



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

**Imunodeficiența primară
Sindromul Nezelof
Protocol clinic național**

PCN-352

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.369 din 25.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiența primară Sindromul Nezelof”**

Elaborat de colectivul de autori:

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

Recenzenti oficiali:

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

CUPRINS

	pag
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul.....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10)	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Scopurile protocolului.....	5
A.5. Data elaborării protocolului.....	6
A.6. Data următoarei revizuirii.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor care au participat la elaborare.....	5
A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat.....	6
A.9. Definițiile folosite în document.....	7
A.10 Informația epidemiologică.....	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ	10
C.1.1 Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP	10
C.1.2 Algoritmul general de conduită al IDP	10
C.1.3 Algoritmul de conduită al IDP, Sindromul Nezelof	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	11
C.2.1 Clasificarea (caseta 1, tabelul 1)	11
C.2.2 Etiologia IDP (caseta 2)	13
C.2.3 Profilaxia secundară în IDP Agamaglobulinemia X-linkată (caseta 3,4,5)	13
C.2.4 <i>Screening pacientului cu IDP</i> (caseta 6,7)	15
C.2.5 Conduita pacientului cu IDP (caseta 8)	15
C.2.5.1 <i>Anamneza</i> (caseta 9).....	15
C.2.5.2 <i>Istoricul bolii</i> (caseta 10)	16
C.2.5.3 <i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11)	16
C.2.5.4 <i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i>	16
C.2.5.5 <i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i>	17
C.2.5.6. <i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25	20
C.2.5.7 <i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....	21
C.2.5.8 <i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....	21
C.2.5.9 <i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32)	23
C.2.5.10 <i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....	23
C.2.5.11 <i>Prognosticul</i> (caseta 34).....	23
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	25
D.1 Instituții de asistență medicală primară	25
D.2 Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....	25
D.3 Instituții de asistență medicală spitalicească	25
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	26
ANEXE	27
1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei	27
2. Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți)	28
3. Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP	31
4. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....	32
BIBLIOGRAFIE	33

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AEE	Angioedem ereditar
AT	Ataxie-teleangiectazie
C1-INH	C1-inhibitor esterazei
CD	„cluster of differentiation” claster 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 Adherența 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	X-linked agammaglobulinemia

Recomandările medicinei bazate pe dovezi:

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

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

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

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

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Laboratorului de Imunologie Institutul Ftiziopneumologie. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Imunodeficiența primară Sindromul Nezelof 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. *Imunodeficiența primară Sindromul Nezelof. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.*

A.2 Codul bolii (CIM 10): D81.4 [10,17].

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 Sindromul Nezelof.
3. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP, Sindromul Nezelof la pacienți.
4. Reducerea riscului de progresare a episoadelor de IDP, Sindromul Nezelof la pacienții în maladii cronice ireversibile.
5. Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP, Sindromul Nezelof la copii și adulți.
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile oncologice IDP, Sindromul Nezelof la copii și adulți.
7. Managementul terapeutic (tratamentul manifestărilor infecțioase, realizarea normalizării nivelului imunitar și a nivelului de imunoglobulină) în prevenirea complicațiilor.



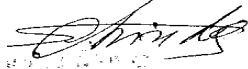



A.5. Data elaborării protocolului: 2019

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

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

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

A.8. 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) [1,2,7,19].

Clasificarea imunodeficiențelor primare (IDP) este supusă revizuirii de către Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice (IUIS) la fiecare 2-3 ani [2].

Sunt elaborate **criteriile de diagnostic ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnostic posibil, diagnostic probabil, diagnostic definitiv al imunodeficiențelor primare [11]

Imunodeficiența primară, Sindromul Nezelof (disginezie limfocitară, displazie timică) – imunodeficiență congenital tip francez caracterizată prin alimfocitoză și disginezie a sistemului limfocitar cu displazie morfo-structurală a timusului [1,2,7,19] Conform unor autori sindromul Nezelof este o variantă a imunodeficienței combinate, defectul primar fiind la nivel de măduvă osoasă [5],. Sindromul Nezelof poate fi asociat cu un nivel scăzut sau normal al γ -globulinelor. Morfopatologic pacienții caracterizându-se prin displazia timusului, absența corpurilor Hassall, hipoplazia limfoidă cu diferențierea insuficientă a substanței medulare și corticale [19].

Expresia anormală a CD44 (o moleculă de adeziune, care interacționează cu liganzii de matrice hialuron și fibronectină) ar putea interfera cu interacțiunea normală a timocitelor și a epiteliiilor timice, ducând la diferențierea anormală a timocitelor. Acest sindrom a fost descris pentru prima dată în 1964 de către un pediatru francez C. Nezelof.

Markerii [7,19] – molecule, care caracterizează diverse subpopulații celulare ale sistemului imun. Markerii sunt depistați cu ajutorul anticorpilor monoclonali și se marchează cu simbolul CD (*cluster differentiation*).

CD1 – este situat pe celulele dendritice, B-limfocite, timocite, epiteliiul intestinal, endoteliu, musculatura netedă.

CD3 – localizat pe limfocitele T

CD4 – localizat pe T-helperi, monocite, macrofagi, unii neuroni, eozinofile.

CD4/CD45RA – celulele T naive

CD8 – localizat pe T-supresori, celule citotoxice.

CD16 – neutrofile, macrofagi, killerii naturali.

CD3-CD56+CD16+ - limfocite natural killer

CD20 – localizat pe limfocitele B.

