



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI  
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Imunodeficiența primară  
IgA selectivă  
Protocol clinic național**

**PCN-350**

*Chișinău, 2019*

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 24.01.2019, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.367 din 25.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiența primară IgA selectivă”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Șciuca Svetlana</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef Clinică Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului;
<b>Selevestru Rodica</b>	d.ș.m., asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Tomacinschii Cristina</b>	medic rezident pediatru, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghinda Serghei</b>	d.h.ș.m., profesor cercetător, Șef Laborator Imunologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc.

**Recenzenti oficiali:**

<b>Țurea Valentin</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Director medical, Șef Clinică Hematologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului;
<b>Șit Suzana</b>	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Stasii Ecaterina</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghicavii Victor</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Gudumac Valentin</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Curocichin Ghenadie</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Osoianu Iurie</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Zara Vladislav</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

<b>CUPRINS</b>		<b>pag</b>
<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b>		<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b>		<b>5</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b>		<b>5</b>
<b>A.1.</b> Diagnosticul.....		<b>5</b>
<b>A.2.</b> Codul bolii (CIM 10) .....		<b>5</b>
<b>A.3.</b> Utilizatorii.....		<b>5</b>
<b>A.4.</b> Scopurile protocolului.....		<b>5</b>
<b>A.5.</b> Data elaborării protocolului.....		<b>6</b>
<b>A.6.</b> Data următoarei revizuirii.....		<b>6</b>
<b>A.7.</b> Lista și informațiile de contact ale autorilor care au participat la elaborare.....		<b>6</b>
<b>A.8.</b> Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat.....		<b>6</b>
<b>A.9.</b> Definițiile folosite în document.....		<b>7</b>
<b>A.10</b> Informația epidemiologică.....		<b>7</b>
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>		<b>8</b>
<b>B.1.</b> Nivel de asistență medicală primară.....		<b>8</b>
<b>B.2.</b> Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....		<b>8</b>
<b>B.3.</b> Nivel de asistență medicală spitalicească .....		<b>9</b>
<b>C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b>		<b>10</b>
<b>C.1.1</b> Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP .....		<b>10</b>
<b>C.1.2</b> Algoritmul <b>general</b> de conduită al IDP .....		<b>10</b>
<b>C.1.3</b> Algoritmul de conduită al IDP, IgA selectivă .....		<b>11</b>
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>		<b>11</b>
<b>C.2.1</b> Clasificarea (caseta 1, tabelul 1) .....		<b>11</b>
<b>C.2.2</b> Etiologia IDP (caseta 2) .....		<b>11</b>
<b>C.2.3</b> Profilaxia secundară în IDP IgA selectivă (caseta 3,4,5) .....		<b>13</b>
<b>C.2.4</b> <i>Screening pacientului cu IDP</i> (caseta 6,7) .....		<b>14</b>
<b>C.2.5</b> Conduita pacientului cu IDP (caseta 8) .....		<b>15</b>
<b>C.2.5.1</b> <i>Anamneza</i> (caseta 9).....		<b>15</b>
<b>C.2.5.2</b> <i>Istoricul bolii</i> (caseta 10) .....		<b>15</b>
<b>C.2.5.3</b> <i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11) .....		<b>15</b>
<b>C.2.5.4</b> <i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i>		<b>16</b>
<b>C.2.5.5</b> <i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i>		<b>16</b>
<b>C.2.5.6.</b> <i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25) .....		<b>19</b>
<b>C.2.5.7</b> <i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....		<b>20</b>
<b>C.2.5.8</b> <i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....		<b>20</b>
<b>C.2.5.9</b> <i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32).....		<b>21</b>
<b>C.2.5.10</b> <i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....		<b>21</b>
<b>C.2.5.11</b> <i>Prognosticul</i> (caseta 34).....		<b>21</b>
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>		<b>23</b>
<b>D.1</b> Instituții de asistență medicală primară .....		<b>23</b>
<b>D.2</b> Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....		<b>23</b>
<b>D.3</b> Instituții de asistență medicală spitalicească .....		<b>23</b>
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>		<b>24</b>
<b>ANEXE</b>		<b>25</b>
<b>1.</b> Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei .....		<b>25</b>
<b>2.</b> Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți) .....		<b>26</b>
<b>3.</b> Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP .....		<b>28</b>
<b>4.</b> Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....		<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>		<b>30</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

AEE	Angioedem ereditar
Btk	<i>B-cell tyrosin-kinase</i>
C1-INH	C1-inhibitor esterazei
CD	„ <i>cluster of differetiation</i> ” cluster de diferențiere
CIC	complexe imune circulante
CIM-X	Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
ECO-CG	<i>Ecocardiografia</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESID	( <i>European Society for Immunodeficiencies</i> )
GCS	glucocorticosteroizii
HIV	virusul imunodeficienței umane
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IDC	Imunodeficiența combinată
IDP	Imunodeficiența primară
IFCF	Imunofenotiparea prin citometrie în flux ( <i>flow cytometry</i> )
IfN gamma	Interferon <i>Gamma</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IgG i/v	Imunoglobulina G intravenoase
IL2	Interleukin-2
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
IUIS	Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice
LAD	Deficit de adeziune leucocitară ( <i>Leukocyte Aderența Deficit</i> ).
lf.-T-și lf.-B	Limfocitele T, B
MBL	Lectina fixatoare de manoză ( <i>MBL mannose binding lectin pathway</i> )
MF	Medic de familie
NK	<i>Natural killer cells</i>
NTB	un colorant – albastru-nitrat de tetrazol ( <i>nitro blue tetrazolium</i> )
PCN	<i>Protocol clinic național</i>
PCR	Proteina reactivă C
RML	Reacția mixtă limfocitară
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
RT-PCR	Reacție de revers transcripție ( <i>polymerase chain reaction</i> )
SD	Deviații standarte
SSCP	<i>Single strand conformation polymorphism</i>
T C	Tomografie computerizată
TCR alfa/beta	<i>T-cell receptor</i>
TNF alpha	<i>Tumor necrosis factor</i>
TTL	Test de transformare limfoblastică
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
XLA	<i>X-linked agammaglobulinemia</i>

### Recomandările medicinei bazate pe dovezi:

**Nota:** B\* - Revizuirea sistematică (+) sistematică a studiilor de cohorta sau de control al cazurilor sau a studiilor de cohorta sau studii de caz de înaltă calitate (++) cu un risc foarte scăzut de erori sistematice sau RCT cu un risc scăzut (+) de eroare sistematică, rezultatele cărora pot fi extinse la populația corespunzătoare.

C\*\* - Un studiu de cohorta sau studiu de caz sau un studiu controlat fara randomizare, cu risc scazut de eroare sistematica (+). Rezultatele cărora pot fi extinse la populația corespunzătoare sau RCT cu un risc foarte scăzut sau scăzut de erori sistematice (++ sau +), ale căror rezultate nu pot fi răspândite direct în populația relevantă.

D\*\*\* - O descriere a unei serii de cazuri sau a unui studiu necontrolat sau a unui aviz al experților.

F\*\*\*\* - Pe baza consensului Grupului comun de lucru privind parametrii practici.

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Laboratorului de Imunologie Institutul Ftiziopneumologie. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Imunodeficienței primare IgA selectivă și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: *Imunodeficienței primare, IgA selectivă*

*Exemple de diagnostic clinic:*

1. Imunodeficiență primară IgA selectivă. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.
2. Deficit de imunoglobulină A selectiv (DI IgA) (Cifrul CIM-10 D 80.2)

### A.2 Codul bolii (CIM 10): D80.2 [1,2,8,16].

### A.3. Utilizatorii:

- ✓ Oficiile medicilor de familie (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
  - ✓ centrele de sănătate (medici de familie);
  - ✓ centrele medicilor de familie (medici de familie);
  - ✓ instituțiile/secțiile consultative (medici pediatri, interniști, pneumologi, imunologi, infecționiști, reumatologi, oncologi, neurologi, hematologi, otolaringologi);
  - ✓ asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, interniști și pediatri);
  - ✓ secțiile de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, regionale, municipale și republicane (medici pediatri, interniști, pneumologi, imunologi, infecționiști, reumatologi, oncologi, neurologi, hematologi, otolaringologi);
  - ✓ secția de pneumologie a IMSP IMșiC (medici pneumologi, pediatri);
  - ✓ secția de terapie IMSP SCR (medici interniști, alergologi);
- Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu IDP, IgA selectivă;
2. Diagnosticul precoce al IDP, IgA selectivă;
3. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP, IgA selectivă la pacienți;
4. Reducerea riscului de progresare a episoadelor de IDP, IgA selectivă la pacienții în maladii cronice ireversibile;
5. Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP, IgA selectivă la copii și adulți;
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile oncologice IDP, IgA selectivă la copii și adulți;
7. Managementul terapeutic (tratamentul manifestărilor infecțioase, realizarea normalizării



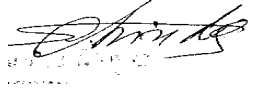



**A.5. Data elaborării protocolului: 2019**

**A.6. Data reviziei următoare: 2024**

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

Numele	Funcția deținută
<b>Șciuca Svetlana</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Selevestru Rodica</b>	d.ș.m., asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Tomacinschii Cristina</b>	medic rezident pediatru, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” ;
<b>Ghinda Serghei</b>	d.h.ș.m., profesor cercetator, Șef Laborator Imunologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc.

**A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat**

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	
Comisia Stiintifico-Metodica de profil „Medicina generală”	
Comisia Stiintifico-Metodica de profil „Imunologie, microbiologie, virusologie”	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale	

**A.9. Definițiile**

**IDP IgA selectivă** 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 [2,8,9,24].

**IDP IgA parțial** reprezintă scăderea concentrației IgA cu  $\geq 2DS$  față de valorile standart pentru vîrstă.

**IgA** - imunoglobulina A constituie  $\approx 10-15\%$  din volumul total al imunoglobulinelor serice la maturi. Masa moleculară  $\approx 160$  kD al monomerului și  $\approx 390$  kD al dimerului. Concentrația  $\approx 1,5-4,0$  g/l. Viteza de sinteză – 15-50 mg/kg în zi. Subclasele – IgA1, IgA2. Timpul de hemiscindare – 6 zile.

Proprietăți și funcții: IgA clasa de bază a imunoglobulinelor secrețiilor seroase și mucoase (lapte, colostru, salivă) și secretelor tractului respirator, digestiv și urogenital.

Dacă în serul sangvin raportul IgG/IgA este 5-6, atunci în cele secrete acest raport poate fi mai mic de unu. Asigură imunitatea locală, de apărare imună a nou-născutului în primele zile de viață, nu activează complementul. Legîndu-se cu antigenul (bacterie) IgA reține fixarea lor de suprafața epitelială a celulei și împiedică pătrunderea lor în organism. Totodată complexe imune formate sunt aduse activ pe suprafața membranei mucoase după legarea lor cu fragmentul transportator în membranele epiteliale.

Acest proces de «curățare» completează sistemul de fagocitoză [9,24].

