



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI  
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

# **Imunodeficiența primară Ataxie-Teleangiectazie (Sindromul Louis Bar)**

**Protocol clinic național**

**PCN-351**

*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.368 din 25.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiența primară Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar)”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Groppa Stanislav</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, academician, Șef Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Șciuca Svetlana</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef Clinică Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului;
<b>Railean Gheorghe</b>	d.h.ș.m., conf. cercet., Șef Clinică Neurologie, IMSP IMSP Institutul Mamei și Copilului;
<b>Ghinda Serghei</b>	d.h.ș.m., profesor cercetător, Șef Laborator Imunologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”;
<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”;

**Recenzenți 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>6</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>7</b>
<b>A.9</b> Definițiile folosite în document.....		<b>7</b>
<b>A.10</b> Informația epidemiologică.....		<b>8</b>
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>		<b>9</b>
<b>B.1.</b> Nivel de asistență medicală primară.....		<b>9</b>
<b>B.2.</b> Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....		<b>9</b>
<b>B.3.</b> Nivel de asistență medicală spitalicească .....		<b>9</b>
<b>C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b>		<b>11</b>
<b>C.1.1</b> Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP .....		<b>11</b>
<b>C.1.2</b> Algoritmul <b>general</b> de conduită al IDP .....		<b>11</b>
<b>C.1.3</b> Algoritmul de conduită al IDP, Ataxie-teleangiectazie .....		<b>11</b>
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>		<b>12</b>
<b>C.2.1</b> Clasificarea (caseta 1, tabelul 1) .....		<b>12</b>
<b>C.2.2</b> Etiologia IDP (caseta 2) .....		<b>14</b>
<b>C.2.3</b> Profilaxia secundară în IDP Agamaglobulinemia X-linkată (caseta 3,4,5) .....		<b>15</b>
<b>C.2.4</b> <i>Screening pacientului cu IDP</i> (caseta 6,7) .....		<b>15</b>
<b>C.2.5</b> Conduita pacientului cu IDP (caseta 8) .....		<b>16</b>
<b>C.2.5.1</b> <i>Anamneza</i> (caseta 9).....		<b>16</b>
<b>C.2.5.2</b> <i>Istoricul bolii</i> (caseta 10) .....		<b>16</b>
<b>C.2.5.3</b> <i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11) .....		<b>17</b>
<b>C.2.5.4</b> <i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i>		<b>17</b>
<b>C.2.5.5</b> <i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i>		<b>17</b>
<b>C.2.5.6.</b> <i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25) .....		<b>20</b>
<b>C.2.5.7</b> <i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....		<b>21</b>
<b>C.2.5.8</b> <i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....		<b>21</b>
<b>C.2.5.9</b> <i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32) .....		<b>23</b>
<b>C.2.5.10</b> <i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....		<b>24</b>
<b>C.2.5.11</b> <i>Prognosticul</i> (caseta 34).....		<b>24</b>
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>		<b>25</b>
<b>D.1</b> Instituții de asistență medicală primară .....		<b>25</b>
<b>D.2</b> Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....		<b>25</b>
<b>D.3</b> Instituții de asistență medicală spitalicească .....		<b>25</b>
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>		<b>26</b>
<b>ANEXE</b>		<b>27</b>
<b>1.</b> Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei .....		<b>27</b>
<b>2.</b> Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți) .....		<b>29</b>
<b>3.</b> Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP .....		<b>30</b>
<b>4.</b> Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....		<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>		<b>32</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

AEE	Angioedem ereditar
AT	Ataxie-teleangiectazie
C1-INH	C1-inhibitor esterazei
CD	„cluster of differentiation” cluster de diferențiere
CIC	complexe imune circulante
CIM-X	Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;
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	<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
N	Norma
NB:	<i>Nota Bene</i>
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”, Clinicii Neurologie, Institutul Mamei și Copilului; Laboratorului de Imunologie Institutul Ftziopneumologie; Catedrei Neurologie, Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Imunodeficiența primară Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) 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, sindromul ataxie-teleangiectazie***

*Exemple de diagnostic clinic:*

1. IDP, Sindromul ataxie-teleangiectazie. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.
2. IDP, Sindromul ataxie-teleangiectazie. Limfom non-Hodgkin, varianta microlimfoblastică

### **A.2 Codul bolii (CIM 10): G11.3 [6,14,24].**

#### **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);
- ✓ s. de pneumologie, secția neurologie a IMSP IMșiC (medici pneumologi, pediatri, neurologi);
- ✓ secția de terapie IMSP SCR (medici interniști, alergologi);
- ✓ secția neurologie IMSP Institutul Neurologie și Neurochirurgie;
- ✓ secția neurologie IMSP Institutul de Medicină Urgentă;

**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.
2. Diagnosticul precoce al IDP Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar).
3. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP, Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) la pacienți.
4. Reducerea riscului de progresare a episoadelor de IDP, Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) la pacienții în maladii cronice ireversibile.

5. Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP, Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) la copii și adulți.
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile oncologice IDP, Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) la copii și adulți.
7. Managementul terapeutic (tratamentul manifestărilor infecțioase, realizarea normalizării nivelului imunitar și a nivelului de imunoglobulină) în prevenirea complicațiilor.



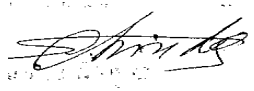


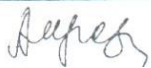
**A.5. Data elaborării protocolului: 2019**

**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>Groppa Stanislav</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, academician, Șef Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Șciuca Svetlana</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Railean Gheorghe</b>	d.h.ș.m., conf. cercet., Șef Clinică Neurologie, IMSP IMSP Institutul Mamei și Copilului
<b>Ghinda Serghei</b>	d.h.ș.m., profesor cercetator, Institutul Ftiziopneumologie, Șef Laborator Imunologie
<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”

**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

**Imunodeficiențele primare (IDP)** reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizate prin existența unui defect intrinsec la nivelul sistemului imun adaptativ (limfocitele T și B) sau nonadaptativ (monocite-macrofage, granulocite, celule dendritice și celule NK) [1,2,4,6,14].

**Clasificarea imunodeficiențelor primare (IDP)** este supusă revizuirii de către Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice (*IUIS*) la fiecare 2-3 ani [1,14]. Sunt elaborate **criteriile de diagnostic ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnostic posibil, diagnostic probabil, diagnostic definitiv al imunodeficiențelor primare [2,10,14]

Imunodeficiența primară, sindromul Ataxie-telangiectazie este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență variabilă cu susceptibilitate pentru infecții sino-pulmonare, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la malignități [6] Sindromul ataxie-teleangiectazie este răspândit în populație indiferent de sex sau rasă. Un factor de risc important este reprezentat de familiile consangvine.

**Rezistența preimună** – include elemente numite anterior imunitate ereditară (congenitală) și este cel mai vechi tip de apărare, care apare înaintea imunității dobândite. Factorii rezistenței preimune persistă în organism de la naștere și pentru activarea lor nu necesită un contact prealabil cu antigenul [6].

**Imunitatea (reactivitatea imunologică)** începe lupta cu infecția nu mai devreme de 7-8 zile din momentul pătrunderii microbului în organism [6].

*Imunoglobulinele* [6,18,20,21] reprezintă un grup de glicoproteine, care se conțin în plasma sangvină și în lichidul tisular. Unele molecule imunoglobuline au legături cu membrana celulară și funcționează ca receptori, altele circulă liber în limfă sau sânge în calitate de anticorpi.

IgA – 10-15% din volumul total al Ig serice. Subclasele – IgA1, IgA2. Timpul de hemiscindare – 6 zile. Proprietăți și funcții: IgA clasa de bază a Ig secrețiilor seroase și mucoase (lapte, colostru, salivă), secretelor tractului respirator, digestiv, urogenital. Asigură imunitatea locală, de apărare imună a nou-născutului în primele zile de viață, nu activează complementul. Legându-se cu antigenul (bacterie) IgA reține fixarea lor de suprafața epitelială a celulei, împiedică pătrunderea lor în organism.

