



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

**Imunodeficiența primară
Sindromul Wiskott-Aldrich
Protocol clinic național**

PCN-353

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.379 din 25.03.2019 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Imunodeficiența primară Sindromul Wiskott-Aldrich”**

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

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.....	6
A.5. Data elaborării protocolului.....	6
A.6. Data următoarei revizuirii.....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor care au participat la elaborare.....	6
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 Algoritm general de conduită al IDP	10
C.1.3 Algoritm de conduită al IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich	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)	14
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)	15
C.2.5.3 <i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11)	15
C.2.5.4 <i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i>	15
C.2.5.5 <i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i>	16
C.2.5.6. <i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25)	19
C.2.5.7 <i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....	20
C.2.5.8 <i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....	20
C.2.5.9 <i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32)	22
C.2.5.10 <i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....	22
C.2.5.11 <i>Prognosticul</i> (caseta 34).....	23
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	24
D.1 Instituții de asistență medicală primară	24
D.2 Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....	24
D.3 Instituții de asistență medicală spitalicească	24
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	25
ANEXE	26
1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei	26
2. Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți)	28
3. Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP	30
4. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....	30
BIBLIOGRAFIE	31

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 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, Clinicii Hematologie Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Laboratorului de Imunologie Institutul Ftiziopneumologie. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Imunodeficienței primare Sindromul Wiskott-Aldrich și va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: *Imunodeficienței primare Sindromul Wiskott-Aldrich*

Exemple de diagnostic clinic:

1. Imunodeficiența primară Sindromul Wiskott-Aldrich. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.
2. Imunodeficiența primară Sindromul Wiskott-Aldrich. *Pneumonie bilaterală, evoluție grav-progresivă, etiologie polimicrobiană, complicată cu pleurezie pe dreapta. Bronșiectazii recurente în faza de supurație pe stînga lobul inferior. IR gr II. Sindrom hemoragic cutanat.*

A.2 Codul bolii (CIM 10): D82.0 [3,7,13,23].

A.3. Utilizatorii:

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

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich;
2. Diagnosticul precoce al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich;
3. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich la pacienți;
4. Reducerea riscului de progresare a episoadelor de IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich la pacienți în maladii cronice ireversibile;
5. Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich la copii și adulți;
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile oncologice IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich la copii și adulți;

7. Managementul terapeutic (tratamentul manifestărilor infecțioase, realizarea normalizării nivelului imunitar și a nivelului de imunoglobulină) în prevenirea complicațiilor.



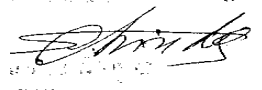



A.5. Data elaborării protocolului: 2019

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.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) [2,3,7,20].

Clasificarea imunodeficiențelor primare (IDP) este supusă revizuirii de către Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Immunologice (*IUIS*) la fiecare 2-3 ani [2,3,13].

Sunt elaborate **criteriile de diagnostic ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnostic posibil, diagnostic probabil, diagnostic definitiv al imunodeficiențelor primare [13].

Imunodeficiența primară, Sindromul Wiskott-Aldrich este o patologie rară, X-linkată recisiv, caracterizează prin triada: trombocitopenie, dermatită și infecții recurente (Lemahieu et al., 1999). Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară X-linkată, cauzată de mutații ale genei care codifică proteina WAS (WASP) Gena este localizată pe brațul scurt al crs X (Xp11.22-23) și este format din 12 exoni care au 502 aminoacizi (53 kD) [22]. Mai corect ar fi numele de „familie WASP“, incluzând o serie de proteine: WAVE/SCARs, Verprolin domeniu omolog conținând proteina/supresor al receptorului cAMP, care au fost găsite într-o largă varietate de specii (om, șoarece, șobolan, bovine, Drosophila, drojdii) [16].

WASP este exprimată predominant în celulele hematopoietice și reglează reorganizarea citoscheletului de actină ca răspuns la diferiți stimuli celulari importanți. WASP este localizată la nivelul sinapselor imunologice dintre limfocitele T și celulele prezentatoare de antigen, limfocitele NK și celule țintă [24]. Pe lângă cele enumerate, WASP prezintă și un rol selectiv post-transcripțional în funcția efectoră Th₂ [15]. Acest sindrom este caracterizat printr-o imunodeficiență combinată, fiind afectată atât imunitatea celulară, cât și cea umorală.