A.9. Informația epidemiologică

Conform Registrului European al Imunodeficiențelor Primare, prevalența documentată a IDP pe anul 2011 în Europa de Est variază între 0 – 2,5 pacienți la 100 000 populație și este mult mai joasă comparativ cu Franța - 5,13, sau Spania - 4,13 [2,10,11,12,18]. Prevalența IDP nu este cunoscută cu exactitate în lume. Se apreciază că incidența IDP este de aproximativ 10-11/100.000/ an.

Evident că numărul cazurilor de IDP, identificate în țară, într-o mare măsură depinde de posibilitățile diagnostice și 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 [20].

Sindromul Nezelof este ereditar, transmis autosomal recesiv, mai rar X-linkat cu o frecvență de 1: 20.000-1: 50.000 nou-născuți. Afectează în mod egal femeile, cât și bărbații [19].

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, <i>Sindromul Nezelof</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nu există 	
2. Diagnosticul clinic		
2.1. Evaluarea semnelor caracteristice pentru IDP, <i>Sindromul Nezelof</i>	<ul style="list-style-type: none"> Prezența infecțiilor respiratorii frecvente Dificultăți de mers, tip ataxie Prezența teleangiectaziilor cutanate și oculare Prezența malignotățiilor de tip leucemii sau limfoame 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>caseta 9</i>) Examenul obiectiv general și local (<i>caseta 11</i>) Internare în secții pediatrie, ATI a copiilor cu IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie (<i>caseta 26-27</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Examenul de laborator (<i>caseta 12-13</i>)
4. Tratamentul IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie		
4.1. Realizarea tratamentului IDP, <i>Sindromul Nezelof</i>	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea controlului maladiei 	<ul style="list-style-type: none"> În spital se internează toți copiii cu IDP, sindromul ataxie-teleangiectazie Tratamentul infecțiilor respiratorii (<i>caseta 28-31, tabelul 2</i>)
5. Supraveghere medicală	<ul style="list-style-type: none"> Depistarea semnelor de progresare a maladiei Asigurarea controlului maladiei Asigurarea condițiilor optimale socio-economice, de recuperare psihologică 	<p><i>Frecvența vizitelor la medicul de familie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> La fiecare episod infecțios sau de acutizare, cu supraveghere ulterioară <p><i>Profilaxia specifică (vaccinația)</i></p> <p>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"> Monitorizarea eficacității supravegherii medicale în AMP Elaborează programe diagnostico-terapeutice în conformitate cu particularitățile clinice la copii cu 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>caseta 9</i>) Examenul clinic obiectiv (<i>caseta 11</i>) <p>Recomandabil:</p>

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

A. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [7,8,11,19]:

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

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

C.1.2. Algoritm general de conduită a IDP

Criterii diagnostice în conduita IDP pe etape [7,8,11,18]:

Posibile	<p>→ La pacienții cu diagnosticul posibil se determină unele semne clinice și pot fi examinați prin teste paraclinice orientative (screening) Din istoricul bolii: Durata infecțiilor: virale > 7 zile, bacteriene > 21 zile. Semne fizice: Criterii majore</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecvența crescută a infecțiilor (bacteriene, virale, micotice și parazitare). • Durată crescută, evoluție severă, complicații și remisiuni parțiale. • Simptomatologie clinică evocatoare de IDP și/sau provenind din familie cu IDP <p>Criterii moderate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupții cutanate (eczeme, candidoză), abcese recurente, ulceratii ale mucoasei bucale; deficitul de creștere, diaree cronică, hepatosplenomegalie. • Manifestări autoimune, leziuni cutanate tip lupus-like sau dermatomiozită • Absența ganglionilor și a amigdalelor <p>Criterii care induc spre sindroame asociate IDP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leziuni conjunctivale tip telangiectatic, eczeme cronice • Ataxie cerebeloasă, nanism dizarmonios, endocrinopatii, albinism parțial, • Trombocitopenie <p>Explorări paraclinice orientative (screening) (C.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucograma - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie • Analiza biochimică a sângelui: proteina totală și fracțiile; nivelului ionilor de calciu; trigliceridele; feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă etc. • Saturația oxigenului, Analiza generală a urinei
Probabil	<p>→ Diagnosticul probabil se bazează pe indicii clinici, paraclinici orientativi (screening) și paraclinici adiționali (suplimentari) (exactitatea diagnosticului - 85%) Explorări paraclinice adiționale (suplimentare) (C.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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..
Veridice (Exacte)	<p>→ Diagnosticul considerat veridic se bazează pe datele clinice, imunologice și molecular-genetice (exactitatea diagnosticului - 98%) Tehnici analitice și de cercetare: Tehnici de citogenetică și biologie moleculară</p>

C.1.3. Algoritmul de conduită al IDP, Sindromul Nezelof [1,2,7,11,14,18,19]

Criteriile diagnostice în IDP Sindromul Nezelof, varianta XL la diferite etape de diagnostic:

Posibile	<p>Pacient gen masculin cu celule B CD 19+ < 40% în sângele periferic și una din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Încorporarea celulelor T dobândite de la mamă transplacentar Verisorii, unchii, nepoții pe linia mamei cu istoric de SCID
Probabile	<p>Pacient gen masculin cu CD3+ < 10%, CD16/56+ < 2% și CD 19+ < 75% și cu toate din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retard de creștere cu debut pînă la vîrsta de 1 an • IgG și IgA seric mai mici de 2DS • Diaree persistentă sau recurentă, infecții ale tractului urinar, infecții fungice
Veridice (Exacte)	<p>Pacient gen masculin cu CD3+ < 10%, CD16/56+ < 2% și CD 19+ < 75% și cu una din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mutații în lanțul gama al citokinelor (gc) - absența gc mARN la nivelul limfocitelor, determinat prin <i>northern blot</i> - absența gc proteinei pe suprafața limfocitelor - Verisorii. unchii. nepoții pe linia mamei cu istoric de SCID