### **A.9. Informația epidemiologică**

Prevalența IDP nu este cunoscută cu exactitate în lume. Se apreciază că incidența IDP este de aproximativ 10-11/100.000/ an, cel mai frecvent tip de IDP fiind deficitul selectiv de IgA (aprox. 1 caz la 310-2170 indivizi), urmat de imunodeficiența comuna variabilă (CVID) (1/ 10.000 indivizi), sindromul de imunodeficiență combinată severă (SCID) fiind mult mai rar (1/100.000 – 500.000 indivizi) [14,17,18,].

Conform datelor literaturii de specialitate, IDP IgA selectivă este o patologie sporadică, în 20% fiind implicat și factorul ereditar prin transmitere autosomal recisivă, sau autosomal dominantă, fiind frecvent întâlnită în familiile unde careva din membri e diagnosticat cu CVID. IDP IgA parțial poate fi în cazul rubeolei congenitale, infecției cu EBV, parvovirus B19, administrarea de fenitoină, sulfasalazină, ciclosporină, captopril. IDP IgA selectivă este cea mai frecventă formă de PID, prevalența generală în populația de culoare albă fiind de 1:600. În cazul altor țări prevalența variază de la 1:163 în Spania, 1:252 în Nigeria, 1:875 în Anglia până la 1:5300 în China. Incidența 1:600 [29].

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentația copilului cu IDP</li> <li>Profilaxia</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor de risc (caseta 2-4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primară	<ul style="list-style-type: none"> <li>În țară nu se efectuează</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală (caseta 6)</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Evaluare genetică la prezența mutației (caseta 7).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de IDP, IgA selectivă	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP</li> <li>Istoricul bolii</li> <li>Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</li> <li>Explorări paraclinice orientative (screening)</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritmul general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.)</li> <li>Anamneza (caseta 9); Istoricul bolii (caseta 10)</li> <li>Examenul obiectiv (caseta 11)</li> <li>Investigațiile paraclinice (screening) în IDP (caseta 12, 13)</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la IDP.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația medicului specialist (caseta 23).</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 27, 28).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc.</li> </ul> </li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Tratamentul în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)
4. Supravegherea (C.2.5.10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDP.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33)
<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentația copilului cu IDP</li> <li>Profilaxia</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 2-4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primară	<ul style="list-style-type: none"> <li>În țară nu se efectuează</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală (caseta 6)</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Evaluare genetică la prezența mutației (caseta 7).
<b>2. Diagnosticul</b>		



2.1. Suspectarea diagnosticului de IDP, IgA selectivă	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritm general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP</li> <li>Istoricul bolii</li> <li>Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</li> <li>Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>)</li> <li>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare)</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritm general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.)</li> <li>Anamneza (caseta 9); Istoricul bolii (caseta 10)</li> <li>Examenul obiectiv (caseta 11)</li> <li>Investigațiile paraclinice (<i>screening</i>) în IDP (caseta 12, 13)</li> <li>Diagnostic paraclinic adițional (suplimentar) (caseta 14-23)</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la IDP.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Consultația medicului specialist (caseta 23). <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 26, 27).</li> </ul>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc.</li> </ul> </li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratatamentul în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.5.10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDP.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33).
<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsurile)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 27-28).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului IDP, IgA selectivă (C.1.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritm general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP</li> <li>Istoricul bolii</li> <li>Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</li> <li>Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>)</li> <li>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare)</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Algoritm general de conduită a IDP la pacienții cu diagnosticul posibil de IDP (C.1.2.)</li> <li>Anamneza (caseta 9); Istoricul bolii (caseta 10)</li> <li>Examenul obiectiv (caseta 11)</li> <li>Investigații paraclinice (<i>screening</i>) în IDP (caseta 12, 13)</li> <li>Diagnostic paraclinic adițional (caseta 14-23)</li> </ul>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> Tratatamentul în funcție de evoluția maladiei (caseta 28-31, Tabelul 2)
<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile.</li> </ul>	Eliberarea extrasului cu recomandări <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 33).</li> <li>Oferirea informației pentru pacient (Anexa 2)</li> </ul>

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [1,2,8,10,12]:

1. Incidență înaltă de otite (de 6-8 ori pe an);
2. Câteva sinusite confirmate (4-6 ori pe an);
3. Mai mult de 2 pneumonii pe an;
4. Abcese recurente profunde ale pielii și ale organelor interne;
5. Necesitatea terapiei antibacteriene îndelungate pentru combaterea infecției (2 și > luni)
6. Necesitatea terapiei antibacteriene intravenoase pentru combaterea infecției;
7. Nu mai puțin de 2 infecții severe (meningită, osteomielită, celulită, sepsis);
8. Retard în dezvoltarea fizică (masa și talia) a copilului sugar, diaree persistentă, malabsorbție;
9. Mărgăritărel persistent sau afectarea micotică a pielii la copilul mai mare de 1 an;
10. În familie: prezența cazurilor de IDP, cazurilor de deces al copiilor de vârstă fragedă după infecțiile severe sau vaccinări.

**IDP se suspectează la pacient dacă sunt prezente cel puțin 2 din 10 semne enumerate.**

### C.1.2. Algoritm general de conduită a IDP

Criterii diagnostice în conduita IDP pe etape [2,14,18]:

<b>Posibile</b>	<p>→ <b>La pacienții cu diagnosticul posibil se determină unele semne clinice și pot fi examinați prin teste paraclinice orientative (screening)</b>  <b>Din istoricul bolii:</b> Durata infecțiilor: virale &gt; 7 zile, bacteriene &gt; 21 zile.  <b>Semne fizice:</b>  <b>Criterii majore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecvența crescută a infecțiilor (bacteriene, virale, micotice și parazitare).</li> <li>• Durată crescută, evoluție severă, complicații și remisiuni parțiale.</li> <li>• Simptomatologie clinică evocatoare de IDP și/sau provenind din familie cu IDP</li> </ul> <p><b>Criterii moderate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupții cutanate (eczeme, candidoză), abcese recurente, ulceratii ale mucoasei bucale; deficitul de creștere, diaree cronică, hepatosplenomegalie.</li> <li>• Manifestări autoimune, leziuni cutanate tip lupus-like sau dermatomiozită</li> <li>• Absența ganglionilor și a amigdalelor</li> </ul> <p><b>Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziuni conjunctivale tip telangiectatic, eczeme cronice</li> <li>• Ataxie cerebeloasă, nanism dizarmonios, endocrinopatii, albinism parțial,</li> <li>• Trombocitopenie</li> </ul> <p><b>Explorări paraclinice orientative (screening) (C.2.5.4):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hemoleucograma</b> - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie</li> <li>• <b>Analiza biochimică a sângelui:</b> proteina totală și fracțiile; nivelului ionilor de calciu; trigliceridele; feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă etc.</li> <li>• <b>Saturația oxigenului, Analiza generală a urinei</b></li> </ul>
<b>Probabil</b>	<p>→ <b>Diagnosticul probabil se bazează pe indicii clinici, paraclinici orientativi (screening) și paraclinici adiționali (suplimentari) (exactitatea diagnosticului - 85%)</b>  <b>Explorări paraclinice adiționale (suplimentare) (C.2.5.4):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testarea imunoglobulinelor serice A, M, G, E, evaluarea anticorpilor (Ac) funcționali împotriva antigenelor (Ag) specifice după vaccinare; Testele de hipersensibilitate tardivă, Evaluarea sistemului complement, Testul de fagocitoză și testul cu NBT (Nitro blau tetrasolium), Flowcitometria/ Imunofenotiparea, Teste de citotoxicitate, Teste de proliferare, Examen bacteriologic, Examenul serologic pentru determinarea florei atipice, PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC, alte..</li> </ul>
<b>Veridice (Exacte)</b>	<p>→ <b>Diagnosticul considerat veridic se bazează pe datele clinice, imunologice și molecular-genetice (exactitatea diagnosticului - 98%)</b>  <b>Tehnici analitice și de cercetare: Tehnici de citogenetică și biologie moleculară</b></p>

**C.1.3. Algoritm de conduită al IDP, IgA selectivă [1,8,13,29]**

**Criteriile diagnostice în IDP IgA selectivă se repartizează în 3 categorii:**

<b>Posibile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient de sex masculin sau feminin cu vârsta peste 4 ani, care are un nivel seric de IgA cel puțin 2SD sub valorile vârstei,</li> <li>• cu nivel seric normal de IgG și IgM, la care s-au exclus alte cauze de hipogamaglobulinemie.</li> <li>• răspuns anticorp de tip IgG normal la vaccină.</li> </ul>
<b>Veridice (Exacte)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient de sex masculin sau feminin cu vârsta peste 4 ani, care are un nivel seric de IgA sub 0,07g/l,</li> <li>• nivel seric normal de IgG și IgM, la care s-au exclus alte cauze de hipogamaglobulinemie.</li> <li>• răspuns imun de tip IgG normal la vaccină.</li> </ul>

**C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR**

**C.2.1. Clasificarea [8,12,25]**

**Caseta 1. Clasificarea IDP IgA selectivă (Variante clinice)**

- IDP deficiență IgA selectivă
- IDP deficiență IgA parțială

**Cu manifestări:**

<p><b>Infecții respiratorii asociate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusite acute și cronice</li> <li>• Otite acute și cronice</li> <li>• Faringite</li> <li>• Bronșite</li> <li>• Pneumonii – rar</li> <li>• Bronșectazii - rar</li> </ul>	<p><b>Infecții și tulburări gastro-intestinale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastroenterocolite</li> <li>• boala celiacă,</li> <li>• giardioza,</li> <li>• hiperplazia limfocitară nodulară (NLH),</li> <li>• colita ulceroasă,</li> <li>• boala Crohn,</li> <li>• anemia pernicioasă</li> </ul>
<p><b>Alergii Astmul bronșic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatita atopică</li> <li>• Conjunctivita/rinita alergică,</li> <li>• urticaria,</li> <li>• alergii alimentare</li> </ul>	<p><b>Boli autoimune</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boala celiacă</li> <li>• Purpura trombocitopenică idiopatică</li> <li>• Anemie hemolitică autoimună</li> <li>• Artrita reumatoidă autoimună</li> <li>• Tiroidita autoimună</li> <li>• Lupus eritematos idiopatic</li> </ul>
<p><b>Infecții nefro-urinare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pielonefrita</li> <li>• Cistită</li> </ul>	<p><b>Malignități</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• limfoame (în special cu celule B)</li> <li>• tumori gastrointestinale (adenocarcinom, preponderent gastric)</li> </ul>

**C.2.2. Etiologia [5,19,28].**

**Caseta 2. Etiologia și patogenia**

- Ereditar (20%)
  - Mutație a regiunii constante a lanțului greu
  - Anormalitatea TACI și BAFFR
  - Defectul diferențierii terminale al limfocitelor B (lipsa acțiunii moleculelor co-stimulatoare sau citokine fi IL-4, IL-6, IL-7 sau IL-10)
- Necunoscută