IgM - 5-10% din volumul total al Ig serice la maturi. Subclase nu are. Timpul de hemiscindare – 5 zile. Proprietățile și funcțiile IgM: este clasa de bază a imunoglobulinelor secretoare în răspunsul imun umoral primar. Sunt capabile să aglutineze antigenele (bacterii, viruși, celule), activează și fixează complementul. IgM asigură funcția de apărare în bacteriemii și în stadii precoce al diverselor procese infecțioase. Factorul reumatoid și majoritatea anticorpilor naturali sunt reprezentați de Ig M.

IgG – 80% din volumul total al Ig serice. Subclasele – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Valența – 2. Timpul de hemiscindare – 23 zile. Proprietățile și funcțiile IgG: este clasa de bază a imunoglobulinelor secretoare în răspunsul imun umoral secundar. Posedă capacitatea de opsonizare. Pot activa și fixa complementul, neutraliza toxinele bacteriene și virale. Posedă activitate hemolitică. Trece bariera placentară, asigură apărare imună fătului, nou-născutului, capabilă să suporte anafilaxia tegumentară.

IgE - > 0,1 % din volumul total al Ig serice la adulți. Subclase nu are. Timpul de hemiscindare – 3 zile. Proprietăți și funcții: IgE joacă rolul de bază în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat (șocul anafilactic, astm bronșic), ce este legat de o afinitate înaltă către receptorii-Fc de pe suprafața labrocitelor și bazofilelor. IgE după fixarea pe suprafața celulară se leagă cu antigenul (alergenul), care duce la procesul de degranulare a labrocitelor și bazofilelor, eliberarea mediatorilor, în prealabil histamina și dezvoltarea reacției alergice. Există două tipuri de IgE – general și specific. În normă în ser IgE se determină cantitativ urme, iar nivelele mari apar în dezvoltarea bolilor alergice.

*Markerii* – molecule, care caracterizează subpopulațiile celulare ale sistemului imun. Markerii sunt depistați cu ajutorul anticorpilor monoclonali și se marchează cu simbolul CD (*cluster differentiation*). CD4 – localizat pe T-helperi, monocite, macrofagi, eozinofile. CD8 – localizat pe T-supresori, celule citotoxice. CD16 – neutrofile, macrofagi, killerii naturali. CD20 – localizat pe limfocitele B.

**Imunofenotiparea prin citometrie in flux (IFCF)** este o tehnică de analiză multiparametrică

a celulelor în suspensie (*single cell analysis*), provenind din diferite materiale biologice: sânge periferic, măduvă hematogenă, lichidele organismului, ganglioni, alte țesuturi. O mare varietate de structuri antigenice de suprafață și intracelulare pot fi detectate utilizând marcarea celulelor cu Ac monoclonali marcați fluorescent. IFCF permite studiul statusului imun prin cuantificarea diferitelor tipuri de celule ale răspunsului imun (lf.-B, lf.-T, NK) și prin teste funcționale celulare. Explorarea statusului imun constă în imunofenotiparea subpopulațiilor limfocitare, corelându-se astfel fenotipul imun cu testele funcționale celulare, în cele mai multe cazuri existând concordanța fenotip/funcție [1,6,8,9,14].

***α-fetoproteina (AFP)*** - o glicoproteină asemănătoare albuminei, sintetizată în perioada fetală. După naștere, nivelul seric de AFP scade progresiv, că aproximativ la 10 luni să atingă valori similare cu ale adultului. AFP este dozată la copiii suspecți, ca marker tumoral. Concentrația AFP se apreciază imunochimic prin electrochemiluminiscentă (ECLIA) [7,8,9,14,23].

**A.10. Informația epidemiologică.** Sindromul ataxie-teleangiectazie este considerat o patologie rară, cu o prevalență de 1-9:100000 populație, cu o incidență de 1:40000 [2,13,14,23] Numărul cazurilor de IDP, identificate în țară, depinde de tehnicile diagnostice, nivelul vigilenței față de IDP de către medici.

În Moldova, date statistice pe prevalență a formelor de IDP nu există. Un studiu patomorfologic efectuat în Moldova pe un eșantion de 2 348 cazuri de deces infantil (1990-2000), s-au depistat 37 de cazuri de imunodeficiențe primare, constituind 1,6% din numărul total de decese [22].



## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia primară a IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu există</li> </ul>	
<b>2. Diagnosticul clinic</b>		
2.1. Evaluarea semnelor caracteristice pentru IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prezența infecțiilor respiratorii frecvente</li> <li>Dificultăți de mers, tip ataxie</li> <li>Prezența teleangiectaziilor cutanate și oculare</li> <li>Prezența malignităților de tip leucemii sau limfoame</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 9)</li> <li>Examenul obiectiv general și local (caseta 11)</li> <li>Internare în secții pediatrie, ATI a copiilor cu IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie (caseta 26-27)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examenul de laborator (caseta 12-13)</li> </ul>
<b>4. Tratamentul IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie</b>		
4.1. Realizarea tratamentului IDP, sindrom ataxie-teleangiectazie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea controlului maladiei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>În spital se internează toți copiii cu IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie</li> <li>Tratamentul infecțiilor respiratorii (caseta 28-31, tabelul 2)</li> </ul>
<b>5. Supraveghere medicală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depistarea semnelor de progresare a maladiei</li> <li>Asigurarea controlului maladiei</li> <li>Asigurarea condițiilor optimale socio-economice, de recuperare psihologică</li> </ul>	<p><i>Frecvența vizitelor la medicul de familie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fiecare episod infecțios sau de acutizare, cu supraveghere ulterioară</li> </ul> <p><i>Profilaxia specifică (vaccinația)</i> Sunt contraindicate, cu excepția vaccinurilor pentru pneumococ, meningococ, Hib</p> <p><i>Evaluarea prognosticului de evoluție a recurențelor (caseta 34)</i></p>

### B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Medicul pediatru	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizarea eficacității supravegherii medicale în AMP</li> <li>Elaborează programe diagnostico-terapeutice în conformitate cu particularitățile clinice la copii cu</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 9)</li> <li>Examenul clinic obiectiv (caseta 11)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p>

	evoluție complicată <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trimiterea în instituții specializate republicane pentru reevaluare clinico-explorativă în caz de agravarea stării generale pe fon de tratament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozarea IgA, IgM, IgG, IgE, CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, AFP (12-23)</li> </ul>
<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsurii)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului clinic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea factorilor etiopatogenici la copiii, anamnezei patologice și familiale</li> <li>• Reducerea severității bolii și cronicizării, ameliorarea prognosticului maladiei, prevenirea riscurilor de complicații</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 9</i>) Anamneza familială</li> <li>• Istoricul bolii (<i>caseta 10</i>) Anamneza patologică.</li> <li>• Examenul obiectiv (<i>caseta 11</i>)</li> <li>• Caracteristica clinică a manifestărilor la copii cu IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie (<i>caseta 1</i>)</li> <li>• Investigațiile paraclinice: hemograma, examen biochimic sînge, sumarul urinei (<i>caseta 12-13</i>)</li> <li>• Investigații imunologice (umorală și celulară) (<i>caseta 14-23</i>)</li> <li>• Dozarea AFP (<i>caseta 21</i>)</li> <li>• Imunoblotting pentru dozarea proteinei ATM</li> <li>• Teste moleculare genetice pentru genei defecte ATM</li> <li>• RMN cerebral</li> <li>• Diagnostic diferențial (<i>caseta 24-25</i>)</li> </ul>
<b>2. Tratament</b>		
2.1. Tratamentul IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlul inflamației căilor respiratorii</li> <li>• Asigurarea involuției procesului infecțios al căilor respiratorii</li> <li>• Eradicarea infecțiilor pulmonare cu germenii pneumotropi</li> <li>• Programe de recuperare eficientă</li> <li>• Evitarea contactelor cu pacienți infecțioși</li> <li>• Ameliorarea prognosticului vieții</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament (<i>caseta 28-31, Tabelul 2</i>)</li> <li>• medicație simptomatică (<i>caseta 22</i>)</li> </ul>
2.3. Tratamentul complicațiilor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducerea morbidității și mortalității infantile din complicații</li> <li>• Reducerea impactului negativ asupra evoluției și prognosticului bolii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul specific al manifestărilor neurologice, hematologice, muco-cutanate împreună cu medicii specialişti</li> </ul>