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea [1,2,4,11,14]

<p>Caseta 1. Clasificarea IDP Sindromul Nezelof.</p> <p>Variante clinice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cu transmitere autosomal recisivă • X-linkat. 	
<p>Manifestări clinice în IDP Sindromul Nezelof.</p>	
<p>Manifestări infecțioase</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecții ORL cu caracter recidivant și cronic <ul style="list-style-type: none"> - sinuzite, amigdalite, otite, mastoidite • maladii bronhopulmonare <ul style="list-style-type: none"> - bronșite recurente, bronșită cronică - pleurezii, destrucții pulmonare, bronșectazii • infecții severe cu diferită localizare <ul style="list-style-type: none"> - meningite, encefalite, pielonefrite - enterite, diaree infecțioasă persistentă • infecții generalizate <ul style="list-style-type: none"> - septicemii, septicemie cu <i>Candida</i> și alți fungi 	<p>Manifestări generale</p> <ul style="list-style-type: none"> • tulburări de creștere și dezvoltare <ul style="list-style-type: none"> - eșec ponderal cu malnutriții severe cu caracter secundar rezultat din sindromul infecțios sever - hipovitaminoze, rahitism sever - anemie deficitară - retard în dezvoltarea psihomotorie - tulburări de comunicare, comportament sindrom convulsiv din hipocalciemie
<p>Manifestări imunopatologice</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemie hemolitică <ul style="list-style-type: none"> - testul Kumb's pozitiv (cu ser antiglobulinic) • maladii autoimune <ul style="list-style-type: none"> - vasculite autoimune - artrite cronice - lupus eritematos sistemic 	<p>Sindrom limfoproliferativ</p> <p>limfadenopatie generalizată splenomegalie, hepatomegalie</p>

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [23]

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

C.2.2. Etiologia IDP [7,5,8,11,18].

Caseta 2. Germenii infecțioși

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

Agenti 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*.

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

C.2.3. Profilaxia secundară în IDP Sindromul Nezelof [19].

Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP Sindromul Nezelof

- 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 copilului
- ✓ eliminarea sau limitarea produselor alimentare ce conțin alergeni cauzal, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albi, pește și produse de mare, fructe, pomușoare 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 încredințați
- ✓ 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 galbene), măcriși
 - ✓ legume (varza albă, verde, bostanei, cartofi, ridiche albă)
 - ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, în 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 așa numitele diete rotatorii – revenirea la același produs alimentar după un interval de restricție – de obicei de 6 luni
- ✓ Reintroducerea unui nou produs alimentar se 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 raționul alimentar 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. Unii copii pot prezenta reacții alergice individuale la produsele alimentare inițial considerate hipoalergice (la orez sunt sensibili 10-30%, la produse din soia 5-7%)

Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [7,8,11,18,19]

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 [6]

Vaccinuri contraindicate:

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

Recomandate:

- Anti Pneumococ, AntiHib (copii 12-59 luni)
- sunt indicate doar vaccinurile moarte (pertusis, difteria, tetanos, hepatita B)

Obligatoriu: evaluarea indicilor imunității celulare înaintea administrării vaccinurilor

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [23]

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 [19]

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 familial de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

Caseta 7. Screening-ul secundar [8] prevede evaluarea genetică al pacienților din grupul de risc cu: infecții respiratorii frecvente, infecții nefro-urinare, infecții gastrointestinale, alergii, malformații cardiace, convulsii cu hipocalcemie, malformații ale cavității bucale, de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

C. 2.5. Conduita pacientului cu IDP Sindromul Nezelof [7,8]

Caseta 8. Pașii obligatorii în evaluarea IDP Sindromul Nezelof

- 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 Nezelof

C.2.5. 1. Anamneza [1,2,7,8]

Caseta 9. Acuzele în IDP Sindromul Nezelof

- semne de infecție acută
 - ✓ febră, semne catarale a căilor respiratorii superioare (rinita, tusea uscată)
 - ✓ semne de intoxicație (scăderea poftei de mâncare, copil capricios, periodic agitat)
 - ✓ semne de infecții ORL
- tulburări de creștere
- diaree cronică
- dermatita exematoasă, piodermiei

C.2.5.2. Istoricul bolii [7,8,14]

Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnestice în Sindromul Nezelof

- 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
- Prezența sau absența malformațiilor cardiace, malformații ale tractului urinar
- Prezența sau absența la vârsta de sugar a temurului, convulsii, aritmii condiționate de hipocalcemie
- Prezența sau absența tulburărilor de comportament, personalitate.

C.2.5.3 Examenul obiectiv [7,8,14].

Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu IDP Sindromul Nezelof

- Semne generale: agitație, somnolență, sindrom febril, sindrom toxiinfecțios
- Semne de afectarea sistemului bronhopulmonar (bronșite, pneumonii, insuficiența respiratorie, emfizem), ale organelor ORL (otite, sinusite), ale intestinului (enterite, colite), ale ochilor (conjunctivite), ale pielii (piodermii), ale ganglionilor limfatici (limfadenite);
- Evaluarea dezvoltării fizice, ROT
- Hepatosplenomegalie
- Înălțime și greutate: monitorizați frecvent până la vârsta de 2 ani și apoi în fiecare an. Întârzierea creșterii justifică evaluarea complexă

C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP [1,2,4,7,8,11,14,19]