Tabelul 1. Clasificarea IDP UMORALE incluse în actualizarea din 2017 a clasificării IUIS [1,2,12,17,18]

Deficiențe predominant umorale cu afectarea anticorpilor			
(a) Hipogamaglobulinemia		(b) Alte deficiente ale anticorpilor	
Aprecierea imunoglobulinelor serice: IgA, IgM, IgG			
<p><b>IgG, IgA și/sau IgM ↓↓</b>                      Exlude cauze secundare: medicamente(Hx), mielom multiplu, limfomă, pierdere de Ig prin urina, TGI, piele                      → <b>Numărarea limfocitelor (CD19+) Citometrie de flux (CF)</b></p>		<p>Izotip, lanțuri ușoare sau deficiențe funcționale cu nivel normal al limf B</p> <p><b>Deficiență IgA selectivă.</b> <i>Necunoscută.</i> Infecții bacteriene, autoimunitate. IgA nivel foarte scăzut sau absent, cu alte izotipuri normale, subclase - N și Ac specifici - N</p> <p><b>Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului.</b> <i>Necunoscută.</i> De obicei nu sunt asociate infecții severe, abilitate N de a produce Ac la vaccinuri. IgG ↓, IgA ↓</p> <p><b>Deficiența subclaselor IgG cu deficiență IgA.</b> <i>Necunoscută.</i> Infecții bacteriene recurente. IgA ↓ cu IgG ↓ una sau mai multe subclase</p> <p><b>Deficiența subclaselor IgG izolată.</b> <i>Necunoscută.</i> De obicei asimptomatic, puțini pot avea răspuns slab prin Ac specifici și infecții recurente virale/bacteriene. Reducerea unei sau mai multe subclase IgG</p> <p><b>Deficiența Ac specifici cu Ig și limf B normale.</b> <i>Necunoscută.</i> Scăderea abilității de a produce Ac specifici. Ig - N</p> <p><b>Mutația și deleția lanțului greu al Ig.</b> <i>Mutația sau del crs 14q32.</i> Poate fi asimptomatic. Una sau mai multe subclase IgG și/sau IgA sau IgE - absent</p> <p><b>Deficiența lanțului kappa.</b> <i>IGKC.</i> Asimptomatic. Toate Ig au lambda lanț ușor.</p> <p><b>Deficiență IgM selectivă.</b> <i>Necunoscută.</i> Infecții cu pneumococ/bacteriene. Lipsa IgM seric</p>	
<p><b>R absent</b></p> <p>Infecții bacteriene severe. Toate izotipurile de Ig↓  <b>XLA BTK</b>, la unii pacienți Ig detectabile. ProLimf B – N  <b>AR: μ lanțuri grele.</b> IGHM  <b>Igα def CD79A Igβ def CD79B</b>  <b>BLINK def.</b> BLINK λ5 def                      IgLL1, Limf proB-N  <b>PI3KR1 def</b> limf proB determinabile, <b>AD E47 factor de transcripție def TCF3</b></p>	<p><b>B &gt; 1 %</b></p> <p>Fenotip CVID</p> <p><b>CVID f/ă defect genetic specificat</b>                      Fenotip clinic variabil: mai &gt; au infecții recurente, limfoproliferări policlonale, citopenii autoimune, și/sau patologie granulomatoasă</p> <p>AD. Infecții bacteriene severe; Susceptibilitate EBV. <b>Mutație PIK3CD(GOF).</b> PIK3CD GOF, pro-Bc scăzut. <b>Deficiența PIK3R1(LOF)</b> PIK3CD. Proc-Bc prezente, limf Bmemory ↓</p>	<p><b>CD19 deficiență</b> Inf. recurente, posibil glomerulonefrite</p> <p><b>CD20 deficiență</b> Infecții recurente, IgG↓, IgM și IgA N/↓</p> <p><b>CD21 deficiență</b> Infecții recurente, IgG↓, Răspund anti Pc</p> <p><b>TRNT1 deficiență</b> Anemie sideroplastică congenitală, surditate, dezvoltare întârziată. Limf B deficiență și hipogamaglobulinie</p> <p><b>NFKB1 deficiență</b> AD Infecții sinopulmonare recurente, EBV proliferări, BPOC, autoimunitate, autoinflamații, IgG N/↓, limf B N/↓, Limf B memory ↓</p> <p><b>NFKB2 deficiență</b> AD Infecții sinopulmonare recurente, alopeție, endocrinopatii (insuf adrenaală centrală). Limf B ↓</p> <p><b>IKAROS deficiență IKZF1</b> AD Infecții sinopulmonare recurente. Limf B N/↓, posibil în scădere cu vârsta</p> <p><b>ATP6AP1 deficiență</b> XL Hepatopatie, leucopenie, hipogamaglobulinie</p>	<p>Reducerea severă a nivelului seric IgG și IgA cu nivel normal/↑ IgM și număr normal al limf B : Hiper IgM sindrom</p> <p><b>AID deficiență.</b> <i>AICDA.</i> Infecții bacteriene, mărirea ggl limfatici și centrului germinal</p> <p><b>UNG deficiență.</b> UNG. Mărirea ggl. Limfatici și centrului germinal.</p> <p><b>INO80.</b> <i>INO80.</i> Infecții bacteriene severe.</p> <p><b>MSH6.</b> <i>MSH6.</i> Istoric personal sau familial de cancer. Defecte variabile IgG, la unii IgM ↑, limf B memory ↓</p> <p><b>Linf B ↑</b> din cauza activării NF-κB constitutive</p> <p><b>CARD11 GOF.</b> <i>CARD11.</i> AD. sindrom BENTA Splenomegalie Limfadenopatie, Răspuns slab la vaccinuri</p>
<p><b>Deficiența PTEN (LOF)</b> PTEN. AD. Limfoproliferări. Autoimunitate</p> <p><b>CD81 deficiență</b> Infecții recurente, posibil glomerulonefrite</p> <p><b>TAC1 deficiență</b> TNFRSF13B AD sau AR. Expresie clinică variabilă</p> <p>BAFF receptor deficiență TNFRSF13C expresie clinică variabilă. IgG↓ IgM↓</p> <p><b>TWEAK deficiență</b> (TNFSF12) AD infecții bacteriene, pneumonii, trombocitopenie, neutropenie. IgM↓ IgA↓, lipsa Ac antiPC</p> <p><b>Manosil-oligosaharid glucozidază deficiență (MOGS)</b> GCS1 Infecții bacteriene sau virale, Maladii neurologice severe, cunoscut ca GDG-Iib.</p> <p><b>TTC37 deficiență</b> Infecții recurente bacteriene și virale. Cădere anormală a părului: trichorexis nodosa. Răspuns prin Ac slab la PC</p> <p><b>IRF2BP2 deficiență.</b> Infecții recurente, posibil boli autoimune și inflamatorii. Hipogamaglobulinie, IgA absent</p>			

AD: transmisie dominantă autosomală; AR: transmisie autosomală recesivă; Bc: celule B; BENTA: Celule B cu NF-κB și anergia celulelor T; CD: grup de diferențiere; CF: citometria în flux; BPOC: boala pulmonară obstructivă cronică; def: deficiență; EBV: virusul Epstein Barr; GOF: câștig de funcție; Hx: istoricul pacientului; Ig: imunoglobuline; Nl: normal; XL: transmisie X-link

### Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [12]

1. Este esențial să se mențină un nivel ridicat de suspiciune pentru IDP în cazul pacienților care prezintă infecții recurente, boli autoimune, malignități și combinații ale acestor afecțiuni (D).
2. Alte condiții care pot crește susceptibilitatea pentru infecții (alergii, hipertrofia adenoidă, fibroza chistică, diskinezia ciliară și anomalii de dezvoltare pulmonară, stilul de viață, expunerea pasivă (sau activă) la fumat, ș.a.) trebuie precăutate la pacienții cu IDP suspect. (D)
3. Este important să se confirme localizarea exactă a infecției și microorganismului cauzal, atunci când este posibil, la orice pacient cu IDP cunoscut sau suspectat. (F)  
(sunt necesare date privind imagistica, biopsia și/sau cultura; aceste date sunt, de asemenea, importante pentru prescrierea corectă și pentru interpretarea răspunsului la terapie și ar putea indica necesitatea modificării managementului global la pacienții cu IDP cunoscut).
4. O anamneză familială detaliată, amplă (de exemplu, infecții recurente, absența infecțiilor la frați, decese precoce și IDP diagnosticat) trebuie obținute atunci când diagnosticul diferențial include o IDP. (D)
5. Este recomandată o abordare treptată pentru a evalua IDP suspectate. (D)
6. Evaluarea răspunsurilor imune specifice este esențială pentru diagnosticarea PIDD. (C)
7. IDP ar trebui să fie definite la nivel genetic dacă managementul acestora ar putea fi afectat. (F)  
(stabilirea leziunii genetice precise responsabile pentru un fenotip imunodeficient este de dorit din următoarele motive: (1) diagnosticul, prognosticul și tratamentul fără echivoc; (2) consilierea genetică precisă și planificarea sarcinilor ulterioare; (3) definirea asociațiilor de genotipofenotipuri; și (4) identificarea candidaților pentru terapii specifice genelor.

### C.2.3. Profilaxia secundară în IDP IgA selectivă [21,22,25,28].

#### Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP

- alimentația copilului sugar
  - ✓ naturală
  - ✓ cu amestecuri lactate adaptate
  - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice
  - ✓ diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului
  - ✓ restricția în alimentație a produselor cu grad de alergizare înalt
- principiile dietei hipoalergice
  - ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere și dezvoltare
  - ✓ eliminarea/limitarea alimentelor alergen-cauzale, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albiși, pește și produse de mare, fructe, pomușoare și legume de culoare roșie și oranj: zmeură, căpșune, citrice, piersice, caise, roșii, morcov);
  - ✓ eliminarea completă a alergenilor alimentari încriminați
  - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice, diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului;
  - ✓ dieta hipoalergică trebuie să fie echilibrată, cu necesarul fiziologic de calorii, vitamine, micro-elemente în cantități optime pentru creștere, cu calități organoleptice plăcute.
  - ✓ respectarea regulilor de prelucrare termică a produselor alimentare (fierbere, înăbușire)
- dieta hipoalergică include
  - ✓ fructe de culoare deschisă (mere albe, verzi, prășade verzi, cireșe galbene), măcriși
  - ✓ legume (varza albă, verde, bostanei, cartofi, ridiche albă)
  - ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, smântână, brânză, unt)
  - ✓ crupe (orez, hrișcă, arpacaș, ovăz, orz)
  - ✓ carne de vită, porc degresată, iepure, curcan
  - ✓ uleiuri vegetale, pâine de grâu de calitate a doua, zahar (fructoză)

#### Notă

- ✓ Pentru fiecare pacient interdicția alimentară poate fi temporară sau pe termen lung
- ✓ Constant se vor face încercări precaute de reintroducere a alimentelor în rația copilului, mai cu seamă a celor mai importante (carnea, legumele, lactatele)
- ✓ Se vor practica așa numitele diete rotatorii – revenirea la același produs alimentar după un interval de restricție – de obicei de 6 luni
- ✓ Reintroducerea unui nou produs alimentar se va face odată la 5-7 zile, măbind treptat cantitatea
- ✓ Pentru așa alergeni ca ou, pește, alune, nuci, mierea de albine, ciocolata, intervalul de restricție alimentară va fi 4-5 ani și mai mult în unele cazuri

- ✓ Alimentele noi vor fi incluse în regimul alimentar cu prudență numai în remisiune: absența simptomelor respiratorii, valorile PEF corespunzând zonei verde, lipsa erupțiilor cutanate și dereglărilor digestive
- ✓ La apariția unor reacții alergice la produse alimentare (prurit și senzație de arsură în gură, grețuri, vomă, diaree, erupții cutanate, prurit cutanat, edem Quincke, șoc anafilactic, acces de astmă) produsul suspect va fi interzis încă pe 6 luni, uneori pe toată viața, în caz de toleranță – se introduce alt aliment. Menținerea manifestărilor alergice mai mult de 2 săptămâni pe fundal de dietă hipoalergică presupune o sensibilizare polivalentă și impune un regim hipoalergic alimentar mai sever, revederea zilnicului alimentar și consultația alergologului.

**Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [ 6,7,10,]**

**Profilaxie de expoziție**

- profilaxie programată – prevenirea infectării cu bacterii, și a alergiilor
- Ameliorarea rezistenței antiinfecțioase a copilului
- Evitarea infectării în perioadele cu risc sezonier de îmbolnăvire
- evitarea contactelor cu persoanele bolnave
  - evitarea aglomerațiilor de oameni, transportului obștesc
- măsuri sanitaro-igienice: aerisirea încăperilor, folosirea lămpilor bactericide
  - regimul de “mască” pentru familie cu pacient bolnav IRA
  - vitaminoterapie (fructe, legume, polivitamine)
  - Prevenirea anafilaxiei secundare transfuziilor

**Caseta 5. Profilaxia specifică [7,10]**

Vaccinarea conforma calendarului (cu excepția vaccinurilor vii atenuate) și revaccinarea în cazul titrului insuficient de anticorpi la vaccinurile polisaharidice

Vaccinuri contraindicate:

- contraindicate vaccinurile vii (BCG, poliomielita, rujeolă, rubeola, oreion, varicela)

Recomandate:

- imunizare antigripală anual, vaccinurile virale atenuate sunt bine suportate, nu produc infecții clinice
- sunt indicate doar vaccinurile moarte (pertusis, difteria, tetanos, hepatita B, poliovaccinul atenuat)
- Anti Pneumococ, HiB (după vârsta de 12-59 luni)

**Notă:** Celelalte vaccinuri nu sunt contraindicate, doar că nu se cunoaște capacitatea organismului de a produce AC, de aceea se recomandă dozarea acestora cu revaccinare ulterioară la necesitate.

**Obligatoriu:** evaluarea indicilor imunității celulare înaintea administrării vaccinurilor vii atenuate.

**Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [12]**

1. Vaccinurile vii nu trebuie administrate la pacienții cu imunitate specifică sever afectată. (C)  
(Comitetul consultativ privind practicile de imunizare nu recomandă administrarea de vaccinuri ROR sau pentru varicelă la pacienții cărora li se administrează imunoglobulină, deoarece vaccinurile ar fi inactivate. După o singură doză IVIG de substituție (300-800 mg/kg), imunizarea ROR sau pentru varicelă ar trebui întârziată cu 8 luni. Intervalul trebuie extins la 11 luni după perfuzia cu doze mari (2 g / kg).
2. Vaccinurile inactivate sau subunitare pot fi administrate pacienților imunocompromiși. (C)

**C. 2.4. Screening-ul pacientului cu IDP [4,14,18]**

**Caseta 6. Screening-ul primar** în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza/biopsia vilozităților corionice) și/sau postnatală a rudelor de gr. I, la nou născuții cu antecedente familiale de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

**Caseta 7. Screening-ul secundar** [4,14] prevede evaluarea genetică al pacienților din grupul de risc cu: suspecti de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

### C. 2.5. Conduita pacientului cu IDP IgA selectivă [12]

#### Caseta 8. Pași obligatorii în evaluarea IDP IgA selectivă

- Acuze, Istoricul bolii, Examenul obiectiv (caseta 9,10,11)
- Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau *screening*) în IDP (C.2.5.4)
- Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității ( C.2.5.5)
- Consult multidisciplinar
- Diagnosticul diferențial în IDP
- Criteriile de spitalizare, Tratamentul
- Sechele și complicații, Supravegherea în IDP
- Prognosticul evoluțiilor de IDP, *IgA selectivă*

#### C.2.5. 1. Anamneza [8,12]

##### Caseta 9. Acuzele în IDP IgA selectivă

- Acuze dictate de o varietate de manifestări clinice infecțioase și complicații poliorganice
- Febră prelungită, tuse persistent cu expectorații purulente, erupții cutanate, stomatită, afte
- Inapetență, scaune moi, pierdere în greutate

#### C.2.5.2. Istoricul bolii [8,12,14,18]

##### Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnestice IgA selectivă la pacient

- complicații postvaccinale (BCJ-ite diseminate, poliomielită paralică)
- infecții severe suportate cel puțin de 2 ori, cum ar fi meningitea, osteomielite, septicemie
- otite purulente, inflamația purulentă a sinusurilor - cel puțin 3-4 ori într-un an
- afte și leziuni cutanate fungice, dermatită atopică
- leziuni recurente purulente ale pielii, infecții bacteriene respiratorii recurente cu evoluție severă, cu tratament antibacterian îndelungat, diaree recurentă
- infecții oportuniste *Pneumocystis jirovecii/carinii*
- Infecții persistente, mai des decât se aștepta la vârsta pacientului
  - a) pentru copiii de vârstă preșcolară - de 9 ori sau mai mult,
  - b) pentru copiii de vârstă școlară - de 5-6 ori pe an și peste;
  - c) adolescenți - de 3-4 ori pe an.
- Starea sistemului limfoid, splină
- Prezența IDP în familie, copii decedați cu infecții poliorganice
- Antecedente hematologice: trombocitopenie, anemie, insotita de sindrom hemoragic, sângerare din rană ombilical, melena, petesii pe piele și membranele mucoase, echimoze, hematurie, sângerări nazale persistente

#### C.2.5.3 Examenul obiectiv [12].

##### Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu IgA selectivă

- Semne generale: agitație, somnolență, sindrom febril, sindrom toxiinfecțios
- Semne de afectarea sistemului bronhopulmonar (bronșite, pneumonii, insuficiența respiratorie), ale organelor ORL (otite, sinusite), ale intestinului (enterite, colite), ale ochilor (conjunctivite), ale pielii (piodermii), ale ganglionilor limfatici (limfadenite);
- Se întâlnesc cazuri de poliradiculoneurite enterovirale și poliomielită postvaccinală;
- Hipoplazia amigdalelor palatine și ganglionilor limfatici periferici, retard statural, artrite
- La 20% din pacienți se dezvoltă infecțiile cu evoluție foarte severă și neutropenie

#### C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP [8,9,12,18]

##### Caseta 12. Obligatorii

- **Hemoleucograma** - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie:
  - corpusculi *Howell Jolly* (formațiuni de 1-2 μm, rotunzi, roș-violet, câte 1-3 într-un eritrocit, component a nucleului); prezența granulelor în fagocite; limfocite cu citoplasmă bazofilă
- **Analiza biochimică a sângelui:**
  - proteina totală și fracțiile – reducerea γ-globulinelor evidențiază dereglarea sintezei de imunoglobuline; nivelului ionilor de calciu - caracterizează scăderea hipofuncție a glandei paratiroide (sindrom *DiGeorge*); trigliceridele - identifică hiperlipidemia (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*); feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă - reacții inflamatorii proteice în IDP; Creatinina; LDH
- **Saturația oxigenului**
- **Analiza generală a urinei**

##### Caseta 13. Recomandabile

- Determinarea cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE)
- Metoda *ELISA* pentru aprecierea infecției HIV
- Testarea funcției Ac „naturali” (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO)
- Proteina totală și fracțiile (electroforeza proteinelor)
- Examen bacteriologic din focarele de infecție
- Radiografia cutiei toracice
- ECG, Spirometria

#### C.2.5.5. Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității [8,24,25]

##### Caseta 14. Evaluarea imunității umorale

- **Teste cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE):** Permite evidențierea unei hip/agamaglobulinemii globale precum și a deficitului selectiv al unei clase de Ig. Tehnicile recomandate sunt: imunelectroforeza, electroforeza și imunofixarea, nefelometria.
- **Testarea anticorpilor (Ac) funcționali împotriva antigenelor (Ag) specifice** după vaccinare poate evidenția existența unui deficit imun umoral cu scăderea sau absența răspunsului organismului prin anticorpi la anumite tipuri de vaccinuri; nivelul normal al Ig serice nu poate exclude un deficit în ceea ce privește producția de Ac, de aceea ar trebui determinate subclasele de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) și răspunsul Ac la antigenele specifice după vaccinarea antidifterică, antitetanică, antipneumococică.
- **Testarea funcției Ac „naturali”** (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO) este absolut necesară în stabilirea diagnosticului de deficit imun umoral.

**Caseta 15. Testele de hipersensibilitate tardivă** constau în injectarea intradermică a anumitor antigene (*Candida*, *Tetanus toxoid*, *PPD*, *DNCB*) unui pacient sensibilizat anterior; un rezultat negativ ar putea ridica suspiciunea unui răspuns imun deficitar al T-lf. [8,14].

##### Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [8,25].

**Panelul de Ac monoclonali** prin metoda (IFCF) cuprinde: CD3, CD19, CD4, CD8, CD16/56, TCR alfa/beta, TCR gamma/delta, CD25, HLA-DR, CD38, CD69, CD40L.

- ✓ identificarea și cuantificarea citokinelor intracitoplasmatic (IL2, IL10, IfN gamma, TNF alpha) la nivelul lf.-T, determinându-se astfel cele 2 subseturi de lf.-Th: Th<sub>1</sub> și Th<sub>2</sub>;
- ✓ determinarea lf.-T cu memorie (CD45RO+51 CD62L+), a lf.-T naive (CD45RA+) și a lf.-B cu memorie (CD27+).

Dereglarea întregului sistem imun are un caracter instabil: în unele etape predomină componenta „helper”, iar în altele - cea „supresoare”, impunându-se interpretarea în contextul clinic.



**Caseta 17. Teste de citotoxicitate** [8,12].

Citotoxicitatea mediată celular este evaluată *in vitro* prin metode care măsoară efectul citotoxic al celulelor efector asupra celulelor țintă. Există 3 mecanisme implicate în citotoxicitate:

- citotoxicitatea specifică;
- ADCC (specificitatea este dată de Ac care învelesc celula țintă). Subsetul de limfocite ADCC intervine în prima fază a unei infecții virale.
- citotoxicitatea nespecifică mediată de NK (celulele efector nespecifice, fără restricție MHC). Activitatea NK se corelează cu capacitatea organismului de a elimina celulele tumorale din organele bogate în NK. Deasemenea, LyNK intervine în primele ore ale infecției acute, dar și în faza inițială a rejetului acut, urmând ca în faza tardivă să intervină lf.-T citotoxice specifice CD8 +.