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 [2,3,10,13]. 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 [21].

Sindromul Wiskott-Aldrich afectează de la 1 până la 9 copii din fiecare 1 milion de nou-născuți de sex masculin. Incidența Sindromului Wiskott-Aldrich este de 1:100000 nou-născuți vii. Acest sindrom afectează exclusiv genul masculin. Speranța de viață este de aproximativ 15 ani [17,24].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia primară a IDP, S-ul Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> Nu există 	
2. Diagnosticul clinic		
2.1. Evaluarea semnelor caracteristice pentru IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> Prezența infecțiilor respiratorii frecvente Prezența din primul an de viață a trombocitopeniei Prezența din primul an de viață a peteșiilor, echimozelor mucocutanate Prezența din primul an de viață a scaunelor cu sânge Prezența dermatitei atopice la sugar 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 9) Examenul obiectiv general și local (caseta 11) Internare în secții pediatrice, ATI a copiilor cu IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich (caseta 26-27.) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Examenul de laborator (caseta 12-13)
4. Tratamentul IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich		
4.1. Realizarea tratamentului IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea controlului maladiei 	<ul style="list-style-type: none"> În spital se internează toți copiii cu IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich Tratamentul (caseta 28-31, tabelul 2)
5. Supraveghere medicală	<ul style="list-style-type: none"> Depistarea semnelor de progresare a maladiei Asigurarea controlului maladiei Asigurarea condițiilor optime 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, manifestări hemoragice cu supraveghere ulterioară <p><i>Profilaxia specifică (vaccinația)</i></p> <p>Recomandabil, cu excepția vaccinurilor vii atenuate.</p> <p><i>Evaluarea prognosticului de evoluție a recurențelor (caseta 34)</i></p>

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsuri)	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 asistența medicală primară Elaborează programe diagnostic-terapeutice în conformitate cu particularitățile clinice la copii cu evoluție complicată 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 9) Examenul clinic obiectiv (caseta 11) <p>Recomandabil:</p>

	<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, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, număr absolu de limfocite, CD8 (caseta 12-23)
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsurile)	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 (caseta 9) Istoricul bolii (caseta 10) Anamneza patologică Anamneza familială Examenul obiectiv (caseta 11) Caracteristica clinică a manifestărilor la copii cu IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich (caseta 1, tabelul 1) Investigațiile paraclinice hemograma (obligatoriu: numărul și dimensiunile trombocitelor), examen biochimic sînge, sumarul urinei (caseta 12-13) Investigații imunologice, alergologice (caseta 14-23) Determinarea răspunsului specific la vaccinuri Diagnostic diferențial
2. Tratament		
2.1. Tratamentul IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> Controlul inflamației căilor respiratorii Asigurarea involuției procesului infecțios al căilor respiratorii Eradicarea infecțiilor pulmonare cu germeni pneumotropi Programe de recuperare eficientă Evitarea contactelor Ameliorarea prognosticului vieții 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul (caseta 28-31, tabelul 2)
2.3. Tratamentul complicațiilor	<ul style="list-style-type: none"> Reducerea morbidității și mortalității infantile din complicații Reducerea impactului negativ asupra evoluției și prognosticului bolii 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul specific al manifestărilor hematologice, alergologice împreună cu medicii specialiaști

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [7,10,13,19]:

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 [2,3,5,7,10,13]:

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"> • Eruptii 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.2.5.5):</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 Wiskott-Aldrich [2,3,5,7,10,13,17,24]

Criteriile diagnostice în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich reпреzentat:

Posibile	<p>Pacienți de sex masculin cu microtrombocitopenie ($<70000/\text{mm}^3$) sau pacient de gen masculin cu splenectomie efectuată pentru trombocitopenie, cu cel puțin una din următoarele :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eczemă • Răspunsul anticorpilor anormal la antigeni polizaharidici • Boli autoimune • Limfoame, leucemie sau tumori cerebrale
Probabile	<p>Pacienți de sex masculin cu trombocitopenie congenitală ($<70000/\text{mm}^3$) și trombocite mici, cu minim una din următoarele :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eczemă • Răspunsul anticorpilor anormal la antigeni polizaharidici • Boli autoimune • Limfoame, leucemie sau tumori cerebrale
Veridice (Exacte)	<p>Pacienți de sex masculin cu trombocitopenie congenitală ($<70000/\text{mm}^3$) și trombocite mici, cu minim una din următoarele :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutație la nivelul WASP (genă care codifică proteina WAS) • Absența mARN WASP la analizarea limfocitelor prin northern blot • Absența proteinei WASP în limfocite • Verișorii, unchi, nepoți pe linia mamei cu microtrombocitopenie

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea [2,3,13]

Caseta 1. Variante clinice în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich [12]

Conform scorului de severitate se disting mai multe fenotipuri ale WAS:

- WAS clasic – prezintă triada clasică cu trombocitopenie, dermatită, infecții recurente virale și bacteriene, în special, ale urechii. Cel puțin 40% dintre cei care supraviețuiesc complicațiilor timpurii dezvoltă una sau mai multe boli autoimune, inclusiv anemie hemolitică, purpură trombocitopenică autoimună, neutropenie imun mediată, artrita reumatoidă, vasculită și afectare prin mecanism imun a rinichilor și ficatului. În cazul pacienților care au fost expuși la virusul Epstein-Barr (EBV), au un risc crescut de a dezvolta limfoame, care apar adesea în locuri neobișnuite, extranodale inclusiv creier, plămâni, sau tractul gastrointestinal.
- XLT trombocitopenie, caracteristică genului masculin – se caracterizează doar prin prezența microtrombocitopeniei; alte complicații ale sindromului Wiskott-Aldrich, inclusiv eczeme și disfuncții ale sistemului imunitar, sunt de obicei usoare sau absente.
- XLN neutropenie, caracteristică genului masculin – aceștea prezintă neutropenie congenitală, displazie mieloidă, și anomalii ale celulelor limfoide. Apare în cazul pacienților cu mutație de tip missens la nivel Cdc42

