrare pe cale intravenoasă. Administrarea de medicamente ce ameliorează microflora intestinală și-a dovedit eficiența, în acest scop folosindu-se *Lactobacillus rhamnosus* și *Saccromyces boulardii*. Utilizarea în tratament a probioticelor ce conțin aceste specii de bacterii au demonstrat scurtarea duratei bolii, ameliorarea decurgerii diareei, contribuind la modularea răspunsului imun local [19]. Suplimentarea cu zinc îmbunătățește rehidratarea orală și este recomandată de OMS pentru copiii cu gastroenterită acută. Tratamentul IRV reiese din patogenia maladiei. Majoritatea autorilor pun pe prim plan rehidratarea, urmată de terapia medicamentoasă cu fermenți și restabilirea microflorei intestinale cu probiotice [16]. Alimentația naturală nu va fi oprită, fiind dovedit rolul protector al alimentației la sân împotriva infecției cu rotavirus. În cazul celor alimentați artificial, se va înlocui preparatul de lapte obișnuit cu unul fără conținut de lactoză [19].

Profilaxie

O mare importanță în prevenirea infecției cu rotavirus o are respectarea regulilor de igienă, în special în colectivitățile de copii. Cea mai eficientă metodă de profilaxie rămâne însă vaccinarea. În SUA a fost aplicată pentru prima dată în 1998 vaccinarea sugarilor. Vaccinul antirotavirus este un vaccin viu atenuat, ce se administrează oral, în mai multe doze, în funcție de tip. În Moldova vaccinul a fost inclus în schema de vaccinare obligatorii în iulie 2012 [7].

Concluzii

Infecțiile digestive cu rotavirus reprezintă o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită mortalității și morbidității ridicate, dar și implicațiilor medico-economice la nivelul țărilor cu sisteme sanitare bine puse la punct. Diareile rotvirale afectează frecvent copiii sub 5 ani, și în special, copiii cu risc pediatric, cele mai multe cazuri soldându-se cu deshidratări severe și tratament în staționar. Biocenoza intestinală are o influență deosebită în procesul de digestive și de asimilare a nutrienților, însă nu mai puțin important este rolul pe care îl are asupra stării sistemului imun, care depinde în proporție de peste 70% din activitatea tractului digestiv. Prin urmare, intestinul, prin intermediul bacteriilor existente la nivelul mucoasei, contribuie în mod esențial la imunizarea organismului, dar oferă și un scut de protecție împotriva diferitor afecțiuni care pot apărea ca urmare a scăderii imunității. Afectarea sistemului gastro-intestinal compromite imunitatea organismului, în special la sugari.

Bibliografie

1. ANCA I. A., FURTUNESCU F. L., RUGINA S., HOLL K. - Hospital – based surveillance estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *GERMS Journal* 2014; 4:30-40
2. ARNOLD M. - Diversity of interferon antagonist activities mediated by NSP1 proteins of different rotavirus strains. *Virol Journal* 2011; 85: 1970–1979
3. BINES J. - Conquering rotavirus: from discovery to global vaccine implementation. *Journal of Paediatrics and Child Health Journal* 2015; 51:34–39
4. BOSCHI-PINTIO C. et al. - Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ Journal* 2008; 86:710–717
5. BLUTT S. E., CONNER M. E. - Rotavirus: to the gut and beyond. *Curr Opin Gastroenterologie* 2007; 23:39–43
6. CHHABRA P. et al. - Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States 2008–2009. *Journal Infect Dis.* 2013; 208:790–800
7. DOCARMO G. M., YEN C., CORTES J., SIQUIERA A. A. et al. - Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Medicine Journal* 2011; 8:15-21
8. ESTES M., GREENBERG H. - New Insights into Rotavirus Entry Machinery: Stabilization of Rotavirus Spike Conformation Is Independent of Trypsin Cleavage. *Journal PLOS Pathogens* 2014; 54:7-12
9. HOSTELER M. A., NAKANISHI A. K., WHITEMAN P. J. - Gastroenteritis: an evidence-based approach to typical vomiting, diarrhea, and dehydration. *Pediatr Emerg Medicine Pract.* 2004; 1:1–19
10. JAIN S., VASHIST J., CHANGOTRA H., - Rotaviruses: is their surveillance needed. *Journal Vaccine* 2014; 32:3367–3378
11. LANATA C. F., FISCHER - WALKER C. L., OLASCOAGA A. C., TORRES C. X., ARYEE M. J. - Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *Journal PLoS One* 2013; 8:32-38
12. LIU L. et al. - Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Journal Lancet* 2015; 385:430–440
13. MATTHIJNSSENS J. et al. - Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus. *Journal Virol* 2008; 82:3204–3219
14. PARASHAR U. D., HUMMELMAN E. G. et al. - Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565–72
15. SANTOS N., HOSHINO Y. - Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15:29–56
16. SAXENA K. et al. - Human intestinal enteroids: a new model to study human rotavirus, host restriction, and pathophysiology. *Journal Virol* 2016; 90:43–56
17. SPÎNU C., RUSU G., BÎRCA L. - Infecția rotavirală la copii – etiologie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic, tratament. *Chișinău* 2014:90-96
18. TATE J. E., BURTON A. H., BOSCHI - PINTO C., STEELE A. D. - Estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136–141
19. WILLIAMS M., ROSE J. et al. - The memory B cell subset that is responsible for the mucosal IgA response and humoral immunity to rotavirus expresses the mucosal homing receptor, $\alpha 4 \beta 7$. *Journal Immunologie* 2014; 161(8):4227–4235
20. ДУЖКИН В. Н., АНЦУПОВА А. С. - Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Вопросы охраны материнства и детства.* 2011; 8:35-37
21. ПОДКОЛЗИН Ф. Е., МУХИНА А. А. - Изучение этиологии острых кишечных инфекции у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни* 2006; 2:85-91