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; nivelul ionilor de calciu - caracterizează scăderea hipofuncție a glandei paratiroide (sindrom *DiGeorge*); trigliceridele - identifică hiperlipidemia (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*); feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă - reacții inflamatorii proteice în IDP; ALT; AST; Bilirubina; Creatinina; LDH
 - Diagnosticarea precoce a artritei: markeri inflamatorii, serologie autoimună și ultrasunete
 - Tulburări autoimune, dacă sunt indicate clinic: autoanticorpi, inclusiv teste antiglobulinice directe
- **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
- *Screening*-ul pentru deficitul de hormoni tiroidieni și hormon de creștere.
- Examen radiologic (dizostoză metafiză), Spirometria
- Examen cardiologic (ecocardiogramă ECG)
- USG renal, pentru depistarea malformațiilor

- Examinarea organelor senzitive: testul auditiv și examenul ocular la diagnosticare. Examenul ortoptic și refracția la 3 ani și examenul oftalmic așa cum este indicat clinic.
- Sistemul musculoscheletal: diagnosticul scoliozei între 10 și 12 ani,
- Sistemul locomotor

C.2.5.5. Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității [1,2,4,7,8,11,14,19]

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. Anticorpi post-imunizare tetanos sau anticorpii post-imunizare Hib.
- **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. [1,2,4,7,8,11,14,19].

Sindromul Nezelof - reducerea hipersensibilității întârziate

Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [1,2,4,7,8,11,14,19].

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: Th₁ și Th₂;
- ✓ determinarea lf.-T cu memorie (CD45RO+51 CD62L+), a lf.-T naive (CD45RA+) și a lf.-B cu memorie (CD27+).

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

Caseta 17. Teste de citotoxicitate [1,2,4,7,8,11,14,19].

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

- citotoxicitatea specifică;
- ADCC (specificitatea este dată de Ac care învelesc celula țintă). Subsetul de limfocite ADCC intervine în prima fază a unei infecții virale.
- citotoxicitatea nespecifică mediată de NK (celulele efector nespecifice, fără restricție MHC). Activitatea NK se corelează cu capacitatea organismului de a elimina celulele tumorale din organele bogate în NK. LyNK intervine în primele ore ale infecției acute, dar și în faza inițială a rejetului acut, urmând ca în faza tardivă să intervină lf.-T citotoxice specifice CD8 +. NK sunt de obicei definite prin intermediul unei combinații de markeri de suprafața celulară (CD): CD3-, CD16+, CD56+.

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

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

Caseta 18. Test de proliferare [1,2,4,7,8,11,14,19] - 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 (GO, G1, S, G2, M) se determină prin IFCF.
 b) răspunsul la Ag nespecifice = **testul de transformare blastică (TTL)** la Ag de tipul PHA, PWM, CON A; TTB constă în evaluarea răspunsului la Ag nespecifice (mitogeni sau Ag), care determină activarea lf.-T, diviziunea lor și transformarea în blaști (imunoblaști).
 Cuantificarea acestui test se face prin:
 - evaluarea răspunsului lf.-T la 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 [1,2,4,7,8,11,14,19].
Testul de fagocitoză și testul cu NBT - metodă clasică pentru *screening*-ul deficitelor funcționale ale neutrofilelor.
Bursttest – prin metoda CF evaluarea metabolismului oxidativ alterat al neutrofilelor
Fagotestul are ca scop investigarea activității fagocitare a monocitelor și granulocitelor din sângele periferic în diverse afecțiuni. Poate fi confirmat deficitul de expresie al CD11b/CD18 (moleculă de adeziune) de pe suprafața neutrofilelor (în deficitului de adeziune leucocitară).

Caseta 20. Evaluarea sistemului complement [1,2,4,7,8,11,14,19] (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 C
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 [1,2,4,7,8,11,14,19]
 ✓ investigațiile agenților infecțioși incriminați: explorări bacteriologice, virusologice, fungice
 ✓ explorări biochimice: adenzindeaminaza (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 (**aplazia timusului**, splină, tiroidă, paratiroidă);

Caseta 22. Tehnici analitice și de cercetare. Tehnici de citogenetică și biologie moleculară

[1,18,19]. Moștenire autosomal recesivă

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 de importanță majoră pentru identificarea substratului molecular al diferitelor forme IDP, controlul prin terapia genică.