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>XL: S. Wiskott Aldrich, WAS(LOF) 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>AR: Deficiența WIP; WIPF1, 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>AR: Deficiența ARPC18; ARPC18; 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>Ataxia teleangiectazia; ATM; 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>Hipoplasia cartilajului, părului. RMRP. 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>DiGeorge/velocardiofacial s-m crs 22q11.2 TBX deficiență. TBX1 Maladii renale, surditate. deleție 10p13-p14 s-m. 10p-p14DS</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 urechii. Malformații SNC. Unii sunt SCID-likeși au TREC↓, Ig ↓/N, limfT ↓/N. Răspuns la PHA poate fi scăzut</p>	<p>Hiper IgE sm</p> <p>AD-HIES (Job sd). 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, scolioză, 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>Cornel Netherton sm, SPINKS; ihtioză congenitală, păr „de bambuc”, diateză atopică, infecții bacteriene crescute. IgE și IgA ↑, restul Ig ↓, limf B comutate ↓</p> <p>PGM3 deficiență. 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>Dyskeratoză congenitală (DKC). Mielodisplazie, menținerea telomerilor defectă. Se exclud alte cauze: anemie Fanconi, Blackfan Diamond</p> <p>Defecte ale metabolismului B12 și acid folic:</p> <p>Anemia magaloblastic, Ig↓ Transcobalamin 2 deficiență. 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>Deficiență metilen dehidrofolat dehidrogenaza. MTHFD1. Infecții recurente bacteriene, Pneumocistis jiroveci, neutropenie, convulsii, dizabilitate intelectuală, răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici conjugati. Limf B↓</p> <p>COATS plusAd. Calcificări intracraniene, telomeri anormali, RDIU, hemoragie gastrointestinală prin ectazie vasculară, MRO hipocelular, pancitopenie gastrointestinală</p> <p>SAMD9. AD SAMD9(GOF), RDIU cu anomalii gonadale, insuf adrenală, MDS cu aberația cns 7, predispoziție la infecții, enteropatie, splină absentă</p> <p>SAMD9L AD, SAMD9L(GOF); citopenie, predispoziție la MDS cu aberații cns7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p>Deficiență purin nucleozid fosforilază deficiență. PNP. AHA1, dereglări neurologice. Hipouricemie. Ig N/↓, limf B-N, limf T ↓</p> <p>ID cu multiple atrezii intest. 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>Boala veno-ocluzivă hepatică cu ID (VOD) SP110. 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>Nijmegen breakage sd. NB51. Microcefalie; „facies de pasare”; limfoame; tumori solide; radiosensibilitate ↑; instabilitate crs; adesea subclasele IgA, IgE; și IgG ↓; IgM↑; autoanticorpii ↓ variabil; LimfB: ↓ variabil; LimfT: ↓ progresivă</p>	<p>S. Bloom; BLM. Statură joasă; „facies de pasare”, eriem în caz de expunere la soare; insuficiența medulară; leucemii; limfoame; instabilitate crs, Ig ↓;</p>	<p>SCHIMKE s-m. SMARCAL1. Statură joasă, displazie spondiloe-pifizială, RDIU, nefropatie, inf bacteriene, viral, fungice; se pot prezenta ca și SCID. InsufMRO. Limf T↓</p>	<p>MYSM1 deficiență. MYSM! Statură joasă, insuf congenitală a MRO, mielodisplazie. Anomalii scheletice, cataractă. Limf T:limfopenie. Dezvoltare întârziată. Afectează grablocitele. Limf-immature Limf T limfopenie, Tnaive↓, hipogamaglobulinemia</p>	<p>Vici sindrom. EPG5. Agenesis corpului calcos, cataractă, cardiomiopatie, hipopigmentarea pielii, dizabilitate intelectuală, microcefalie, CMC, Ig:IgG2 ↓, limf B defecte, depleția prof. a CD4+</p>		
<p>Deficiența PM52. PM52. Pete cafe-au-lait; limfoame; carcinom colorectal; tumori cerebrale; Hiper IgM și anticorpi cu raspuns anormal; LimfB reduce;</p>	<p>Imunodeficiență cu instabilitate centromerică și dismorfii faciale. ICF1. DNMT38; ICF2 ZBTB24; ICF3 CSCA7; ICF4 HELLS. Dismorfii faciale, macroglosie, 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>MOPD1 deficiență. RNU5RAC. Infecții bacteriene recurente, limfadenopatie, displazie spondiloe-pifizială, dismorfism facial, +/- microcefalie. Ig-N, Ac specifici ↓</p>	<p>EXTL3 deficiență. EXL3. Platispondilită, kifoza, displazie variabilă scheletară, dezvoltarea întârziată. Ig ↓, Limf T ↓</p>	<p>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↓</p>		
<p>MCM4 def. MCM4 Infecții virale; EBV, HSV, VZV. Statură joasă. Limfom B cel. Insuf adrenală, NK-număr și funcție ↓</p>	<p>RNF168 def. RNF 168. Statură joasă, defecte motori ușoare până la ataxie, cogniție N, ușor dismorfism facial până la microcefalie, radiosensibilitate ↑. IgG sau IgA ↓</p>	<p>SAMD9L AD, SAMD9L(GOF); citopenie, predispoziție la MDS cu aberații cns7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p>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</p>			
<p>POLE1 (polimeraza subunit 1) deficiență. POLE1. Infecții recurente respiratorii, meningită, dismorfism facial, livido, statură joasă (FILS sindrom). IgM↓, absența Ac la polisaharide. Limf B memory ↓. Limf T proliferare ↓</p>	<p>POLE2 (polimeraza subunit 2) deficiență. POLE2. Infecții recurente, infecții BCG sistemice, autoimunitate (DZ tip1, hipotiroidism), dismorfism facial. Ig ↓, Limf B↓, limfopenie, absența TRECS. lipsa proliferării la antigeni</p>	<p>Deficiență HENNEKAM-limfangiectazie-limfeedem sindrom. CCBE1.Limfangiectazia și limfedemul anomalii faciale și dismorfii. Ig↓, limf B și T variabile</p>	<p>STAT5b deficiență. STAT5B. STH insensitiv nanism, dismorfii, eczema, pneumonită interstițială limfocitică, autoimunitate</p>			
<p>NSMCE3 deficiență. NMSCE3. 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>ERCC6L2 (Hebo deficiență) ERCC6L2. Dismorfism facial, microcefalie, insuf MRO. Limf B↓, Ig-N, limfopenie</p>	<p>Kabuki sd. 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>				
<p>Ligaza I deficiență. LIG1. Infecții recurente respiratorii, retard de creștere, sensibilitate solară, limfom, sensibilitate la radiații, IgA și IgG↓. Răspuns ↓ prin Ac. Limfopenie, răspuns mitogen↓</p>	<p>GINS1 def. GINS1. RDIU. Neutropenie, NK↓, limf T și B - N/↓. IgA↑. IgG și IgM↓</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: cerc 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.