NK sunt de obicei definite prin intermediul unei combinații de markeri de suprafața celulară (CD): CD3-, CD16+, CD56+.

Compartimentul CTL de memorie în final are loc prin două mecanisme:

- citolitic: dependent de producția de granzime (A, B) și perforine
- non-citolitic: dependent de producția de citokine (IFN $\gamma$  și TNF- $\alpha$ ) care au capacitatea de a inhiba proliferarea agenților patogeni intracelulari

**Caseta 18. Test de proliferare** [8,9,12] - evaluarea imunocompetenței limfocitare antiinfecțioase la persoane cu suspiciune clinică de imunodeficiențe congenitale sau dobândite care afectează imunitatea mediată celular. Index de stimulare: Mitogeni: >5; Antigeni: >3

Aceste teste funcționale *in vitro* explorează:

a) răspunsul la Ag specifice = **reacția mixtă limfocitară (RML)** sau Ag specifice de tipul Tetanus, Diphteria, Candida. Evaluarea fracției de proliferare, a indexului mitotic și a indexului ADN-ului, precum și a fazelor ciclului celular (G0, G1, S, G2, M) se determină prin IFCF.

b) răspunsul la Ag nespecifice = **testul de transformare blastică (TTL)** la Ag de tipul PHA, PWM, CON A; TTB constă în evaluarea răspunsului la Ag nespecifice (mitogeni sau Ag), care determină activarea lf.-T, diviziunea lor și transformarea în blaști (imunoblaști).

Cuantificarea acestui test se face prin:

- evaluarea răspunsului lf.-T la microorganismele (trăsături morfologice, cuantificarea mitozelor);
- evaluarea fracției de proliferare a lf.-T prin încorporarea de timidină titrată în AND-ul celulelor cu rata de proliferare cea mai mare;
- determinarea răspunsului lf.-B la microorganismele și expresia intracitoplasmatică a Ig.

Aplicații: diagnosticul IDP, monitorizarea răspunsului imun, alergologie, boli autoimune.

**Caseta 19. Imunitatea nespecifică - fagocitoză** [8,9,12].

**Testul de fagocitoză și testul cu NBT** - metodă clasică pentru *screening*-ul deficitelor funcționale ale neutrofilelor.

**Bursttest** – prin metoda CF evaluarea metabolismului oxidativ alterat al neutrofilelor

**Fagotestul** are ca scop investigarea activității fagocitare a monocitelor și granulocitelor din sângele periferic în diverse afecțiuni. Poate fi confirmat deficitul de expresie al CD11b/CD18 (moleculă de adeziune) de pe suprafața neutrofilelor (în deficitului de adeziune leucocitară).

**Caseta 20. Evaluarea sistemului complement** [8,9,12] (alcătuit din proteine și glicoproteine plasmatică – 10% din proteinele serului uman): se cunosc 9 proteine, majoritatea beta-globuline (de la C1 până la C9) cu rol regulator ale **căii clasice** de activare a complementului.

**Calea alternativă** - funcționează continuu, care crește atunci când pe membranele celulare activatoare (bacteriene, parazitare, ale celulelor infectate viral) se depozitează factori ai complementului. Calea alternativă de activare a complementului (sau calea properdinei) implică acțiunea unor factori precum factorul B (omologul factorului C2 al căii clasice), factorul D și factorul P sau properdina, care intră în structura C3- convertazei adevărate a căii alterne a complementului.

**A treia cale de activare** a complementului (*MBL pathway*) a fost recent descoperită. *MBL* este o proteină plasmatică de fază acută, sintetizată de ficat, din familia collectinelor, fiind singura aptă să activeze complementul. Agenții patogeni capabili de a se lega de *MBL* sînt *Salmonella*, *Neisseria*, *Candida albicans*. Concentrația scăzută a *MBL* se asociază cu deficite de opsonizare ce se pot manifesta clinic prin diaree severă, hepatită cronică de tip B, infecția HIV și boli autoimune.

**NB:** Concentrația sau funcționalitatea scăzută a proteinei C1-INH asociată activării complementului este întîlnit în AEE. Determinarea titrului fracțiunii C4 este un test eficace de *screening* al AEE, deși unii autori au descris ocazional cazuri de AEE cu valori normale ale C4. Determinările de C1-INH trebuie efectuate în cazurile de suspiciune clinică a AEE.

**Caseta 21. Alte teste** [8,9,12]

- ✓ investigațiile agenților infecțioși incriminați: explorări bacteriologice, virusologice, fungice
- ✓ explorări biochimice: adenozindeaminaza (ADA), transcobalamina, purin- nucleozid- fosforilaza;
- ✓ testarea markerilor sistemului major de histocompatibilitate MHC-HLA clasa I și II;
- ✓ determinare a autoanticorpilor (anti IgA, anti ADN);
- ✓ alfa fetoproteina;
- ✓ explorări de genetică convențională (determinarea fragilității cromozomiale);
- ✓ explorări radiologice (timus, splină, tiroidă, paratiroidă);

**Caseta 22. Tehnici analitice și de cercetare. Tehnici de citogenetică și biologie moleculară** [2,8,26,29].

Diagnosticul genetic *screening* - tehnica de PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

Evidențierea anomaliilor genetice precum și mutațiile genelor specifice. RT-PCR - o metodă care constă în amplificarea selectivă a unor secvențe specifice de ADN sau ARN, avînd ca rezultat *screening*-ul mutațiilor, utilizînd SSCP. Aceste teste sunt de importanță majoră pentru identificarea substratului molecular al diferitelor forme de IDP și controlul lor prin terapia genică.

Diagnosticul IDP este considerat confirmat, doar după confirmarea genetică

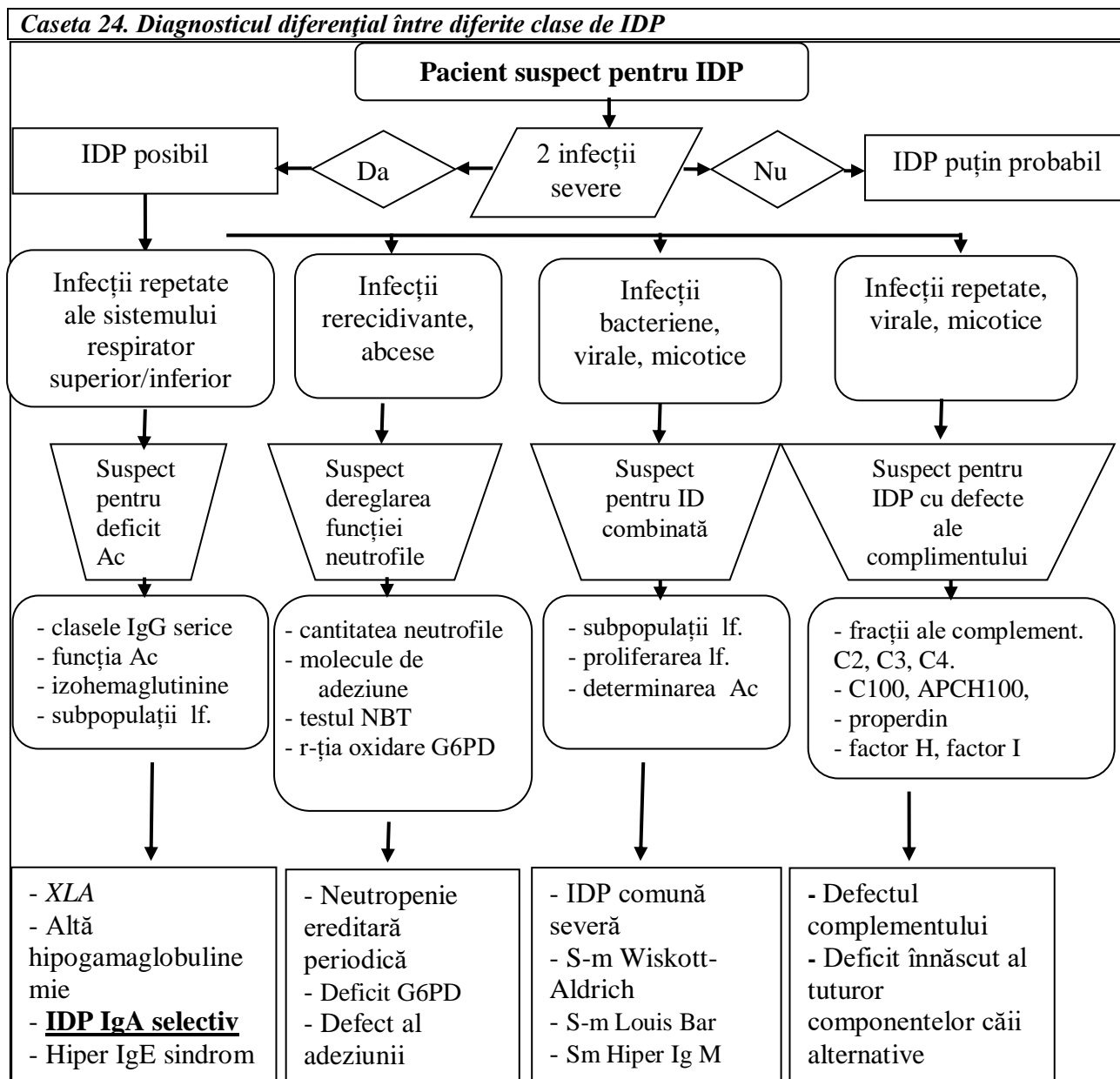
**Caseta 23. Consult multidisciplinar** [8,12]

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumolog</li> <li>• Otorinolaringolog</li> <li>• Gastroenterolog</li> <li>• Neurolog</li> <li>• Psihologul</li> <li>• Kinetoterapeutul</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergolog</li> <li>• Reumatolog</li> <li>• Nefrolog</li> <li>• Hematolog</li> <li>• Psihoterapeutul</li> <li>• Infecționistul</li> </ul> |
|---|---|

**Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [12]**

1. Subiecții cu vârste mai mari de 4 ani, cu un nivel IgA seric mai mic de 7 mg / dl și valori serice IgG și IgM normale și la care au fost excluse alte cauze ale hipogamaglobulinemiei, trebuie diagnosticate cu SIGAD. (C)
2. Pacienții cu niveluri serice de IgA mai mici decât valorile normale pentru vîrstă, dar mai mare de 7 mg / dl nu trebuie diagnosticate cu deficiență de IgA. (C)
3. Pacienții cu SIGAD trebuie monitorizați în timp pentru apariția complicațiilor. (C)
4. Imagistica și funcția pulmonară trebuie monitorizate în mod regulat la pacienții cu antecedente sau care prezintă risc de pneumonie recurentă și/sau alte afecțiuni pulmonare cronice. (C)
5. (scanarea prin HRCT a toracelui este cel mai sensibil test screening pentru a stabili boala pulmonară de bază. Dacă nu a fost efectuată niciodată sau dacă a fost efectuată ultima dată în trecutul relativ îndepărtat, trebuie efectuată la momentul diagnosticării cu IDP. Scanările prin CT toracic ar trebui repetate în funcție de situația clinică a pacientului.)
6. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)
7. Pacienților cu IDP suspecți sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)
8. O abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)