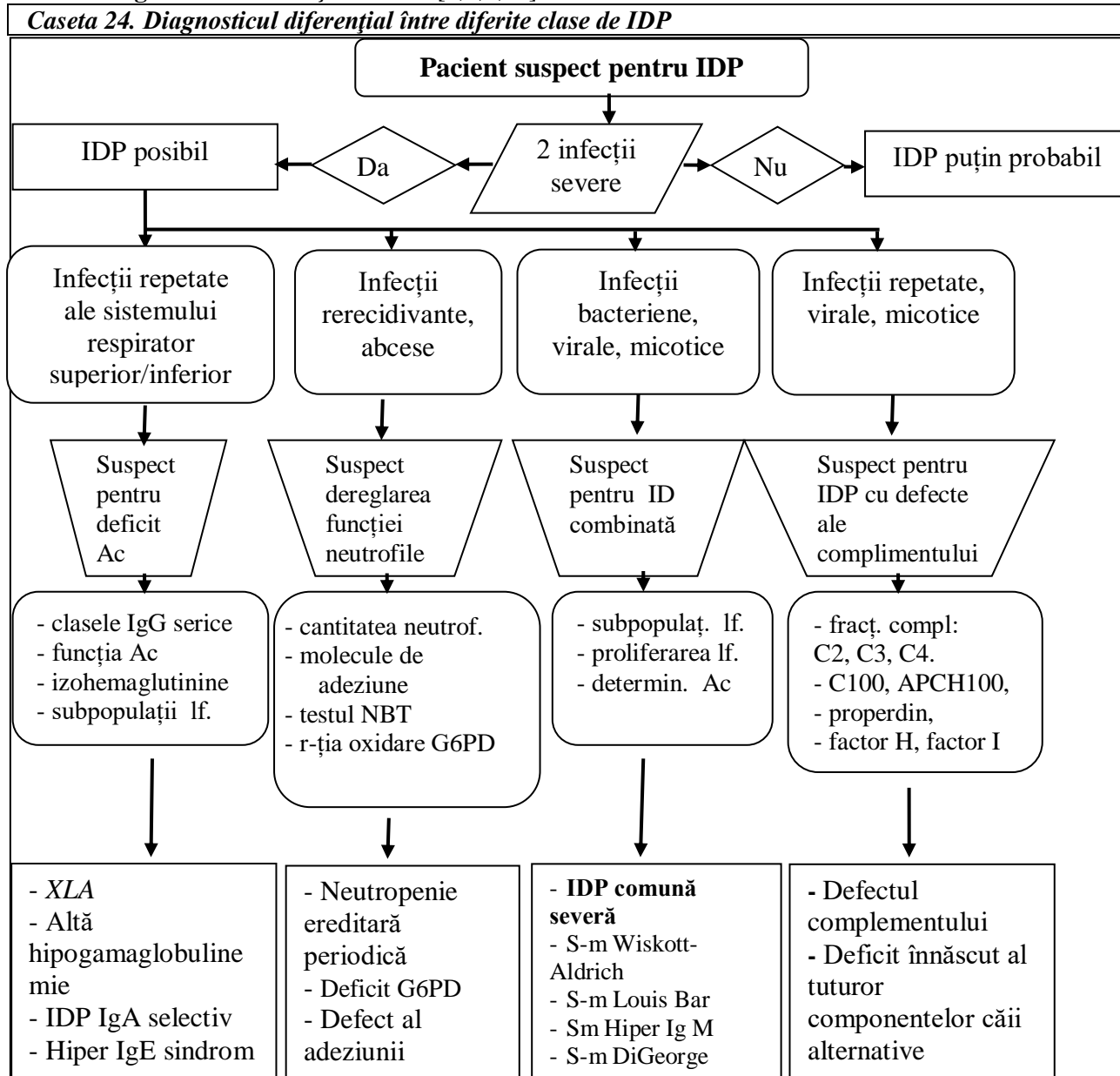
Caseta 23. Consult multidisciplinar [7,18,19]

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

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [23]

1. Posibilitatea unei IDP X-linkate ar trebui să fie luată în considerare, chiar și la pacienții de sex feminin, atunci când alte posibilități au fost excluse. (D)
2. Imunodeficiența combinată severă (SCID) trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când un copil prezintă infecții bacteriene, virale sau fungice recurente, persistente sau severe sau retard staturo-ponderal. (C)
3. 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)
4. (scanarea prin HRCT a toracelui este cel mai sensibil test screening pentru a stabili boala pulmonară de bază. Dacă nu a fost efectuată niciodată sau dacă a fost efectuată ultima dată în trecutul relativ îndepărtat, trebuie efectuată la momentul diagnosticării cu IDP. Scanările prin CT toracic ar trebui repetate în funcție de situația clinică a pacientului.)
5. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)
6. Pacienților cu IDP suspecți sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)
7. O abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)

C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [1,2,7,11]:



Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP Sindromul Nezelof [1,2,7,8,11]:

<ul style="list-style-type: none"> • infecție HIV • rubeolă congenitală • sindrom DiGeorge • Zap70 deficiență 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiență CD3 • Hipoplazia cartilaginoasă • Deficiență PNP
---	---

C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [8,18,19]

Caseta 26. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu IDP Sindromul Nezelof

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

Caseta 27. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- SatO₂ 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 PaCO₂
- Cianoză periferică și menținerea acesteia la respirația cu O₂ 40%
- PaO₂<60 mmHg și/sau PaCO₂>55 mmHg
- Reducerea pragului algic
- Dereglări de conștiință
- Toți copiii cu **IDP Sindromul Nezelof** cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Sindrom hemoragic
- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, febră malignă

C.2.5.8. Tratamentul [3,4,8,13,15,23].

Caseta 28. Principiile managementul terapeutic în IDP Sindromul Nezelof

- Pentru un bun rezultat în cazul pacienților cu **IDP Sindromul Nezelof** e nevoie de o echipa multidisciplinară, diagnosticul cât mai precoce crescând rata de supraviețuire și micșorând frecvența complicațiilor.
- Sugarii și copii mici au frecvent dificultăți de alimentare, refluxul gastro-esofagian (din cauza reflexelor slabe) fiind una din cele mai mari probleme. Soluția fiind tratamentul simptomatic prin preparate anti-reflux, sondă nazo-gastrică sau gastrostomie în cazurile grave.
- Hipocalcemia, o altă problemă frecventă preponderent în perioada neonatală, se rezolvă prin utilizarea analogilor orali de vitamina D și calciu. [21]
- Pentru tratamentul imunodeficienței se recomandă transplantul de celule stem sau transplantul de timus. [23]
- Malformațiile cardiace, nefro-urinare, ale palatului se tratează în funcție de diagnostic, împreună cu medici specializați.
- În cazul pacienților cu titru insuficient de Ac anti difterie și tetanus și în cazul celor cu infecții sinopulmonare recurente se indică administrarea de IGIV
- Preparare recomandate și cure de terapie imunomodulatorie în prezența semnelor și simptomelor clinice: bolilor infecțioase, autoimune și alergice după ghidurile corespunzătoare.
- 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

Indicații IGIV: titru insuficient de Ac anti difterie și tetanus; infecții sinopulmonare recurente, eșecul antibioticoprofilaxiei, reacții adverse/alergii la antibiotice

- tratamentul patologiei autoimune și oncologice conform protocoalelor de tratament ale nosologiilor corespunzătoare

Caseta 29. Schema imunoterapiei de substituție în IDP Sindromul Nezelof [3,4,8,13,15,23].