## A. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [6,10,12]:

1. Incidență înaltă de otite (de 6-8 ori pe an);
2. Câțeva 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 [2,7,14,18]:

<b>Posibile</b>	<p>→ <b>La pacienții cu diagnosticul posibil se determină unele semne clinice și pot fi examinați prin teste paraclinice orientative (<i>screening</i>)</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 (<i>screening</i>) (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 (<i>screening</i>) și paraclinici adiționali (suplimentari) (<u>exactitatea diagnosticului - 85%</u>)</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 (<u>exactitatea diagnosticului - 98%</u>)</b>  <b>Tehnici analitice și de cercetare:</b> Tehnici de citogenetică și biologie moleculară</p>

**C.1.3. Algoritmul de conduită al IDP, Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) [2,7,14,18]**  
**Criteriile diagnostice în IDP Ataxie-teleangiectazie (Sindromul Louis Bar) la diferite etape de diagnostic:**

<b>Posibile</b>	<p>Gen masculin sau feminin cu ataxia cerebelară progresivă și minim 1 din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teleangiectazie oculară sau cutanată</li> <li>• IgA seric mai mic de 2DS pentru vîrstă</li> <li>• AFP mai mult de 2DS pentru vîrstă</li> <li>• Rupturi cromosomiale după expunerea la radiații</li> </ul>
<b>Probabile</b>	<p>Gen masculin sau feminin cu ataxia cerebelară progresivă și minim 3 din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teleangiectazie oculară sau cutanată</li> <li>• IgA seric mai mic de 2DS pentru vîrstă</li> <li>• AFP mai mult de 2DS pentru vîrstă</li> <li>• Rupturi cromosomiale după expunerea la radiații</li> </ul>
<b>Veridice (Exacte)</b>	<p>Gen masculin sau feminin cu ruperi cromosomiale în celule cultivate supuse radiației, sau ataxie cerebelară progresivă plus mutații inductoare de boală în ambele alele ale genei ATM.</p>

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

**C.2.1. Clasificarea [15]**

**Caseta 1. Clasificarea IDP Sindromului Ataxie-teleangiectazie.**

**Variante clinice**

Sindromul Ataxie-teleangiectazie este o afecțiune heterogenă

**Clasificare**

I – forma clasică (forma completă)

II – forma radiosensibilă, lipsesc unele caracteristici

III – forma clasică, fără radiosensibilitate

IV – lipsesc unele caracteristici, fără radiosensibilitate

**Manifestări clinice**

1. **Manifestări neurologice:** mișcări anormale ale capului (la vîrsta de sugar), ataxia cerebeloasă (se observă de la debutul mersului care este instabil, anxios, ebrios, cu o ușoară ameliorare la 2-5 ani, cu progresare ulterioară pînă la imobilizare), distonie, coreo-atetoză, tremor de repaus, polineuropatie, apraxie oculomotorie, mai evident pe orizontală, - reducerea/abolirea reflexelor osteo-tendinoase, disartria, facies specific (relaxat, plictisit, neatent, aspect alert cînd zîmbește, umeri cazuți, cap înclinat, postură distonică a degetelor)

2. **Manifestări pulmonare:** infecții sino-pulmonare (pneumonii, bronșite, otite, sinusite), bronșectazii, maladii pulmonare interstițiale

3. **Manifestări cutanate:** teleangiectazii, preponderent oculare, pete cafe au lait, macule hipopigmentate

4. **Malignități:** leucemie acută, limfoame

**Tabelul 1. Clasificarea IDP combinată cu sindroame bine definite incluse în actualizarea din 2017 a clasificării IUIS [2,3,10,12,13]**