C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [2,12]:



**Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP IgA selectivă cu alte cauze de hipogamaglobulinemie [8,12,18]:**

- Induse de medicamente:** Preparate antimalarice; Carbamazepină; Captopril; Glucocorticoizi; Penicilamină; Fentoină; Sulfasalazină; Sărurile aurului.
- Sindroame genetice:** Ataxie-teleangiectazie; Forme autosomale ale SCID; Sindromul hipergamaglobulinemiei M; sindroame de hipoimunoglobulinemii, Deficitul transcobalaminei II cu hipogamaglobulinemie; Agamaglobulinemia X-lincată; Afecțiuni limfoproliferative X-lincate; SCID X-lincat; Dereglări metabolice; Anomalii cromozomiale; Sindromul 18q-cromozomei; Monosomia 22; Trisomia 8; Trisomia 21
- Boli infectioase:** HIV; Rubeolă congenitală; CMV-infecția congenitală; Infecția congenitală cu Toxoplasma gondi; Virus Epstein Barr.
- Boli oncologice:** Leucemie cronică; Imunodeficiență cu timom; Limfoma Nonhodjchin; Proliferarea B-celulară.
- Afecțiuni sistemice:** ID cauzată de hiperatabolismul imunoglobulinelor; ID cauzată de pierderea excesivă a imunoglobulinelor (nefroză, combustii severe, limfangiectazie, diaree severă). Deficit al lanțurilor grele ale imunoglobulinelor; Deficit de leambda-5; XLA

### C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [18]

#### Caseta 26. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu IDP IgA selectivă

- Semne generale de pericol
- Complicații toxice (encefalopatie toxico-infecțioasă, sindrom convulsiv, insuficiență respiratorie și cardiovasculară, hepatită toxică, nefrită toxică, ileus paralytic), malnutriție severă, semne de deshidratare
- Diagnosticul inițial în prezența simptomelor caracteristice IDP
- Tratament de substituție / în imunoglobuline, în absența acestora
- Exacerbare recurentă a bolilor inflamatorii ale sistemului respirator, piele, ale tractului respirator superior
- Răspuns neadecvat la tratament aplicat în condiții de ambulator sau agravarea stării generale pe fon de tratament
- Complicații autoimune, imunopatologice sau dezvoltarea cancerului în IDP.
- Familiile social-vulnerabile sau familiile necompliante

#### Caseta 27. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- SatO<sub>2</sub> nu se controlează, <92%
- Insuficiența respiratorie gradul II, III
- Creșterea frecvenței respiratorii și a contracțiilor cardiace, cu tabloul clinic evident al distress sindromului cu/sau fără creșterea PaCO<sub>2</sub>
- Cianoză periferică și menținerea acesteia la respirația cu O<sub>2</sub> 40%
- PaO<sub>2</sub><60 mmHg și/sau PaCO<sub>2</sub>>55 mmHg
- Reducerea pragului algic, Dereglări de conștiință
- Toți copiii cu IDP Agamaglobulinemia X-linkată cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Sindrom hemoragic
- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, febră malignă

### C.2.5.8. Tratamentul [1,3,11,13,15].

#### Caseta 28. Principiile managementul terapeutic în IDP IgA selectivă

- Tratamentul de substituție cu imunoglobulină umană normală **nu necesită**
  - **Indicații IGIV [4,10]:** în deficit IgG1 sau IgG2, Eșecul antibioticoprofilaxiei, Reacții adverse/alergii la antibiotice
  - Deficiența selectivă IgA aparține defectului primar necorijat de imunitate. Măsurile curative contribuie la tratarea complicațiilor secundare de etiologie infecțioasă, alergică, autoimună și la activarea altor segmente de imunitate cu scop de compensare (acoperirea defectului de producere de IgA). Imunostimularea dată se aplică după indicații (din cauza manifestărilor clinice de rezistență antiinfecțioasă scăzută). Nu se recomandă administrarea preparatelor, ce contin IgA cu scop substitutiv în cure repetate. IgA are viabilitate de scurtă durată după administrare, risc la apariția reacțiilor anafilactice.
  - Terapie cu imunoglobuline umane intra/venoase se face în prezența semnelor și simptomelor clinice: bolilor infecțioase, septicemie, autoimune și alergice după ghidurile corespunzătoare
- Notă: Metode speciale de tratament SD IgA nu există. Nu se recomandă de administrat preparate, care contin IgA din cauza riscului înalt de apariție a reacțiilor alergice [21].**

#### Caseta 29. Principii de tratament antibacterian [22]

Majoritatea pacienților se depistează târziu, când ei manifestă semne clinice ale infecției cronice sau recidivante și li se indică terapie antibacteriană profilactică cu sulfometoxazol-trimetoprim ca monoterapie sau în asociere cu fluorochinolone sau claritromicină. Terapie antimicotică și antihistaminică - după indicații. Tratamentul infecțiilor bacteriene acute se efectuează cu antibiotice de spectru larg (combinarea cefalosporinelor cu aminoglicozide sau cu fluorochinolone, ajustate la sensibilitatea germenilor identificați).

#### Regimurile pentru profilaxia infecțiilor respiratorii bacteriene: [17,18]

Antibiotic	Doze copii	Doze adulți
------------	------------	-------------

<b>Amoxicilinum</b>	10-20 mg/kg x 2 ori	500-1000 mg x 2 ori
<b>Trimetoprim/sulfametoxazolum</b>	5 mg/kg x 1-2 ori	160 mg x 1-2 ori
<b>Azitromicinum</b>	10 mg/kg săptămînal sau 5 mg/kg peste o zi	500 mg săptămînal sau 250 mg peste o zi
<b>Claritromicinum</b>	7,5 mg/kg x 1-2 ori	500 mg x 1-2 ori

<b>Caseta 30: Tratament antiinfecțios: [12,17,18]</b>		
amoxicilinum	80-100 UI/kg	7-21 zile;
cefuroximium	50-100 mg/kg	7-21 zile;
ceftriaxonum	50-100 mg/kg	7-21 zile;
ceftazidimum	50-100 mg/kg	7-21 zile;
cefprozilum	15-20mg/kg/zi	7-21 zile
gentamicinum	4 mg/kg/zi	7-14 zile
amicacinum	7,5-15 mg/kg	7-14 zile
metronidazolum	7,5 mg/kg/zi	7-14 zile
meropenemum	15-20 mg/kg x 3/zi	7-21 zile
Imipinemum	25 mg/kg x 4 ori/zi	7-21 zile
azitromicinum	10 mg/kg	7-30 zile
ciprofloxacinum	10 mg/kg	7-30 zile;
vancomicinum	40 mg/kg/zi	7-30 zile
Antibioticele se administrează i/v, durata curei de 2-3 săptămâni. În infecția atipică- macrolidele.		
<b>Tratamentul infecțiilor gastrointestinale (5-7 zile):</b>		
Nifuroxazidum (pînă la 2 ani) 200 mg x 2 ori/zi; ( după 2 ani) 200 mg x 3 ori/zi; adulți 200 mg x 4 ori/zi		
<b>Regimuri pentru tratamentul antimicotic:</b>		
Azoli – fluconazolum 6-12 mg/kg; voriconazol* 6-12 mg/kg, 14-30 zile		
Polienice – amfotericinum B* 0,1-0,6 mg/kg, 7-21 zile		
Micafunginum – 1-2 mg/kg, 7-30 zile; Capsfungin – 50-70 mg/m <sup>2</sup> , 7-30 zile		
<b>Regimuri pentru tratamentul antiviral:</b>		
Aciclovirum – 250 mg/m <sup>2</sup> x 3-4 ori/zi, 7- 14 zile;		
Ganciclovirum*– 5 mg/kg/zi, 7-14 zile;		
<b>Pentru eradicarea Pneumocistis jiroveci:</b> cotrimoxazolum – 5 mg/kg (după trimetoprim), 10-20 zile.		
*Produse mediamentoase neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentului, dar recomandate în tratamentul de ghidurile internaționale.		

**Caseta 31. Tratament sindromal [20,22,23,27]**

- **Kinetoterapia** - Pacienților cu **IgA selectivă**, care suferă de infecții bronhopulmonare, le este zilnic indicat masaj vibrațional și drenaj postural. În perioada acută necesită efectuarea bronhoscopiilor curative (3-5 la o internare). În sinusitele purulente se face lavaj cu soluții antiseptice sub presiune negativă. Efectul pozitiv în evoluția dereglărilor autoimune și neutropeniilor se realizează printr-o terapie adecvată de substituție. În cazul tratamentului ineficace al copiilor cu artrită reumatoidă sa recomandă nesteroidice antiinflamatoare.

**C.2.5.9. Sechele și complicații [6,14]**

**Caseta 32. Complicațiile în IDP IgA selectivă**

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacții anafilactice severe la produsele din sânge</li> <li>• Bronșiectazie , Infecții sinopulmonare recurente</li> <li>• Diaree cronică</li> <li>• Otita medie severă care duce la pierderea auzului</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromul de malabsorbție</li> <li>• Retard staturo-ponderal secundar malabsorbției și infecției cronice</li> <li>• Maladii autoimune, oncologice</li> </ul> |
|---|---|

**C.2.5.10. Supravegherea în IDP [12]**

**Caseta 33. Supravegherea în IDP IgA selectivă**

- În cazul pacienților asimptomatici, evaluare în dinamică anual
- Pacienții simptomatici cu evaluări la exacerbări infecțioase, internări la necesitate

**C.2.5.11. Prognosticul evoluțiilor de IDP, IgA selectivă [5,12,14]**

**Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP IgA selectivă**

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, deficiența IgA poate să fie tranzitorie și să rezolve definitiv până la vârsta de 5 ani; în altele, sindromul poate progresa la imunodeficiența variabilă comună (CVID). Adulții cu deficiență de imunoglobulină A selectivă (SIgAD) sunt adesea asimptomatici; totuși, până la 90% au frecvente infecții bacteriene ale tractului respirator.

### Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [12]

1. După diagnosticarea PIDD, este important să se procedeze rapid cu terapia profilactică, terapia de substituție sau ambele. (C)
2. Diagnosticul și terapia precoce sunt cheia supraviețuirii și asigură o mai bună calitate a vieții pentru pacienții imunodeficienți. Întârzierile în reconstituirea imunologică pot duce la modificări ireversibile în organe sau la deces prin infecție severă. (C)
3. Terapia de substituție cu imunoglobulină este indicată pentru toate stările de imunodeficiență cu afectarea producerii de anticorpi. (B)
4. În asocieră cu nivele scăzute de IgG, deficitul de IgA nu este o contraindicație pentru terapia cu IgG. (C)
5. Pacienții care primesc tratament cu IgG trebuie să monitorizeze periodic valorile IgG, analiza generală a sângelui și examenul biochimic al sângelui. (D)  
(Frecvența monitorizării depinde de vârstă (se recomandă o monitorizare mai frecventă la copiii în vârstă de creștere) și considerentele clinice ale fiecărui pacient. Minim la fiecare 6-12 luni este standard. Monitorizarea suplimentară poate fi indicată pe baza complicațiilor specifice fiecărui pacient.)
6. Plasarea unui cateter venos central exclusiv în scopul administrării IV IgG ar trebui descurajată. (F)
7. Profilaxie antimicrobiană pe termen scurt sau lung trebuie luată în considerare pentru pacienții cu imunodeficiență. (C)  
(pacienții cu deficiență sau disfuncție severă a celulelor T ar putea necesita profilaxie pentru pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, precum și unele infecții virale, cum ar fi virusul herpes zoosterian sau sincițial respirator (RSV) sau infecțiile fungice.
8. Procedurile chirurgicale întreprinse cu scopul reducerii infecțiilor trebuie abordate cu prudență la pacienții cu IDP cunoscuți sau suspecți. (F)
9. Terapia definitivă recomandată pentru IDP celulare sau combinate este transplantul de celule stem hematopoietice. (B)
10. Pentru transfuzii la pacienții cu IDP celular sau combinat se utilizează numai produse de sânge CMV negativ, iradiate, deleucocitate. (C)
11. Terapia antimicrobiană agresivă/profilactică sau ambele trebuie utilizate la pacienții cu SIGAD și infecții sinopulmonare recurente. (C)
12. Atopia trebuie tratată agresiv la pacienții cu SIGAD. (C)
13. Pacienții cu SIGAD în rare situații ar putea beneficia de terapia de substituție IVIG. (C)
14. (La pacienții cu infecții recurente care afectează negativ calitatea vieții și la care terapia agresivă a antibioticelor și profilaxia nu reușesc sau care au efecte secundare intolerabile sau hipersensibilitate la antibiotice, poate fi luată în considerare terapia cu IgG.)

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

<i>D.1 Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<i>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i>	<i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secți de terapie, pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți</i>
<b>Personal:</b> 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant	<b>Personal:</b> 1. medic de familie 2. pediatru 3. internist 4. medic imagist 5. medic funcționalist 6. asistente medicale	<b>Personal:</b> 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționalist 3. medici consultanți: neurolog, nefrolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog ftiziopneumolog, chirurg, fizioterapeut, kinetoterapeut 4. asistente medicale
<b>Aparate, utilaj</b> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. electrocardiograf	<b>Aparate, utilaj</b> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. spirometru, ECGraf 5. USgraf 6. secția imagistică 7. cabinet de fizioterapie	<b>Aparate, utilaj</b> 1. stetoscop, puls-oximetru 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică 4. secția imagistică, de recuperare 5. secția de diagnostic funcțional (ECGraf, electrocardiograf)
<b>Medicamente:</b> 1. antibiotice beta-lactamice 2. macrolide 3. cefalosporine 4. fluorchinolone 5. bronhodilatatoare, 6. expectorante 7. antipiretice 8. soluții rehidratare orală	<b>Medicamente:</b> 1. antibiotice beta-lactamice 2. macrolide 3. cefalosporine 4. fluorchinolone 5. amnoglicozide 6. glicopeptide 7. bronhodilatatoare 8. expectorante 8. antipiretice 9. Soluții rehidratare orală 10. Nifuroxazid	<b>Medicamente</b> . antibiotice beta-lactamice 2. macrolide 3. cefalosporine 4. fluorchinolone 5. amnoglicozide 6. glicopeptide 7. bronhodilatatoare 8. expectorante 8. antipiretice 9. soluții rehidratare orală 10. oxigenoterapie 11. Nifuroxazid

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

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu <i>IDP IgA selectivă</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>IDP IgA selectivă</i> , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP IgA selectivă</i> , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național <i>IDP IgA selectivă</i> în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP IgA selectivă</i> , bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al <i>IDP IgA selectivă</i> la copii	2.1. Ponderea pacienți cu <i>IDP IgA selectivă</i> , care au beneficiat de tratament medicamentos optim la domiciliu și tratament de recuperare de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național <i>IDP IgA selectivă</i> pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul pacienți cu <i>IDP IgA selectivă</i> , cărora li s-a administrat tratament medicamentos la domiciliu și de recuperare (balneo-sanatorial) de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național <i>IDP IgA selectivă la copil</i> în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP IgA selectivă</i> tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
4.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile <i>IDP IgA selectivă</i> la pacienți	4.1. Proporția pacienților decedați prin <i>IDP IgA selectivă</i> (în %)	Numărul de pacienți decedați prin <i>IDP IgA selectivă</i> în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP IgA selectivă</i> de pe lista medicului de familie, în ultimele 12 luni
		4.2. Proporția pacienților decedați prin <i>IDP IgA selectivă</i> la domiciliu (în %)	Numărul de pacienți decedați prin <i>IDP IgA selectivă</i> la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total pacienți decedați prin <i>IDP IgA selectivă</i> în ultimele 12 luni x 100



**ANEXE**

**Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [8,14,25]**

**Indicii leucogramei la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
Leucocite (109/l)	8,4±0,38	9,1±0,38	8,4±0,38	7,6±0,44
Neutrofile segmentate (%)	29,5±1,04	33,7±1,11	42,5±0,93	53,7±2,03
Neutrofile segmentate (abs)	2,86±0,185	3,03±0,128	3,56±0,171	4,04±0,234
Neutrofile nesegmentate (%)	3,1±0,44	3,2±0,31	2,1±0,23	2,2±0,29
Neutrofile nesegmentate (abs)	0,31±0,047	0,29±0,033	0,18±0,024	0,17±0,024
Celule plasmaticice (%)	0,21±0,099	0,18±0,086	0,18±0,075	0,20±0,111
Celule plasmaticice (abs)	0,02±0,009	0,02±0,009	0,02±0,007	0,02±0,009
Eozinofile (%)	2,2±0,33	2,2±0,31	2,3±0,20	2,1±0,29
Eozinofile (abs)	0,21±0,036	0,20±0,028	0,20±0,021	0,16±0,022
Bazofile (%)	0,21±0,099	0,23±0,094	0,36±0,094	0,27±0,122
Bazofile (abs)	0,02±0,009	0,02±0,009	0,03±0,008	0,02±0,009
Limfocite (%)	56,9±0,70	51,6±1,21	45,4±0,99	34,8±1,81
Limfocite (abs)	5,49±0,275	4,72±0,261	3,79±0,181	2,68±0,233
Monocite (%)	7,9±0,55	8,9±0,56	7,1±0,55	6,7±0,61
Monocite (abs)	0,76±0,061	0,80±0,052	0,62±0,058	0,51±0,057

**Conținutul de imunoglobuline la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
IgG (g/l)	4,2±0,17	9,5±0,39	7,8±0,28	9,3±0,49
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,05
IgA (g/l)	0,32±0,012	0,87±0,036	0,91±0,027	1,11±0,029
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,03
IgM (g/l)	0,63±0,017	0,86±0,023	0,83±0,020	0,99±0,027
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03
IgE (norma pînă la 100 IU/ml)	41,9±1,74	55,3±1,24	81,3±3,18	88,3±3,19
ID (u/c)	1,0±0,04	1,0±0,02	1,0±0,04	1,0±0,04
IgE (norma pînă la 14 IU/ml)	7,2±0,59	9,1±0,45	9,5±0,40	9,9±0,50
ID (u/c)	1,0±0,08	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,05

**Caracteristica celulelor fagocitare la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
NBT-test (u/c)	0,09±0,005	0,11±0,007	0,12±0,005	0,14±0,05
ID (u/c)	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,04	1,0±0,04
Numărul fagocitar (%)	69,9±1,26	72,7±1,10	75,2±0,80	76,3±0,95
ID (u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,01	1,0±0,01
Indicele fagocitar (u/c)	3,0±0,15	3,5±0,14	4,0±0,07	4,4±0,19
ID (u/c)	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,02	1,0±0,04

**Caracteristica limfocitelor la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)	3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
CD3 (%)	48,7±1,17	56,4±1,2	57,6±0,96	63,1±1,03
ID (u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02
CD3 (abs)	2,7±0,14	2,6±0,16	2,2±0,11	1,7±0,15
ID (u/c)	1,0±0,05	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,09
CD4 (%)	37,2±0,96	40,4±0,90	42,6±0,94	46,5±1,50
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,03
CD4 (abs)	1,0±0,06	1,1±0,08	0,9±0,04	0,8±0,08
ID (u/c)	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,05	1,0±0,10
CD8 (%)	16,2±0,43	16,9±0,50	17,2±0,37	18,7±0,54
ID (u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03

CD8	(abs)	0,4±0,02	0,4±0,03	0,4±0,02	0,3±0,03
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,05	1,0±0,10
CD4/CD8	(u/c)	2,3±0,09	2,4±0,09	2,5±0,07	2,5±0,011
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,05
CD19	(%)	16,2±0,46	15,2±0,39	14,4±0,62	13,7±0,77
ID	(u/c)	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,04	1,0±0,06
CD19	(abs)	0,9±0,05	0,7±0,04	0,5±0,03	0,4±0,04
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,06	1,0±0,10
CD16	(%)	15,1±0,70	14,2±0,71	13,1±0,53	11,9±1,05
ID	(u/c)	1,0±0,05	1,0±0,05	1,0±0,04	1,0±0,09
CD16	(abs)	0,8±0,06	0,7±0,04	0,5±0,03	0,3±0,03
ID	(u/c)	1,0±0,07	1,0±0,06	1,0±0,07	1,0±0,11
Lim - (CD3+CD19+CD16)	(%)	19,9±1,34	16,0±1,27	14,9±1,10	11,2±1,08
Lim - (CD3+CD19+CD16)	(u/c)	1,0±0,07	1,0±0,08	1,0±0,07	1,0±0,10

**Indicii testului de transformare blastica a limfocitelor la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
TTBL cu PHA	(%)	64,9±0,86	70,2±0,76	74,3±0,73	78,5±0,76
ID	(u/c)	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01
TTBL cu tuberculina	(%)	4,2±0,21	4,6±0,80	4,4±0,13	3,9±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,05	1,0±0,05	1,0±0,02	1,0±0,04
TTBL cu stafilococc	(%)	0,8±0,09	1,2±0,09	1,4±0,11	1,4±0,16
ID	(u/c)	1,0±0,12	1,0±0,08	1,0±0,08	1,0±0,11
TTBL cu streptococc	(%)	0,6±0,09	0,6±0,06	0,8±0,06	1,2±0,14
ID	(u/c)	1,0±0,17	1,0±0,09	1,0±0,07	1,0±0,11
TTBL cu pneumococc	(%)	0,2±0,04	0,2±0,04	0,3±0,04	0,4±0,05
ID	(u/c)	1,0±0,20	1,0±0,16	1,0±0,13	1,0±0,10