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 doza 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 durata de 4 săptămâni.

Tabelul 2. Tratamentul substituitiv cu imunoglobulina umană intravenoasă [9].

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: [3,4,8,13,15,23]

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

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: [3,4,8,13,15,23]

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: [1,11,23]		
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

metronidazolom	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;
vancomycinum	40 mg/kg/zi	7-30 zile

Antibioticele se administrează i/v, durata curei de 2-3 săptămâni. În infecția atipică- macrolidele.

Tratamentul infecțiilor gastrointestinale (5-7 zile):

Nifuroxazidum (pînă la 2 ani) 200 mg x 2 ori/zi; (după 2 ani) 200 mg x 3 ori/zi; adulți 200 mg x 4 ori/zi

Regimuri pentru tratamentul antimicotic:

Azoli – fluconazol 6-12 mg/kg; voriconazol 6-12 mg/kg, 14-30 zile

Polienice – amfotericinum B 0,1-0,6 mg/kg, 7-21 zile

Micafunginum – 1-2 mg/kg, 7-30 zile

Capsofunginum – 50-70 mg/m², 7-30 zile

Regimuri pentru tratament antiviral:

Aciclovir – 250 mg/m² x 3-4 ori/zi, 7- 14 zile;

Ganciclovir – 5 mg/kg/zi, 7-14 zile;

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

Caseta 31. Tratament sindromal [8]

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

- **Tratamentul manifestărilor neurologice**

- antioxidanți

- antidischinetice

- corticosteroizi

Notă: tratamentul este simptomatic, simptomele reven după întreruperea tratamentului

C.2.5.9. Sechele și complicații [5,7,8,14,18,19]

Caseta 32. Complicațiile în IDP Sindromul Nezelof

- Insuficiența respiratorie
- Pitorax, Bronșectazii, abcese
- Infecții generalizate, Septicemii. Meningită,
- Maladii autoimune, oncologice, Leucemii, limfoame
- Sindrom convulsiv

C.2.5.10. Supravegherea în IDP [8,19]

Caseta 33. Supravegherea în IDP Sindromul Nezelof

Cerințele de tratament:

- Curele repetete 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 Nezelof [19]

Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP sindrom Nezelof

Sindromul Nezelof se manifestată în copilăria timpurie și caracterizată printr-o evoluție severă. Din start copilul prezintă retard de creștere, cea mai gravă manifestare - focarele septice la nivelul pielii, plamanilor, organe ORL. Pacienții dezvoltă cu ușurință infecții severe: Pneumonii, otite, mastoidite, enterocolite, pielonefrite, meningite, care rapid se complică cu destrucții, generalizarea infecției. În lipsa diagnosticului precoce cu inițierea rapidă a transplantul de celule stem prognosticul este nefavorabil.

Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [23]

1. După diagnosticarea PIDD, este important să se procedeze rapid cu terapia profilactică, terapia de substituție sau ambele. (C)
2. Diagnosticul și terapia precoce sunt cheia supraviețuirii și asigură o mai bună calitate a vieții pentru pacienții imunodeficienți. Întârzierile în reconstituirea imunologică pot duce la modificări ireversibile în organe sau la deces prin infecție severă. (C)
3. Terapia de substituție cu imunoglobulină este indicată pentru toate stările de imunodeficiență cu afectarea producerii de anticorpi. (B)
4. În 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. Pacienții cu SCID diagnosticat sau suspectat trebuie protejați de expunerea la infecții. (C)
13. Pacienții cu SCID ar trebui să primească profilaxia PCP (pneumonia cu *P. jirovecii*). (C)
14. Semnele precoce ale infecției trebuie investigate prompt și tratamentele antimicrobiene inițiate timpuriu și pentru perioade prelungite. (C)
15. ADA conjugată polietilenglicol (PEG) (PEG-ADA) trebuie administrată pacienților cu SCID provocată de deficiența ADA dacă transplantul de celule stem sau terapia genică este indisponibilă. (C)
16. O suspiciune a SCID ar trebui să fie considerată o condiție clinică urgentă. (C)

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<i>D.1 Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<i>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i>	<i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secți de terapie, pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți</i>
<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medic de familie 2. pediatru 3. internist 4. medic imagist 5. medic funcționist 6. asistente medicale 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționist 3. medici consultanți: neurolog, nefrolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog ftizio pneumolog, chirurg, fizioterapeut, kinetoterapeut., asistente medicale
<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. electrocardiograf 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop, tonometru pentru diferite vârste 2. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 3. spirometru, ECGraf 4. USgraf 5. secția imagistică 6. cabinet de fizioterapie 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)
<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorochinolone 6. bronhodilatatoare, expectorante 7. antipiretice 8. Vitamina D 	<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorochinolone 6. glicopeptide 7. bronhodilatatoare, expectorante 8. antipiretice 	<p>Medicamente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. imunoglobuline umane intra/venoase pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine, 5. fluorochinolone 6. glicopeptide 7. bronhodilatatoare 8. expectorante 9. antipiretice 10.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 cu IDP Sindromul Nezelof	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP Sindromul Nezelof, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Sindromul Nezelof (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindromul Nezelof, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Sindromul Nezelof în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindromul Nezelof , bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv IDP Sindromul Nezelof la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu IDP Sindromul Nezelof, 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 IDP Sindromul Nezelof pe parcursul a 6 luni(în %)	Numărul pacienților cu IDP Sindromul Nezelof, 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 IDP Sindromul Nezelof în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindromul Nezelof tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP Sindromul Nezelof la pacienți	4.1. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindromul Nezelof (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al IDP Sindromul Nezelof în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de al IDP Sindromul Nezelof de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindromul Nezelof la domiciliu (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al IDP Sindromul Nezelof la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți decedați prin al IDP Sindromul Nezelof în ultimele 12 luni x 100