C.2.2. Etiologia [6].

Caseta 2. Germenii infecțioși

Viruși:

- EBV, CMV
- HSV tip I, II; HVZ¹
- Moluscum contagiosum

Agenti infecțioși implicați:

- Bacterii Gram pozitive: Staphylococcus, Pneumococcus, Streptococcus;
- Bacterii Gram negative: *Hemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*; *E. coli*

Fungi și paraziți:

- Giardia lamblia*;
- Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptosporidium*.

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

Notă: ¹Pacienții cu Sindromul Wiskott-Aldrich ușor dezvoltă forme diseminate, grave în infecția cu HSV, HVZ

C.2.3. Profilaxia secundară în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich [19,20].

Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP

- alimentația copilului sugar
 - ✓ naturală
 - ✓ cu amestecuri lactate adaptate
 - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice
 - ✓ diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului
 - ✓ restricția în alimentație a produselor cu grad de alergizare înalt
- principiile dietei hipoalergice
 - ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere și dezvoltare
 - ✓ eliminarea/limitarea alimentelor alergen-cauzale, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albi, pește și produse de mare, fructe, pomușoare și legume de culoare roșie și oranj: zmeură, căpșune, citrice, piersice, caise, roșii, morcov);
 - ✓ eliminarea completă a alergenilor alimentari încriminați
 - ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice, diversificarea treptată (dieta rotatorii) a rației copilului;
 - ✓ dieta hipoalergică trebuie să fie echilibrată, cu necesarul fiziologic de calorii, vitamine, microelemente în cantități optime pentru creștere, cu calități organoleptice plăcute.
 - ✓ respectarea regulilor de prelucrare termică a produselor alimentare (fierbere, înăbușire)

- dieta hipoalergică include
 - ✓ fructe de culoare deschisă (mere albe, verzi, prășade verzi, cireșe galbene), măcriși
 - ✓ legume (varza albă, verde, bostanei, cartofi, ridiche albă)
 - ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, smântână, brânză, unt)
 - ✓ crupe (orez, hrișcă, arpacaș, ovăz, orz)
 - ✓ carne de vită, porc degresată, iepure, curcan
 - ✓ uleiuri vegetale, pâine de grâu de calitate a doua, zahar (fructoză)

Notă

- ✓ Pentru fiecare pacient interdicția alimentară poate fi temporară sau pe termen lung
- ✓ Constant se vor face încercări precaute de reintroducere a alimentelor în rația copilului, mai cu seamă a celor mai importante (carnea, legumele, lactatele)
- ✓ Se vor practica așa numitele diete rotatorii – revenirea la același produs alimentar după un interval de restricție – de obicei de 6 luni
- ✓ Reintroducerea unui nou produs alimentar se va face odată la 5-7 zile, măbind treptat cantitatea
- ✓ Pentru așa alergeni ca ou, pește, alune, nuci, mierea de albine, ciocolata, intervalul de restricție alimentară va fi 4-5 ani și mai mult în unele cazuri
- ✓ Alimentele noi vor fi incluse în regimul alimentar cu prudență numai în remisiune: absența simptomelor respiratorii, valorile PEF corespunzând zonei verde, lipsa erupțiilor cutanate și dereglărilor digestive
- ✓ La apariția unor reacții alergice la produse alimentare (prurit și senzație de arsură în gură, grețuri, vomă, diaree, erupții cutanate, prurit cutanat, edem Quincke, șoc anafilactic, acces de astmă) produsul suspect va fi interzis încă pe 6 luni, uneori pe toată viața, în caz de toleranță – se introduce alt aliment. Menținerea manifestărilor alergice mai mult de 2 săptămâni pe fundal de dietă hipoalergică presupune o sensibilizare polivalentă și impune un regim hipoalergic alimentar mai sever, revederea zilnicului alimentar și consultația alergologului. Unii copii pot prezenta reacții alergice individuale la produsele alimentare considerate hipoalergice (la orez sunt sensibili 10-30%, la produse din soia 5-7%)

Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [9,17]

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 [10,13,26]

- 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 [10,13]

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 [18,24] prevede evaluarea genetică al pacienților din grupul de risc cu: suspecți de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

C. 2.5. Conduita pacientului cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich [10]

Caseta 8. Pașii obligatorii în evaluarea IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

- 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 Wiskott-Aldrich**

C.2.5.1. Anamneza [7]

Caseta 9. Acuzele în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

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

C.2.5.2. Istoricul bolii [7,9,19]

Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnesticului la pacient

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

C.2.5.3 Examenul obiectiv [5,19].

Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

- 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)
- Elemente de sindrom hemoragic (echimoze, petesii, hematochezie)
- Sindroame alergice cutanate: dermatită atopică, eczemă

C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau *screening*) în IDP [10,16]

Caseta 12. Obligatorii

- **Hemoleucograma** - se constată anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipereozinofilie, granulocitopenie sau neutrofilie, limfopenie:
 - microtrombocitopenie (<70000 trombocite/ mm^3 , dimensiuni mai mici de 2DS, <7.5 fL)
 - corpusculi *Howell Jolly* (formațiuni de 1-2 μm , rotunzi, roș-violet, câte 1-3 într-un eritrocit, component a nucleului); prezența granulelor în fagocite; limfocite cu citoplasmă bazofilă
- **Analiza biochimică a sângelui:**
 - proteina totală și fracțiile – reducerea γ -globulinelor evidențiază dereglarea sintezei de imunoglobuline; nivelului ionilor de calciu - caracterizează scăderea hipofuncție a glandei paratiroide (sindrom *DiGeorge*); trigliceridele - identifică hiperlipidemia (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*); feritina în sindromul hemofagocitar; PCR redusă - reacții inflamatorii proteice în IDP; ALT; AST; Bilirubina; 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 [7,10,13,18,19,20]

Caseta 14. Evaluarea imunității umorale

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

Caseta 15. Testele de hipersensibilitate tardivă constau în injectarea intradermică a anumitor antigene (*Candida*, *Tetanus toxoid*, *PPD*, *DNCB*) unui pacient sensibilizat anterior; un rezultat negativ ar putea ridica suspiciunea unui răspuns imun deficitar al T-lf. [7,10,13,18,19,20].

Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [7,10, 18,19,20].

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 [7,10,13,18,20].

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, 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 [7,13,18,19,20] - 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; TTL constă în evaluarea răspunsului la Ag nespecifice (mitogeni sau Ag), care determină activarea lf.-T, diviziunea lor și transformarea în blaști (imunoblaști).

Cuantificarea acestui test se face prin:

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

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

Caseta 19. Imunitatea nespecifică - fagocitoză [7,10,18,].

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 [7,10,20] (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 al **căii clasice** de activare a complementului.

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

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

NB: Concentrația sau funcționalitatea scăzută a proteinei C1-INH asociată activării

complementului este 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 [7,20]

- ✓ 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 [7,10,13,15,18,19,20].