**Caracteristica complementului la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
TC	(u/c)	47,0±1,02	49,1±1,00	58,2±0,96	63,1±1,19
ID	(u/c)	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02	1,0±0,02
C3	(g/l)	0,5±0,03	0,6±0,04	0,7±0,04	0,9±0,05
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,06	1,0±0,06
C4	(g/l)	0,25±0,016	0,31±0,014	0,36±0,010	0,42±0,013
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,05	1,0±0,03	1,0±0,03

**Caracteristica indicilor imunității umorale la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
CIC	(u/c)	21,9±1,02	34,2±1,89	49,0±1,47	60,5±2,09
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,06	1,0±0,03	1,0±0,03
Test Paul-Bunnell	(ln titrului)	2,9±0,18	2,6±0,11	2,4±0,12	2,5±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,04	1,0±0,05	1,0±0,07
Anticorpul antiMBT	(u.d.o.)	3,3±0,13	2,5±0,11	2,9±0,09	2,4±0,14
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,04	1,0±0,03	1,0±0,06

**Caracteristica citokinelor la copii conform vârstei (M±m)**

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
IFN-γ	(pg/ml)	25,5±5,07	28,1±4,96	30,5±5,23	32,7±7,05
ID	(u/c)	1,0±0,20	1,0±0,18	1,0±0,17	1,0±0,22
TNF-α	(pg/ml)	0,6±0,11	0,6±0,13	0,8±0,13	1,0±0,25
ID	(u/c)	1,0±0,19	1,0±0,21	1,0±0,17	1,0±0,26
IL-2	(pg/ml)	3,0±0,54	3,1±0,46	3,3±0,36	3,9±0,32
ID	(u/c)	1,0±0,18	1,0±0,15	1,0±0,11	1,0±0,08
IL-4	(pg/ml)	6,5±0,56	6,8±0,83	6,7±1,03	7,1±1,75
ID	(u/c)	1,0±0,09	1,0±0,12	1,0±0,15	1,0±0,25

## **Anexa 2. Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți) [14]**

Acest ghid include informația despre simptomele precoce de Imunodeficiențele primare (IDP), asistența medicală și tratamentul pacienților cu IDP (la domiciliu). Este destinat părinților, pacienților sau persoanelor care asigură îngrijirea pacientului cu IDP.

### **Site-uri de interes**

1. Asociația Română a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare. <http://arpid.ro/>
2. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies. <http://www.ipopi.org/>
3. Jeffrey Modell Foundation. <http://www.info4pi.org/> - internet references

### **Ce este PID IgA selectivă?**

PID IgA selectivă este definită ca o IDP cu nivel nedetectabil de IgA în sânge și secreții, cu valori normale ale celorlalte Ig

În sânge sunt 5 clase de Ig (G, A, M, D, E). IgG predomină cantitativ, fiind urmată de IgM și IgA. IgA se găsește în sânge (forma circulantă), dar predominant în secreții (forma secretorie) (lacrimi, salivă, colostru, mucoasa gastro-intestinală și uro-genitală, ș.a.). În cazul acestor pacienți nivelul celorlalte Ig, dar și imunitatea celulară, celulele fagocitare, sistemul complement sunt în limitele normei.

### **Cum se manifestă?**

IPD IgA selectivă este cel mai frecvent tip de imunodeficiență primară. Studiile indică că 1 din 500 caucazieni au deficit selectiv IgA. Majoritatea pacienților sunt aparent sănătoși sau având unele simptome ușoare. Unii pacienți au manifestări clinice, dezvoltând complicații în aproximativ 25-50%, se consideră că în cazul acestora este asociat deficitul subclaselor IgG (preponderent IgG2 și/sau IgG4).

Problema principală a acestor pacienți este susceptibilitatea la infecții. Astfel, ½ din aceștia se adresează cu infecții respiratorii (otite, sinusite, bronșite, pneumonii). Cealaltă jumătate adresându-se pentru infecții gastro-intestinale și diaree cronică. Aceste infecții explică importanța IgA în protecția mucoaselor, iar pacienți de multe ori necesitând antibioticoterapie îndelungată.

O altă problemă majoră în cazul pacienților cu deficit IgA selectiv sunt bolile autoimune (25-33%). Din acestea, frecvent se asociază: artrita reumatoidă, lupusul sistemic eritematos, purpura trombocitopenică autoimună, celiachia, diabet zaharat tip 1.

Frecvent acești pacienți dezvoltă alergii (10-15%), astmul bronșic fiind cel mai des întâlnit, el fiind mai sever și mai slab responsiv la tratament. Alergia alimentară, rinita/conjunctivita alergică, dermatitele alergice sunt alte manifestări alergice asociate cu deficitul IgA selectiv

### **Cum diagnosticăm ?**

În majoritatea cazurilor deficitul IgA selectiv este suspectat pe baza manifestărilor clinice și istoricului de infecții recurente sau cronice, boli autoimune, alergii. Dar diagnosticul poate fi stabilit doar la dozarea imunoglobulinelor și depistarea nivelului IgA <7 mg/dL, cu niveluri normale ale celorlalte Ig.

Alte examinări nespecifice ce pot fi utilizate la acești pacienți sunt: hemoleucograma, spirometria, sumarul urinei, determinarea funcției renale, determinare Ac din clasa IgG pentru celiachie, întrucât acești pacienți sunt de 10-40 de ori mai predispuși să o manifeste.

### **Ereditatea și deficitul IgA selectiv**

În aproximativ 20% din cazuri este implicat factorul ereditar, în aceste familii existând istoric de deficit selectiv IgA, CVID sau hipogamaglobulinemie tranzitorie a sugarului. În familiile cu mai mulți membri cu boli autoimune este preferențial dozarea imunoglobulinelor.

### **Cum tratăm?**

Actual nu este posibilă substituirea IgA. Tratamentul acestor pacienți fiind ținut asupra complicațiilor. Astfel în cazul pacienților cu infecții cronice sau recurente este indicată antibioticoterapia. Ideal ar fi depistarea agentului patogen și determinarea sensibilității acestuia.

În cazul pacienților cu sinusite și bronșite cronice poate fi utilizată antibioticoprofilaxia, fiind necesară o strânsă legătură medic-pacient.

Dacă pacienții au un deficit IgG2/IgG4, infecții frecvente, severe; răspuns insuficient la vaccinuri și eșec la tratamentul cu antibiotic se poate de inițiat administrarea de IGIV.

Este necesar dozarea Ac anti IgA la acești pacienți pentru a evita o reacție de tip anafilaxie în cazul transfuziilor de componente sangvine.

Cel mai important aspect al tratamentului deficitului IgA selectiv este comunicarea medic-pacient, fiind necesară implicarea inclusiv și a familiei.

**Prognostic** Prognosticul pacienților cu deficit IgA selectiv este favorabil, acesta depinde preponderent de complicațiile asociate. În rare cazuri acesta poate evolua în CVID care este asociat cu deficiența IgG și/sau IgM

**Anexa 3. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacientul cu IDP**

**Pacient** \_\_\_\_\_ **m** ; **f** . **Anul nașterii** \_\_\_\_\_

No	Indici	Data	Data
1.	Debut precoce de afecțiuni infecțioase cu ev. trenantă		
2.	Rude de sex masculin (suspecți pentru IDP) pe linia mamei		
3.	Infecții (bacteriene, virale, micotice și parazitare)		
4.	Infecții cu durată crescută, evoluție severă, complicații		
5.	Erupții cutanate (eczeme, candidoză)		
6.	Ulcerații ale mucoasei bucale		
7.	Deficitul de creștere		
8.	Diaree cronică		
9.	Manifestări autoimune		
10.	Absența ganglionilor și a amigdalelor		
11.	Proteina totală și fracțiile (electroforeza)		
12.	Analiza generală a sângelui		
13.	Teste imunologice umorale (IgG, IgA, IgM, IgE)		
14.	Evidențierea celulelor pre-B		
15.	Evidențierea unor infecții posibile (culturi).		
16.	Teste imunologice celulare		
17.	Ac specifici la vaccinare		
18.	Radiografia sinusurilor paranazale		
19.	Radiografia toracică		
20.	Complicații bronhopulmonare la examenul radiologic (da/nu)		

**Anexa 4. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național IDP**

<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
Denumirea IMS evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul de înregistrare a pacientului din “Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; <i>IgA selectivă</i> = 3; IDP neidentificată = 4
<b>INTERNAREA</b>	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea pneumoniei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>	
Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pulsoximetria	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza bacteriologică a sputei	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: sputocultura negativă = 0; sputocultura pozitivă = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Examinarea imunologică umorală	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul radiologic al cutiei toracice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Locul de efectuare a primului examen radiologic al cutiei toracice	Ambulator = 0; la spital = 1; nu se cunoaște = 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>	
Tratament antibacterian până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antibacterian inițiat după estimarea factorilor de risc și conform debutului pneumoniei	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1

<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea antibioticelor la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului cu antibiotice: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de pneumonie = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența pneumoniei = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

### BIBLIOGRAFIE

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, et al.. IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* **J Clin Immunol.** 2018; 38(1): 129–143
3. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1-7.
4. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:48–54.
5. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:554–63
6. Bukley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004;5:225-233.
7. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition April, 2017
8. Cerempei L, Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
9. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2001;21:303-309
10. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clinical immunology (Orlando, Fla).* 2004;111:93-7.
11. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immuno-globulin therapy. *Neth J Med.* 2003;61:213-217
12. Francisco A. Bonilla, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *J Allergy Clin. Immunol.* 2015. V.136, nr. 5, 136:1186-205
13. Geha RS, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:776–94.
14. Helen Chapel I, Johan Prevot , et al. Primary immune deficiencies – principles of care. The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. *Frontiers in Immunology.* 2014. VOL. 5. 627-2
15. <http://amed.md/ro/clasificator>
16. <http://www.omim.org>
17. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
18. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-April-2017>
19. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009; 133: 78-85
20. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, et al. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: More

than mere replacement therapy. *Clin Exp. Immunol.* 2011;164(Suppl 2):2–5

21. Kiani-Alikhan S, Yong PF, Grosse-Kreul D et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis. *Transfusion* 2010;50:1897–901

22. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:573-82.

23. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:S525-S553

24. Șciuca S. Imunitatea copilului și imunodeficiențele primare la copii. Conferința în cadrul Proiectului Academiei de Științe a Moldovei. 2017. *Arta Medica*. Nr. 4 (65), p.66

25. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.. Esențialul în imunologia copilului, Chisinau, 2009, 400p

26. Sinițina L., Fuior I., Contributii în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie*, 2006, vol 1, p. 40-45

27. Sriaroon P, Ballou M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:713–30

28. Urm S-H, Yun HD, Fenta YA et al. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a populationbased case-control study. In. *Proceedings of the Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 2013:813–21

29. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*, 2010; 30: 10–16