ANEXE

Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [7,11,17,19]

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 plasmatic (abs)	0,21±0,099	0,18±0,086	0,18±0,075	0,20±0,111
Celule plasmatic (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 blastică a limfocitelor la copii conform vârstei (M±m)

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

Caracteristica complementului la copii conform vârstei (M±m)

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

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

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
CIC	(u/c)	21,9±1,02	34,2±1,89	49,0±1,47	60,5±2,09
ID	(u/c)	1,0±0,04	1,0±0,06	1,0±0,03	1,0±0,03
Test Paul-Bunnell	(ln titrului)	2,9±0,18	2,6±0,11	2,4±0,12	2,5±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,06	1,0±0,04	1,0±0,05	1,0±0,07
Anticorpii 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) [8,19]

Accesul la informații folosind pe Google cuvintele cheie „*imunodeficiente primare*” sau „*primary immunodeficiencies*”, permite accesarea site-uri sau articole în română, engleză, rusă.

1. Informații greșite?

Nu există informații eronate, dar în cazul imunodeficiențelor primare sunt multe confuzii. Uneori se confundă imunodeficiența primară cu SIDA. Mulți consideră IDP o boală contagioasă. Pentru a lămurii aceste aspecte au fost formulate răspunsuri la cele mai vehiculate întrebări.

1. Ce sunt imunodeficiențele primare?

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de boli, care apar atunci când unele componente ale sistemului imunitar (anumite celule și proteine) nu funcționează corespunzător. Până în prezent au fost descrise peste 200 de tipuri de IDP, recunoscute de OMS. Caracteristica comună a IDP este deficitul de imunoglobuline, care provoacă infecții ce pot evolua de la forme relativ ușoare până la forme foarte grave. IDP pot afecta pe oricine, indiferent de sex, rasă sau vârstă. De regulă sunt identificate în copilărie, dar și unele forme – la adulți.

2. Imunodeficiențele primare se referă și la “SIDA”?

Răspunsul este „NU”. Imunodeficiențele primare sau congenitale sunt cauzate de defecte ereditare sau genetice ale sistemului imunitar. Imunodeficiențele primare nu au niciun fel de legătură cu imunodeficiențele secundare sau dobândite, care se referă la diferite maladii, datorate unor cauze patologice ce interfera direct sau indirect cu funcția imunitară. Din categoria imunodeficiențelor secundare fac parte afecțiunile precum SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite), cauzat de infecția cu HIV și imunodeficiențele induse de medicamente, de neoplazii, de dezechilibre hormonale sau de deficiența unor micronutrienți (fier, zinc, seleniu, etc.).

3. Imunodeficiențele primare sunt contagioase?

Răspunsul este categoric “NU”. IDP nu sunt contagioase. Nu poți să „iei” sau să „dai” IDP altor persoane. 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 Imunodeficiente 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

DIAGNOSTICARE

Din punct de vedere clinic, IDP se caracterizează printr-un tablou polimorf, atât ca manifestări, cât și ca debut. Debutul bolii poate avea loc din primele luni de viață, dar și în pubertate sau la vârsta de adult. Chiar dacă manifestările clinice sunt variate (boli autoimune, hipersensibilizare, boli maligne), tabloul clinic este dominat de infecțiile respiratorii și gastrointestinale recurente și/sau cu evoluție severă. În cazul infecțiilor recurente sau persistente, care nu răspund la antibioterapie, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței unei imunodeficiențe primare sau secundare. Diagnosticarea corectă este esențială. Se estimează, că 70-80% din pacienți rămân nediagnosticsați, deoarece medicii de familie și pediatrii nu recunosc această afecțiune. La adulții cu IDP situația devine complicată, fiind diagnosticați tardiv în momentul apariției unor complicații severe. Toți membrii unei familii în care există un caz de IDP trebuie investigați în acest sens.

Existența semnelor clinice de suspiciune privind IDP (≥ 4 otite/an; ≥ 2 sinuzite/an; ≥ 2 pneumonii/an; ≥ 2 infecții severe, inclusiv septicemii; ≥ 2 luni de antibioterapie orală cu efect minim; antibioterapie intravenoasă; infecții cutanate sau abcese recurente de organ; afte bucale; falimentul creșterii; istoric familial pozitiv) trebuie să fie realizate investigații imunologice. Confirmarea diagnosticului de IDP se face pe baza explorărilor imunologice (determinarea nivelurilor de imunoglobuline totale: IgG, IgA, IgM; a celor specifice față de un anumit agent patogen; de complement C3, C4, CH50; analiza subclaselor de IgG; imunofenotipare limfocitară; teste de proliferare; explorarea funcției fagocitare), citogenetice și de biologie moleculară.

3. ANUNTUL DIAGNOSTICULUI

În primul moment, existența unui diagnostic cert reprezintă o ușurare. A avea un diagnostic înseamnă foarte mult pentru pacient și familia lui. Pacientul sau familia trebuie să conștientizeze că este vorba despre o boală rară, că tratamentul cu imunoglobuline trebuie făcut toată viața cu o frecvență lunară, că singura speranță este terapia genică sau transplantul medular. Modul de viață a pacientului și familiei se schimbă, situația se va accepta.