Imunodeficiența combinată (CID) asociată cu sindroame bine definite						
Trombocitopenie congenitală	Defecte de reparare a ADN-ului, altele	Displazie imuno osoasă	Defecte timice cu anomalii congenitale	Alte deficiențe ale anticorpilor		
<p><b>XL: S. Wiskott Aldrich, WAS(LOF)</b> Trombocitopenia XL e o formă ușoară a WAS Infecții virale și bacteriene recurente; diaree cu sânge; exemă; limfoame; patologii autoimune; nefropatie IgA; vasculită; trombocite mici; IgM ↓; lipsa Ac anti Ag polizaharidici; frecvent IgA și IgE ↑; LimfB – N; Limfocite T: ↓ progresivă a numărului; raspuns scazut al LimfT către anti-CD3;</p> <p><b>AR: Deficiența WIP; WIPF1</b>, Infecții virale și bacteriene recurente; exemă; diaree cu sânge; proteina WAS absentă +/- trombocite mici; IgE ↑; LimfB – N sau ↓; LimfT: reduce, raspuns deficitar la anti-CD3.</p> <p><b>AR: Deficiența ARPC18; ARPC18</b>; Infecții invazive recurente; colite, vasculite, ușoară trombocitopenie, trombocite de dimensiuni N; autoanticorpi(ANA,ANCA); eozinofilie, alterarea Arp23 a ramificării filamentului: IaA și IaE ↑;</p>	<p><b>Ataxia teleangiectazie; ATM</b>; Ataxie; teleangiectazii; infecții pulmonare; tumori limforeticulare și alte tipuri; ↑ α-fetoproteina; radiosensibilitate ↑; instabilitate crs și translocații. Frecvent IgA, IgE și IgG ↓; IgM ↑; autoanticorpii ↓ variabil; LimfT: ↓ progresivă, proliferare anormală la mitogeni;</p>	<p><b>Hipoplasia cartilajului, părului. RMRP.</b> Nanism cu disostoza metafizială, păr rar, insuf MRO, autoimunitate, susceptibilitate la limfoame și alte cancere, spermatoză defectă, displazia neuronală a intestinului. Ig N/↓, limf T ↓/N</p> <p><b>DiGeorge/velocardiofacial s-m crs 22q11.2 TBX deficiență. TBX1</b> Maladii renale, surditate. <b>deleție 10p13-p14 s-m. 10p-p14DS</b></p>	<p>AD. Hipoparatiroidism, malformații cardiace cono-truncale, insuf velo-palatină, dismorfism facial, dizabilitate intelectuală. Ig N/↓. Limf T ↓/N</p> <p>AD. CHARGE s-m CHD7, SEMA3E. Colobom, MCC, atrezie coanală, dizabilitate intelectuală, anomalii ale genitalelor și urechi. Malformații SNC. Unii sunt SCID-likeși au TREC ↓, Ig ↓/N, limfT ↓/N. Răspuns la PHA poate fi scăzut</p>	<p><b>Hiper IgE sm</b></p> <p><b>AD-HIES (Job sd).</b> STAT3, LOF. Trăsături faciale distinctive(nas lat), infecții bacteriene(abcese, pneumatocele) prin S. Aureus, Aspergillus, Pneumocistis jiroveci, eczema, candidoză mucocutanată, articulații hiperextensibile, osteoporoză/fracturi osoase, scoolioză, retenția apariției dinților, formarea anevrismelor, IgE ↑, formarea Ac specifici ↓, limf B-N, limf B memory ↓, expresia BAFF ↑, limfT-N, Th17 și T folicular helper ↓</p> <p><b>Cornel Netherton sm,</b> SPINKS; ihtioză congenitală, păr „de bambuc”, diateză atopică, infecții bacteriene crescute. IgE și IgA ↑, restul Ig ↓, limf B comutate ↓</p> <p><b>PGM3 deficiență.</b> PGM3. Atopie severă, autoimunitate, displazie imuno-osoasă. Pneumonie recurentă, abcese recurente ale pielii, infecții bacteriene și virale; defect cognitiv, hipomielinizare, Ig N/↓, IgE ↑, eozinofilie. Limf B și B memory ↓. CD8 și CD4 posibil ↓</p>	<p><b>Dyskeratoză congenitală (DKC).</b> Mielodisplazie, menținerea telomerilor defectă. Se exclud alte cauze: anemie Fanconi, Blackfan Diamond</p> <p><b>Defecte ale metabolismului B12 și acid folic:</b></p> <p><b>Anemia magaloblastic, Ig ↓, Transcobalamin 2 deficiență.</b> TCN2. Pancitopenie, dacă nu e tratat mut timp rezultă dizabilitate intelectuală. Deficiență ce cauzează malabsorbția ac folic. SLC46A1. Dacă nu este tratat prelungit rezultă dizabilitate intelectuală.</p> <p><b>Deficiență metilen dehidrofolat dehidrogenaza. MTHFD1.</b> Infecții recurente bacteriene, Pneumocistis jiroveci, neutropenie, convulsii, dizabilitate intelectuală, răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici conjugati. Limf B ↓</p> <p><b>COATS plusAd.</b> Calcificări intracraniene, telomeri anormali, RDIU, hemoragie gastrointestinală prin ectazie vasculară, MRO hipocelulară, pancitopenie gastrointestinală</p> <p><b>SAMD9. AD SAMD9(GOF),</b> RDIU cu anomalii gonadale, insuf adrenală, MDS cu aberația cn 7, predispoziție la infecții, enteropatie, splină absentă</p> <p><b>SAMD9L AD, SAMD9L(GOF);</b> citopenie, predispoziție la MDS cu aberații crs7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p><b>Deficiență purin nucleozid fosforilază deficiență.</b> PNP. AHA1, dereglări neurologice. Hipouricemie. Ig N/↓, limf B-N, limf T ↓</p> <p><b>ID cu multiple atrezii intest.</b> TTC7A. Inf. Bacteriene (sepsis), fungice, virale, multiple atrezii intestinale, adesea polihidramnios, unii cu SCID fenotip. IgG, IgM, IgA ↓. Limf B-N/↓, limf T ↓/absente, TREC ↓</p> <p><b>Boala veno-ocluzivă hepatică cu ID (VOD) SP110.</b> Boala veno-ocluzivă hepatică, pneumonie cu <i>Pneumocistis jiroveci</i>, CMV, candida, trombocitopenie, hepatosplenomegalie, leucodistrofie cerebrospinală. IgG, IgA, IgM-↓. Absența centrilor germinali. Limf B memory ↓, Limf T memory ↓</p>
<p><b>Nijmegen breakage sd. NB51.</b> Microcefalie; „facies de pasare”; limfoame; tumori solide; rediosensibilitate ↑; instabilitate crs; adesea subclasele IgA, IgE; și IgG ↓; IgM ↑; autoanticorpii ↓ variabil; LimfB: ↓ variabil; LimfT: ↓ progresivă</p>	<p><b>S. Bloom; BLM.</b> Statură joasă; „facies de pasare”, eriem în caz de expunere la soare; insuficiența medulară; leucemii; limfoame; instabilitate crs, Ig ↓;</p>	<p><b>SCHIMKE s-m. SMARCAL1.</b> Statură joasă, displazie spondilo-epifizială, RDIU, nefropatie, inf bacteriene, viral, fungice; se pot prezenta ca și SCID. InsufMRO. Limf T ↓</p>	<p><b>MYSM1 deficiență. MYSM!</b> Statură joasă, insuf congenitală a MRO, mielodisplazie. Anomalii scheletice, cataractă. Limf T: limfopenie. Dezvoltare întârziată. Afectează grablocitele. Limf-imature Limf T limfopenie, Tnaive ↓, hipogamaglobulinemia</p>	<p><b>Vici sindrom. EPG5.</b> Agenesis corpului calos, cataractă, cardiomiopatie, hipopigmentarea pielii, dizabilitate intelectuală, microcefalie, CMC, Ig: IgG ↓, limf B defecte, depletia prof. a CD4+</p>		
<p><b>Deficiența PM52. PM52.</b> Pete cafe-au-lait; limfoame; carcinom colorectal; tumori cerebrale; Hiper IgM și anticorpi cu raspuns anormal; LimfB reduce;</p>	<p><b>Imunodeficiență cu instabilitate centromerică și dismorfii faciale. ICF1. DNMT38; ICF2 ZBTB24; ICF3 CSCA7; ICF4 HELLS.</b> Dismorfii faciale, macroglisie, infecții bacteriene/oportunistice, malabsorbție, malignități. Citopenie, configurație miltiradială a crs 1,9,16, fără rupturi ADN, Ig Hipogamaglobulinemie, limf T și B – N/↓</p>	<p><b>MOPD1 deficiență. RNU5RAC.</b> Infecții bacteriene recurente, limfadenopatie, displazie spondiloepifizială, dismorfism facial, +/- microcefalie. Ig-N, Ac specifici ↓</p>	<p><b>EXTL3 deficiență. EXL3.</b> Platispondilită, kifoza, displazie variabilă scheletală, dezvoltarea întârziată. Ig ↓, Limf T ↓</p>	<p><b>Infecții bacteriene, autoinflamație, amilopectinoză, limf B:N, limf Bmemory ↓ HOIL1 deficiență (HOIL1. RBCK1) răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici HOIP deficiență (HOIP1.RNF31) Limfangiectazie, Ig ↓</b></p>		
<p><b>MCM4 def. MCM4</b> Infecții virale; EBV, HSV, VZV. Statură joasă. Limfom B cel. Insuf adrenală, NK-număr și funcție ↓</p>	<p><b>RNF168 def. RNF 168.</b> Statură joasă, defecte motorii ușoare până la ataxie, cogniție N, ușor dismorfism facial până la microcefalie, radiosensibilitate ↑. IgG sau IgA ↓</p>	<p><b>POLE1 (polimeraza subunit 1) deficiență. POLE1.</b> Infecții recurente respiratorii, meningită, dismorfism facial, livido, statură joasă (FILS sindrom). IgM ↓, absența Ac la polisaharide. Limf B memory ↓. Limf T proliferare ↓</p>	<p><b>SAMD9L AD, SAMD9L(GOF);</b> citopenie, predispoziție la MDS cu aberații crs7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p><b>Defecte ale canalelor de calciu. Autoimunitate, EDA, miopatie non-progresivă, Ig și limfB-N, limfT-N. Activare mediată TCR defectă. ORAI-1 deficiență. ORAI1. STIM1 deficiență. STIM1</b></p>		
<p><b>POLE2 (polimeraza subunit 2) deficiență. POLE2.</b> Infecții recurente, infecții BCG sistemice, autoimunitate (DZ tip1, hipotiroidism), dismorfism facial. Ig ↓, Limf B ↓, limfopenie, absența TRECS. lipsa proliferării la antigeni</p>	<p><b>NSMCE3 deficiență. NMSCE3.</b> Infecții pulmonare severe(posibil virale) hipoplazia timusului. Rupturi crs, sensibilitate la radiații, răspuns ↓ prin Ac la Ag polisaharidici. IgG-N, IgA-N. IgM ↑. Limf T ↓, răspuns slab la mitogeni și Ag.</p>	<p><b>ERCC6L2 (Hebo deficiență) ERCC6L2.</b> Dismorfism facial, microcefalie, insuf MRO. Limf B ↓, Ig-N, limfopenie</p>	<p><b>STAT5b deficiență. STAT5B.</b> STH insensitiv nanism, dismorfii, eczema, pneumonită interstițială limfocitică, autoimunitate</p>	<p><b>HENNEKAM-limfangiectazie-limfeedem sindrom.</b> CCBE1. Limfangiectazia și limfedemul anomalii faciale și dismorfii. Ig ↓, limf B și T variabile</p>		
<p><b>ERCC6L2 (Hebo deficiență) ERCC6L2.</b> Dismorfism facial, microcefalie, insuf MRO. Limf B ↓, Ig-N, limfopenie</p>	<p><b>Ligaza I deficiență. LIG1.</b> Infecții recurente respiratorii, retard de creștere, sensibilitate solară, limfom, sensibilitate la radiații, IgA și IgG ↓. Răspuns ↓ prin Ac. Limfopenie, răspuns mitogen ↓</p>	<p><b>GINS1 def. GINS1. RDIU.</b> Neutropenie, NK ↓, limf T și B - N/↓. IgA ↑. IgG și IgM ↓</p>	<p><b>Kabuki sd.</b> Anomalii faciale tipice, cleft palat, anomalii scheletale, statură joasă, dizabilitate intelectuală, MCC, infecții recurente(otită medie, pneumonii) în 50% cazuri. Autoimunitate. IgA ↓, ocazional IgG ↓, KMT2D (MLL2): XL, KDM6A: XL</p>			