OPEN ACCESS

BOALA DIAREICĂ LA SUGAR – EXPRESIA FRECVENTĂ A IMUNODEFICIENȚELOR COMBINATE SEVERE

Mihaela Bataneant

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Clinica III Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu", Timișoara, România

Introducere

Boala diareică la sugar prezintă o paletă largă de cauze, bolile rare numărându-se printre cele mai greu de diagnosticat.

Prezentare

Gemeni în vârstă de 4 luni, se prezintă în Clinica de Pediatrie cu: scaune diareice trenante, subfebrilități. Din istoricul bolii, remarcăm 2 internări anterioare în ultima lună în Clinică de Boli Infecțioase pentru o simptomatologie similară: scaune diareice cu sânge și mucus, febră, infecție urinară cu E. Coli. În istoric, mama relatează apariția aftelor bucale în jurul vârstei de 2 luni și jumătate. Investigațiile paraclinice efectuate în prima etapă au evidențiat teste fecale ELISA pozitive pentru Adenovirus și Rotavirus. Hemoleucogramele urmărite în dinamică au dezvăluit o limfopenie în continuă scădere, cu valori normale ale celorlalte globule albe, însoțită de anemie și trombocitoză reactivă, suspiciunându-se o imunodeficiență. Analiza subpopulațiilor limfocitare a evidențiat un număr

scăzut de limfocite T și celule Natural Killer. Corelând toate datele anamnestice, clinice și paraclinice s-a emis diagnosticul de: Imunodeficiență combinată severă (SCID), ce a fost ulterior confirmat genetic. Pacienții au beneficiat de transplant de măduvă alogenă, cu evoluție favorabilă ulterioară la un caz, celălalt decedând.

Concluzii

Imunodeficiența combinată severă (SCID) este un sindrom caracterizat prin infecții recurente, diaree, dermatită și retard de creștere. Reprezintă prototipul imunodeficiențelor primare și este cauzată de numeroase defecte moleculare care duc la compromiterea severă a numărului și funcției limfocitelor T, limfocitelor B și a celulelor Natural Killer. Din punct de vedere clinic, majoritatea pacienților prezintă un debut de boală înainte de vârsta de 3 luni. Fără o diagnosticare corectă și promptă, SCID conduce la infecții severe și deces până la vârsta de 2 ani.



OPEN ACCESS

PAȘII DE DIAGNOSTIC ÎN HIPOGAMAGLOBULINEMIE

Mihaela Bataneant

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Clinica III Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu", Timișoara, România

Hipogamaglobulinemia se definește prin scăderea nivelului seric al gamaglobulinelor sub 2 deviații standard față de valorile normale pentru vârstă și poate fi întâlnită la toate vârstele. După excluderea cauzelor secundare (sindrom nefrotic, enteropatie cronică, limfom, timom, medicamente), hipogamaglobulinemia rămâne expresia majoră a imunodeficiențelor umorale sau cu componentă umorală. Acestea includ cele mai frecvente imunodeficiențe primare, reprezentând aproximativ 50% din totalul lor. Mecanismele de producere sunt complexe și multiple, începând de la defecte ale maturării limfocitului B (principalul actor) situate precoce (boala Bruton, unele imunodeficiențe combinate severe) sau terminal (imunodeficiența comună variabilă), defecte ale cooperării dintre limfocitul B și T (unele imunodeficiențe combinate severe), defecte ale switch-ului pentru sinteza de imunoglobuline G (sindroamele de hiperIgM) sau defecte intrinseci ale limfocitului B. Expresia clinică esențială