4. TRATAMENTE ȘI TERAPII

Tratamentul de bază pentru IDP constă în administrarea de imunoglobuline, care se efectuează intravenos (I.V.), fiind necesară spitalizarea de zi lunară. Terapia de substituție cu imunoglobuline ar trebui să fie unul

personalizat și nu ar trebui restricționat de constrângeri financiare, infrastructurale. Unii pacienți pot opta și pentru administrarea subcutanată, cu ajutorul pompei de perfuzie la domiciliu. Riscurile administrării subcutane sunt mult mai mici decât la administrarea I.V. Conform ghidurilor medicale actuale, ajustarea dozelor de imunoglobuline se face și în funcție de complicațiile bolii, nu doar în funcție de masa corporală, astfel unii pacienți necesită doze mari de imunoglobuline pentru a controla simptomatologia.

Transplantul medular sau transplantul cu celule stem hematopoietice actualmente nu este disponibil în Republica Moldova. Reconstructia imuna prin transplant medular, dacă se efectuează în primele 3 luni de viață are o rată de succes de 96%. Un alt tip de tratament care a fost încercat în ultimii douăzeci de ani la nivel mondial este terapia genică. Dacă nu este posibilă efectuarea transplantului medular, singura opțiune de tratament rămâne substituția cu imunoglobuline. Imunoglobulinele trebuie administrate doar sugărilor mai mari de trei luni și/sau care au avut deja infecții.

5. ACCES LA EDUCATIE

Unii copii ce suferă de IDP pot avea performanțe școlare sau acces la o educație normală, cu condiția ca necesitățile individuale ale acestora să fie îndeplinite. Copiii cu IDP sunt mai susceptibili la absenteism decât alți copii din cauza infecțiilor și a vizitelor programate la spital pentru analize și tratament, ei se pot simți rău în zilele de administrare a terapiei de substituție cu imunoglobuline. În cele mai multe cazuri, boala reprezintă o provocare, iar copiii cu IDP au performanțe școlare deosebite. La grădiniță și școala generală copiii cu IDP se integrează bine în colectivitate. O perioadă dificilă este cea a adolescenței, a tranziției de la copil la adult, când boala începe să devină un factor de stres.

6. INTEGRARE IN SOCIETATE SI MUNCA

Pacienții cu IDP au o viață normală, probleme lor fiind cele de sănătate, susceptibilitatea la infecții cu diferezită localizare și complicațiile autoimune. Substituția cu imunoglobuline, igiena riguroasă și evitarea contactului cu infecții reduce riscul de îmbolnăvire. Pacienții se integrează bine în societate, pot fi activi. Însă, boala este un factor de stres cronic, prin acutizări și remisiuni. Anturajul ar trebui să înțeleagă că IDP este o boală cronică. Cele mai multe infecții respiratorii apar în perioada rece, când riscul de îmbolnăvire crește. Dermatita atopică și astmul bronșic sunt agravate de frig.

7. CONTINUITATEA INGRJIRII

O perioadă dificilă în viață este tranziția de la copil la adult, când patologia diversă, care caracterizează IDP, se suplimentează cu modificări hormonale specifice adolescenței. În copilărie boala nu este constientizată de copil. Părinții coordonează activitatea copilului și supraveghează efectuarea tratamentului și respectarea condițiilor de igienă, programul de vaccinare, prezența focarelor de infecție sau epidemii, se consultă cu medicul imunolog. În perioada adolescenței percepția asupra vieții se schimbă, iar copilul devenind adolescent dorește să aibă un control asupra vieții lui. Adolescentul cu IDP știe că nu are voie să facă multe lucruri pe care prietenii lui le fac, trebuie să evite spațiile aglomerate, locurile unde se fumează, să aibă o bună igienă personală, alimentară, nu are voie la piscină etc. În multe situații, adolescentul se autoizolează. Acesta este momentul în care pacientul cu IDP are nevoie de consilieri psihologici și de sprijinul și afecțiunea colegilor și a tuturor celor apropiați lui.

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

Pacient _____ **m** ; **f** . **Anul nașterii** _____

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

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

Domeniul Prompt	Definiții și note
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 Nezelof = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea pneumoniei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
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
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
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
TRATAMENTUL	
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 negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1

EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital sau 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
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
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. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition April, 2015
7. Cerempei L, Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
8. Helen Chapel 1, 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
9. <http://amed.md/ro/clasificator>
10. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
11. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-WP-Newsletter-April-2017>
12. <https://www.omim.org> - Online Mendelian Inheritance in Man, updated 13 November 2014
13. Immune defect due to absence of thymus | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program". rarediseases.info.nih.gov. Retrieved 2017-06-02
14. Insel RA, Scheer BG, Knutsen AP. Nezelof Syndrome. In: *NORD Guide to Rare Disorders.* Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, PA. 2003: 408.
15. 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.
16. Kierszenbaum, Abraham L.; Tres, Laura (2015-05-04). Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences. p. 339. ISBN 9780323313353.
17. Mohanty SK, et al, *Textbook of Immunology*, JP Medical Ltd, 2013, p 185 - 264 pag
18. 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
19. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.. *Esențialul în imunologia copilului*, Chisinau, 2009, 400p
20. Sinitina L., Fuior I., Contributii în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie*, 2006, vol 1, p. 40-45
21. Surinder Kumar, *Essentials of Microbiology*, JP Medical Ltd, 2015, p139 - 642 pag
22. Онофрійчук О.С., Клініко-морфологічні особливості синдрому Незелофа, Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. № 4 (63) 2013.
23. 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