Ab: anticorpi; AD: transmisie dominantă autosomală; ANA: anticorpi anti-nucleari; ANCA: anticorpi anti-neutrofile citoplasmatic; AR: transmisie autosomală recesivă; Bc: celule B; BCG: Bacillus Calmette-Guerin; BCR: receptor de celule B; CD: grup de diferențiere; CMV: citomegalovirus; CNS: sistemul nervos central; def: deficiență; ADN: acid dezoxiribonucleic; DKC: dyskeratosis congenita; EDA: displazie ectodermică anhidrotică; GOF: câștig de funcție; HIES: sindromul hiper IgE; FILME: dismorfism facial, imunodeficiență, livido și statură scurtă; ID: imunodeficiență; Ig: imunoglobulină; IUGR: întârzierea creșterii intrauterine; LOF: pierderea funcției; MDS: mielodisplazie; NI: normal; NK: ucigaș natural; PHA: fitohemaglutină; PPS: polisaharide; SCID: imunodeficiență combinată severă; sd: sindrom; Tc: celule T; TCR: receptor de celule T; TREC: cere de excitare a celulelor T; XL: transmisie X-link

### Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [25]

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.
8. Ataxia telangiectazia și alte tulburări de reparare cromozomială trebuie luate în considerare la toți copiii cu infecții frecvente și afectare neurologică, scheletală și/sau cutanată, inclusiv ataxie, microcefalie și telangiectazie. (C)

#### C.2.2. Etiologia IDP [5,6,17,23].

##### **Caseta 2. Germenii infecțioși**

Rezistența la infecțiile virale este păstrată, dar pacienții sunt sensibili la infecțiile enterovirale

**Agenți infecțioși implicați:** bacterii gram pozitive și gram negative:

-*Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*;

-*Hemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*;

**Fungi și paraziți:**

-*Giardia lamblia*;

-*Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptosporidium*.

**Agenți oportuniști** (*Pneumocystis carinii*), **micobacteriei atipice.**

#### C.2.3. Profilaxia secundară în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie [20].

##### **Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- alimentația copilului sugar
- ✓ naturală
- ✓ cu amestecuri lactate adaptate
- ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice
- ✓ diversificarea treptată (diete 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, dezvoltare a copilul
- ✓ eliminarea sau limitarea produselor alimentare ce conțin alergeni cauzal, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albină, pește și produse de mare, fructe, pomezi și legume de culoare roșie și oranj: ymeură, căpșune, citrice, piersice, caise, roșii, morcov) cu diferite ingrediente artificiale, histamină sau substanțe ce contribuie la eliberarea histaminei în țesuturile organismului;
- ✓ eliminarea completă a alergenilor alimentari încriminați
- ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice, diversificarea treptată (diete rotatorii) a rației copilului;
- ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere și dezvoltare a copilului, fiind echilibrată, conținând necesarul fiziologic de calorii, vitamine, micro-elemente în cantități optime

- ✓ pentru creștere, să posede 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 galbeni), măcriși
  - ✓ legume (varza albă, verde, bostanei, cartofi, ridiche albă)
  - ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, cantități reduse – smântână, brânză de vaci, 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 diete rotatorii – revenirea la același produs alimentar după un interval de restricție – 6 luni
- ✓ Reintroducerea unui nou produs alimentar se 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 se includ în rațiunea alimentară cu prudență doar în remisie: absența semnelor respiratorii, valorile PEF în zona verde, lipsa erupțiilor cutanate, 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 – putem introduce alt aliment. Menținerea unor manifestări 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 obligatoriu consultația alergologului.

#### **Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [5,13,18]**

##### **Profilaxie de expoziție**

- profilaxie programată – prevenirea infectării cu bacterii
- Ameliorarea rezistenței antiinfecțioase a copilului
- reducerea 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)

#### **Caseta 5. Profilaxia specifică [23,26]**

- contraindicate toate vaccinurile vii (BCG, poliomielita, rujeolă, rubeola, oreion, varicela)
- sunt indicate doar vaccinurile moarte (pertusis, difteria, tetanos, hepatita B, poliovaccinul atenuat)
- Anti Pneumococ, meningococ, HiB (după vârsta de 12-59 luni)
- imunizare antigripală anual, vaccinurile virale atenuate sunt bine suportate

#### **Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [25]**

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 [2,7,14,18]

**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** [2,7,14,18] prevede evaluarea genetică a *pacienților din grupul de risc* cu: suspecți pentru IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

#### C. 2.5. Conduita pacientului cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie [10]

**Caseta 8. Pașii obligatorii în evaluarea IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- 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 Sindromul Ataxie-teleangiectazie

##### C.2.5. 1. Anamneza [14]

**Caseta 9. Acuzele în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- semne de infecție acută
  - ✓ febră
  - ✓ semne catarale a căilor respiratorii superioare (rinită, tusea uscată)
  - ✓ semne de intoxicație (scăderea poftei de mâncare, copil capricios, periodic agitat)
- manifestări neurologice
  - ✓ ataxie
  - ✓ disartrie
  - ✓ tremor de repaus
- manifestări cutanate
  - ✓ teleangiectazii cutanate și/sau mucoase

##### C.2.5.2. Istoricul bolii [2,6,7,14,18]

**Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnesticului Sindromul Ataxie-teleangiectazie la pacient**

- complicații postvaccinale (BCJ-ite diseminate, poliomielită paralytică)
- 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, însoțită de sindrom hemoragic, sângerare din rană ombilical, melena, petesii pe piele și membranele mucoase, echimoze, hematurie, sângerări nazale persistente
- Dereglare de mers la etapa de diagnostic, prezența sau absența perioadelor de ameliorare
- Prezența/absența teleangiectaziilor cutanate/mucoase, localizarea, numărul, vârsta de debut



### C.2.5.3 Examenul obiectiv [1,2,6,13,14,21,23].

#### Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie

- 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);
- Teleangiectazii cutanate sau mucoase
- Evaluarea dezvoltării fizice, ROT
- Determinarea tipului de mers

### C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP [1,2,6,13,14,21,23]

#### 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*); 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, Spirografia

### C.2.5.5. Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității [1,2,6,13,14,21,23]

#### Caseta 14. Evaluarea imunității umorale

- **Teste cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE):** Permite evidențierea unei hipo/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. [6,10,21].

#### Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [6,10,21].