constă în infecții recurente, persistente, în ciuda tratamentului corect, de severitate neobișnuită, cu germeni încapsulați, dar și în boli autoimune și cancer, cu un risc mai mare decât pentru populația generală. Explorările necesare stabilirii tipului de imunodeficiență sunt multiple și sofisticate cuprinzând imunograma, subclasele de IgG, subpopulațiile limfocitare, răspunsul la vaccinare și chiar teste genetice, obligatorii pentru diagnosticul definitiv în anumite tipuri de imunodeficiențe primare. Tratamentul se adresează, pe de o parte complicațiilor infecțioase, autoimune, maligne, iar pe de altă parte, în funcție de tipul de imunodeficiență, profilaxiei acestora prin administrarea periodică de imunoglobulină sau rezolvării defectului imun prin transplant medular. Un diagnostic precoce și precis, și un tratament corect vor oferi acestor bolnavi speranța la o viață normală.



RECENZIE LA MONOGRAFIA "FACTORII DE RISC ȘI ETIOPATOGENICI ÎN EVOLUȚIA ȘI CONTROLUL ASTMULUI BRONȘIC LA COPII"

AUTORI: SVETLANA ȘCIUCA, DR. HAB. MED., PROF. UNIV., RODICA SELEVESTRU, DR. MED., ANGELA CAZACU-STRATU, DR. MED., IANOS ADAM, DR. MED., LIUBA NEAMTU, DR. MED.

UNIVERSIATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Monografia "Factorii de risc și etiopatogenici în evoluția și controlul astmului bronșic la copii" își propune o trecere în revistă a astmului bronșic pediatric din prisma indicatorilor epidemiologici, a factorilor de risc și a unor aspecte de abordare clinico-explorativă. Există o preocupare crescută în lume pentru identificarea și studierea factorilor de risc ale bolilor alergice și respiratorii cronice, pentru implicarea factorilor responsabili la nivel național în prevenirea acestora, pentru creșterea nivelului de educație în sănătate și implicarea populației.

Actualmente, la nivel mondial se constată o tendință de creștere a maladiilor alergice, care, într-o măsură semnificativă, sunt determinate de condițiile ecologice, microambianța habituală și ocupațională. În lucrare este abordată o entitate nozologică frecventă în morbiditatea respiratorie a copilului – astmul bronșic, care impune diferite dificultăți diagnostice și de conduită terapeutică pentru medicina practică, precum și subiecte de discuții pentru cercetătorii specialităților de profil alergologie, pneumologie, igienă. Monografia prezintă o lucrare amplă a datelor literaturii de specialitate, preponderent din ultimii ani, precum și rezultatele studiilor explorative și clinice ale echipei de cercetare, care întrunește informația privind impactul factorilor de risc asupra copiilor cu astm bronșic.

Materialul din lucrare este expus într-o versiune clară, cu

reflectarea impactului multiplilor factori de risc, aspectelor etiopatogenice în evoluția, controlul și prevenția astmului bronșic la copii. Monografia este dedicată cercetătorilor din pneumologie, alergologie, medicilor pediatri, medicilor de familie, lucrătorilor din domeniul sănătate publică, medicilor rezidenți pediatri.

Sunt abordate aspectele fiziologice fiind bine conturate, delimitate și tratate cu rigoare științifică. Monografia conține un volum mare de date proprii, care constituie rezultatul numeroaselor cercetări pe parcursul a multor ani de colaborare a Clinicii de Pneumologie Pediatrică și Catedrei de Igienă (prof. Gr. Friptuleac).

Este o apariție editorială interesantă, demnă de a fi propusă cadrului medical. Experiența autorilor în direcțiile date este într-adevăr un ingredient indispensabil în rețeta unor totalizări în pediatrie. Autorii și-au atins obiectivul propus și au elaborat un îndrumar pentru medicii de familie, pediatri, studenții medicinii și pentru întreaga comunitate medicală care monitorizează copilul și starea lui de sănătate.

Recenzent – Șef Disciplină Alergologie, Universitatea „Apollonia”, Iași, România, Prof. univ., Georgeta Sinițchi

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: (0 22)72-91-18; 0-6978 7700.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor.

Ex.: 1. Devaney E J. – Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(3):854-8

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografii, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <http://www.artamedica.md> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md

COLEGIUL DE REDACȚIE