**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 intracitoplasmatică (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+).

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

**Caseta 17. Teste de citotoxicitate** [6,10,21].

Citotoxicitatea mediată celular este evaluată *in vitro* prin metode care măsoară efectul citotoxic al celulelor efectoare 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 efectoare 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, 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** [10,18,] - 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, Difteria, Candida. Evaluarea fracției de proliferare, a indexului mitotic și a indexului ADN-ului, precum și a fazelor ciclului celular (G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, 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 microorganisme (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 microorganisme și expresia intracitoplasmatică a Ig.

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

**Caseta 19. Imunitatea nonspecifică - fagocitoză** [10,18,].

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

**Bursttest** – prin metoda CF evaluarea metabolismul 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 (molecule de adeziune) de pe suprafața neutrofilelor (în deficitului de adeziune leucocitară).

**Caseta 20. Evaluarea sistemului complement** [10,18,] (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 reglator 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.  
**Notă:** Concentrația sau funcționalitatea scăzută a proteinei C1-INH asociată activării complementului este întâlnit 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** [10,18,]

- ✓ RMN cerebral, CT mediastinală, CT toracică
- ✓ 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** [4,10,12,13,16,18,].

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, având ca rezultat *screening*-ul mutațiilor, utilizând SSCP. Aceste teste sunt importante pentru identificarea substratului molecular al diferitelor forme de IDP, controlul lor prin terapia genică.

Diagnosticul IDP este considerat confirmat, doar după confirmarea genetică

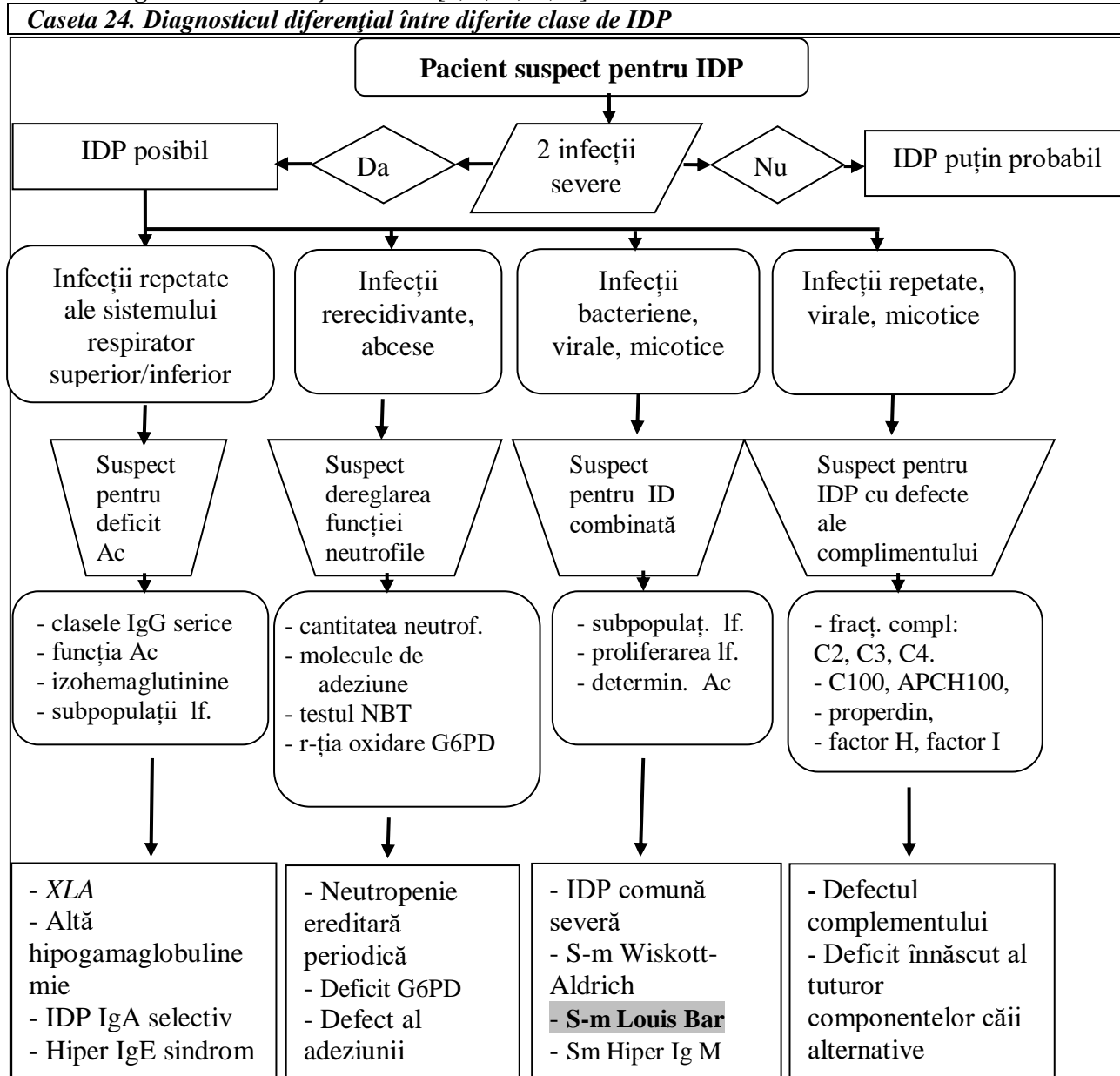
**Caseta 23. Consult multidisciplinar** [10 ]

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

**Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [25]**

1. 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)
  2. Radioimagistica trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu AT sau alte tulburări de reparație cromozomiale. (C)
  3. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)
  4. Pacienților cu IDP suspecți sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)
- abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)
5. Pacienții suspecți cu AT trebuie să fie analizați prin măsurarea a-fetoproteinei serice (AFP) (C)

C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [4, 8,13,18,20]:



**Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie [15]:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia Friedreich</li> <li>• Paralizie cerebrală (tip cerebelos)</li> <li>• Atrofie spinocerebelară familială</li> <li>• GM1 și GM2 ganglioziroză</li> <li>• Leucodistrofie metacromatică</li> <li>• Boala Krabbe</li> <li>• Boala urinei cu miros de sirop de arțar</li> <li>• Panencefalita rubeolică;</li> <li>• Panencefalită sclerozantă subacută</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalomielita postinfecțioasă</li> <li>• Alte polineuropatii</li> <li>• Tumoare cerebelară</li> <li>• Acanthosis Nigricans</li> <li>• Boala Gaucher</li> <li>• Boala Hartnup</li> <li>• Sindromul Nijmegen</li> <li>• Boala Refsum</li> <li>• Deficitul de sfinгомielinaze</li> </ul>
--	--

### C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [10,17,23]

#### **Caseta 26. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- 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 fond de tratament
- Complicații autoimune, imunopatologice sau dezvoltarea cancerului în IDP.
- Familiile social-vulnerabile sau familiile necompliance

#### **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 Sindromul Ataxie-teleangiectazie** cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Sindrom hemoragic
- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, febră malignă

### C.2.5.8. Tratamentul [10,16,23].

#### **Caseta 28. Principiile managementul terapeutic în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- Tratamentul de substituție se realizează cu imunoglobulină umană normală pentru administrare intravenoasă (IgG i/v) (cu conținut de IgG de cel puțin 95%)
- terapie de substituție se efectuează pe toată durata vieții (administrare intravenoasă sau subcutanată a imunoglobulinelor). Introducerea intravenoasă a imunoglobulinei "G" trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Imunoglobulinele subcutanate se administrează săptămânal, ca o alternativă la administrarea intravenoasă
- terapia de substituție la pacientul depistat primar (sau cu terapie neadecvată), sau după episoade severe de infecții, trebuie folosită în **regim de saturație**.
- trecerea la regim de imunoterapie profilactică de susținere, doar la nivelul IgG mai mare de 4-6 g/l și la inhibiția activității procesului infecțios
- terapia precoce cu imunoglobuline i/v previne infecțiile cronice, micșorează incidența infecțiilor acute și complicațiilor autoimune.
- tratamentul complicațiilor infecțioase - conform protocoalelor de tratament ale nosologiilor corespunzătoare. Tratamentul antibacterian profilactic se utilizează atunci când răspunsul insuficient la terapia optimă de substituție cu imunoglobuline este insuficient
- tratamentul patologiei autoimune și oncologice conform protocoalelor de tratament ale nosologiilor corespunzătoare

#### **Caseta 29. Schema imunoterapiei de substituție în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie [3,4,6,16,19].**

**Tratament cu IgG i/v în regim de saturație** – prima și a doua terapie este de saturație - 1,5 g/kg greutate corporală pe lună i.v., 4-5 administrări la fiecare 5-7 zile până când concentrația vârstei normale IgG serică

**Tratament de susținere, întreținere cu IgG** – o dată în lună, în doze de 0,2-0,3g/kg/corp în 5-7 zile, timp de

4-6 săptămâni. Sau 1 dată-n în 3-4 săptămâni în doză 0,4-0,5g/kg.

Tratamentul cu imunoglobulină umană subcutanată administrarea se administrează la o doză medie de 0,1 g/kg o dată pe săptămână subcutanat

- Nivelul postransfuzional de IgG trebuie să constituie nu mai jos de 5g/l.
- În caz de îmbolnăvire a pacientului cu infecție enterovirală se administrează imunoglobuline în doze mari – 2g/kg 1 timp de 5-7 zile cu durată de 4 săptămâni.

**Tabelul 2. Tratamentul substitutiv cu imunoglobulina umană intravenoasă [11].**

Denumirea Comună Internațională	Forma farmaceutică	Doza, Concentrația
Immunoglobulinum Humanum	Sol. Inj. I/V	165 mg/ml
		10 ml n1
		10 ml n10
		10 ml n20
Immunoglobulinum Humanum	Sol. Perf. I/V	100 mg/ml
		20 ml n1
		50 ml n1
		100 ml n1
		200 ml n1

**Caseta 30. Principii de tratament antiinfecțios:** [10,17,19,25]

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 asocieri cu fluorchinolone sau claritromicină. Terapia antimicotică și antihistaminică - după indicații. Tratamentul infecțiilor bacteriene acute se efectuează cu antibiotice de spectru larg (combinarea cefalosporinelor cu aminoglicozide sau cu fluorchinolone, ajustate la sensibilitatea germeilor identificați). Curele repetate de imunoglobuline i/v, asociate cu terapia antibacteriană, antivirală, antifungică adecvată au un efect benefic marcat prin faptul că contribuie la majorarea duratei de viață a pacienților, în lipsa infecțiilor cronice invalidizante.

În cazul patologiei cronice (otite, sinusite, bronșite) se permite inițierea antibioticoprofilaxiei în perioada rece a anului

Tratamentul infecțiilor gastro-intestinale, nefro-urinare, boli autoimune, malformațiilor cardio-vasculare, malformațiilor cavității bucale: tratament standart conform protocoalelor respective.

**Regimurile pentru profilaxia infecțiilor respiratorii bacteriene:** [10,17,19,25]

Antibiotic	Doze copii	Doze adulți
Amoxicilinum	10-20 mg/kg x 2 ori	500-1000 mg x 2 ori
Trimetoprim/sulfametoxazolum	5 mg/kg x 1-2 ori	160 mg x 1-2 ori
Azitromicinum	10 mg/kg săptămînal sau 5 mg/kg peste o zi	500 mg săptămînal sau 250 mg peste o zi
Claritromicinum	7,5 mg/kg x 1-2 ori	500 mg x 1-2 ori

**Tratament antiinfecțios:** [10,17,19,25]

amoxicilinum	80-100 UI/kg	7-21 zile;
cefuroximum	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, durată curei de 2-3 săptămâni. În infecția atipică- macrolidele.

**Tratamentul infecțiilor gastrointestinale (5-7 zile):**

Nifuroxazida (până 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

**Regimuri pentru tratamentul antimicotic:**

Azoli – fluconazolum 6-12 mg/kg; voriconazol\* 6-12 mg/kg, 14-30 zile

Polienice – amfotericin B\* 0,1-0,6 mg/kg, 7-21 zile

Micafunginum – 1-2 mg/kg, 7-30 zile

Capsosfunginum – 50-70 mg/m<sup>2</sup>, 7-30 zile

**Regimuri pentru tratament antiviral:**

Aciclovirum – 250 mg/m<sup>2</sup> x 3-4 ori/zi, 7-14 zile;

Ganciclovirum\* – 5 mg/kg/zi, 7-14 zile;

**Pentru eradicarea *Pneumocistis jiroveci*:** cotrimoxazol – 5 mg/kg (după trimetoprim), 10-20 zile.

\*Produse medicamentoase neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentului, dar recomandate în tratamente de ghidurile internaționale.

**Caseta 31. Tratament sindromal [1,3,4,10,17,19]**

• Kinetoterapia - Pacienților cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie, care suferă de infecții bronhopulmonare, le este zilnic indicat masaj vibrațional și drenaj postural.

• În sinusitele purulente se face lavaj cu soluții antiseptice sub presiune negativă.

• În dereglărilor autoimune și neutropeniilor se realizează printr-o terapie adecvată de substituție.

**Tratamentul manifestărilor neurologice [17,19,23]**

-antioxidanți

-antidischinetice

-corticosteroizi

**Notă:** tratamentul este simptomatic, simptomele reven după întreruperea tratamentului

**C.2.5.9. Sechele și complicații [5,6,13,14,]**

**Caseta 32. Complicațiile în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

- Insuficiența respiratorie
- Pitorax
- Bronșectazii, abcese
- Infecții generalizate, Septicemii
- Meningită,
- Maladii autoimune
- Patologie oncologică
- Leucemii, limfoame
- Dezabilitate din ataxie

### C.2.5.10. Supravegherea în IDP [5, 14]

#### **Caseta 33. Supravegherea în IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

##### **Cerințele de tratament:**

- Curele repetate de imunoglobuline i/v, asociate cu terapia antibacteriană adecvată au un efect benefic marcat prin faptul că contribuie la majorarea duratei de viață a pacienților, în lipsa infecțiilor cronice invalidizante.
- Atenuarea manifestărilor clinice (complicațiilor), susținerea nivelului pretransfuzional de IgG serică la pacienți, mai mare de 2-4g/l.

### C.2.5.11. Prognosticul IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie [10]

#### **Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie**

Ataxia progresează într-un mod foarte variabil.

La vârsta 10-12 ani, copiii necesită scaun rulant pentru deplasare.

Ulterior, starea se stabilizează, fiind agravată către vârsta de 30 de ani cu apariția semnelor de neuropatie periferică, atrofie musculară spinală.

Se asociază complicații infecțioase ORL, bronșite, pneumonii, ILD, care constituie principala cauză de deces, urmată de neoplazii

### **Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [25]**

1. După diagnosticarea PIDP, 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 asociere 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 suspectați. (F)
9. Transplantul pulmonar trebuie luat în considerare la pacienții cu agammaglobulinemie și boala pulmonară cronică cu pericol pentru viață. (C)
10. Terapia definitivă recomandată pentru IDP celulare sau combinate este transplantul de celule stem hematopoietice. (B)
11. Pentru transfuzii la pacienții cu IDP celular sau combinat se utilizează numai produse de sânge CMV negativ, iradiate, deleucocitate. (C)
12. Managementul afecțiunilor maligne la pacienții cu AT și tulburările asociate trebuie individualizat. (C)



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

<b>D.1 Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>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</b>
<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. spirograf, 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 (ECOgraf, electrocardiograf)
<b>Medicamente:</b> 1. Imunoglobuline pentru terapia de substitutie 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorochinolone 6. bronhodilatatoare, expectorante 7. antipiretice 8. Vitamina D	<b>Medicamente:</b> 1. imunoglobuline pentru terapia de substitutie 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorochinolone 6. amnoglicozide 7. glicopeptide 8. bronhodilatatoare, expectorante 9. antipiretice 10. Vitamina D	<b>Medicamente</b> 1. imunoglobuline umane intra/venoase pentru terapia de substitutie 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine, 5. fluorochinolone 6. amnoglicozide 7. glicopeptide 8. bronhodilatatoare 9. expectorante 10. antipiretice 11. oxigenoterapie

**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 pacienților <i>cu IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie, bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie, 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</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie <i>la copil</i> pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul pacienților cu <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie, 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</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie la pacienți	4.1. Proportia pacienților decedați prin al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proportia pacienților decedați prin al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie la domiciliu (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți decedați prin al <i>IDP</i> Sindromul Ataxie-teleangiectazie în ultimele 12 luni x 100

## ANEXE

### Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [6,8,12,20,21,23]

#### 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 stafilococ	(%)	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 streptococ	(%)	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 pneumococ	(%)	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) [10,14,18]**

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.

IDP sunt afecțiuni înnascute, iar copiii pot moșteni această afecțiune de la părinții lor. În acest sens, pacienții cu IDP pot cere efectuarea unui test genetic înainte de a avea un copil.

### **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

Sindromul Ataxie-teleangiectazie este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență variabilă cu susceptibilitate pentru infecții sino-pulmonare, telangiectazii oculare și cutanate și predispoziție la malignități.

Primele descrieri ale pacienților cu ataxie-telangiectazie au fost publicate de Syllaba și Henner în 1926. Până la următorul raport a fost un decalaj de aproximativ 15 ani, în 1941, când Louis-Bar a descris ataxia cerebeloasă progresivă și telangiectazia cutanată la un copil belgian. Incidența este estimată la 1 caz la 40 000 de locuitori și 2-4% din populație sunt purtători sănătoși ai mutației genei ATM.

### **CUM SE MANIFESTĂ?**

Ataxia (tulburare de coordonare) cerebelară este observată odată cu primii pași ai copilului. Mersul debutând mai târziu, fiind dificil, ebrios. Ataxia este lentă și progresivă, din stadiul incipient aceasta este asociată cu mișcări anormale ale capului; cu toate acestea, dezvoltarea normală a abilităților motorii la 2-5 ani tinde să mascheze progresia ataxie, dar copiii au un mers ciudat cum ar fi „clovni mici”. Aceasta progresează până la imobilizarea copiilor în scaun cu rotile, de obicei, pe la vârsta de 10-12 ani. Teleangiectaziile (vase mici dilatate) își au debutul de obicei la vârsta de 3-6 ani, acestea se observă pe tegumente sau mucoase, predominând cele oculare. Alte semne: tulburări oculomotorii, semne neurologice (hipotonia feței, atetoza). Retardul mintal nu este caracteristic acestor pacienți. Pot exista tulburări de pigmentarea cutanată sau prezența părului alb din copilărie care traduce o îmbătrânire prematură.

Diagnosticul este confirmat prin teste de laborator. Riscul de cancer și a complicațiilor infecțioase este cauzat de deficiența imună.

### **Care ESTE CAUZA?**

AT este o boală genetică, autosomal recesivă. Gena ATM, defectul căreia induce boala este responsabilă de recunoașterea defectelor ADN și repararea acestora. 8-20% din toate femeile cu cancer de san pot fi purtătoare ale genei A-T.

### **CUM EVOLVEAZA?**

Ataxia progresează într-un mod foarte variabil. În jurul vârstei de 10-12 ani, copii necesită scaun rulant pentru deplasare. Ulterior, starea se stabilizează, fiind agravată în jurul vârstei de 30 de ani cu apariția semnelor de neuropatie periferică și atrofie musculară spinală. Evoluția este agravată de complicațiile infecțioase (în special infecții ORL, bronșite, pneumonii, ILD), acestea constituind principala cauză a decesului, urmată de bolile canceroase.

### **CE TRATAMENTE POT FI ADMINISTRATE?**

Nu există nici un tratament pentru AT. Tratamentele luptă împotriva simptomelor (spasticitate, tremor), în special reabilitarea (fizioterapie, terapie logopică ...), esențială pentru că întârzie progresiei bolii, în special dacă la aceste proceduri se încadrează întreaga familie. Administrarea IGIV scade riscul de infecții și complicații.

### **VIATA CU IDP Ataxie-teleangiectazie**

Sunt necesare câteva măsuri de precauție pentru prevenirea sau diagnosticul unor posibile complicații. E necesar consultul specialistului în cazul apariției unui ganglion mărit. Este necesar de a evita orice investigație radiologică (radiații ionizante) cât mai mult posibil. Pentru minimalizarea infecțiilor respiratorii exercițiile de respirație trebuie efectuate zilnic. Copiii cu Sindromul Ataxie-teleangiectazie ar trebui să frecventeze o școală obișnuită, părinții fiind nevoiți să-i explice profesorului particularitățile sindromului. Întreaga îngrijire (medicală, educațională, ar trebui să fie multidisciplinară și să implice participarea părinților.

### **Screening-ul prenatal**

Părinții copiilor Sindromul Ataxie-teleangiectazie care ar dori să conceapă alți copii trebuie consiliați genetic și efectuate teste de screening prenatal.

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

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

№	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 criterii 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; IDP Sindromul Ataxie-teleangiectazie = 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	DMU = 0 ; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de TI 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 m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>	
Tratament antibacterian pînă 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. Bukley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004;5:225-233.
6. Cerempei L, Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
7. Chaudhary MW, Al-Baradie RS; Ataxia-telangiectasia: future prospects. *Appl Clin Genet.* 2014 Sep 10;7:159-67. doi:10.2147/TACG.S35759. eCollection 2014
8. Chun HH, Sun X, Nahas SA et al: Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression. *Mol Genet Metab,* 2003; 80(4): 437–43
9. De Lima Honório Dumas et al.: Ataxia-telangiectasia: immunologic profile and clinical outcome. *World Allergy Organization Journal* 2015 8(Suppl 1):A203.
10. 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
11. <http://amed.md/ro/clasificator>
12. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
13. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
14. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-WP-Newsletter-April-2017>
15. Jozwiak S, Janninger CK, Kmiec T et al – Ataxia-Telangiectasia [http://www.emedicine.com/derm/](http://www.emedicine.com/derm/topic6q1.htm) topic6q1.htm; June. 09.2016
16. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: More than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(Suppl 2):2–5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04387.x.
17. Luciana Chessa, Focusing New Ataxia Telangiectasia Therapeutic Approaches, *J Rare Dis Diagn Ther.* 2016, 2:2.
18. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol.* 2003;10:173–82
19. Reliene R, Schiestl RH (2008) Experimental antioxidant therapy in ataxia telangiectasia. *Clin Med Oncol* 2: 431-436
20. 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
21. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.. Esențialul în imunologia copilului, Chisinau, 2009, 400p
22. Sinițina L., Fuior I., Contributii în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie,* 2006, vol 1, p. 40-45
23. Strategic Committee And Study Group On Immunodeficiencies Italian Association Of Paediatric Haematology And Oncology, Ataxia Telangiectasia Recommendations For Diagnosis And Treatment Final Version June 2007
24. [www.omim.org](http://www.omim.org) - Online Mendelian Inheritance in Man, updated 13 November 2014
25. Francisco A. Bonilla, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *J Allergy clin. Immune.* 2015. V.136, nr. 5, 136:1186-205
26. Centers for Disease Control and Prevention *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases,* 13th Edition April, 2017