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 de IDP și controlul lor prin terapia genică. Diagnosticul IDP este considerat confirmat, doar după confirmarea genetică

Notă: după stabilirea diagnosticului IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, membrilor de gen feminin ai familiei li se va recomanda testarea genetică, pentru depistarea purtătorilor de genă mutantă

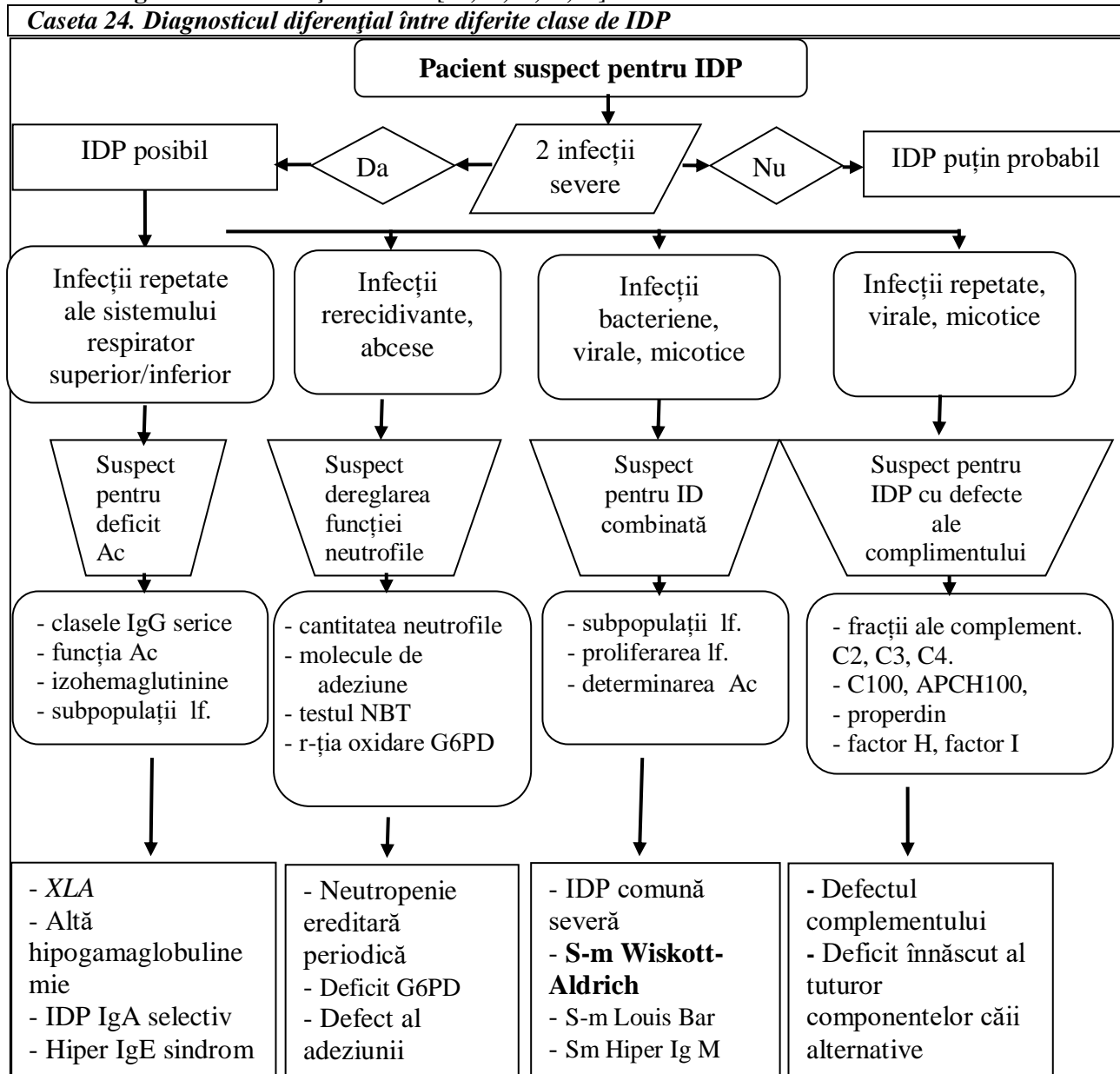
Caseta 23. Consult multidisciplinar [7,10,13,18,19,20]

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

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

1. Diagnosticul de WAS trebuie luat în considerare la toți pacienții de sex masculin cu trombocitopenie semnificativă clinic și trombocite mici. (C)
2. 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)
3. (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.)
4. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)
5. Pacienților cu IDP suspectați sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)
6. O abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)
7. Pacienții suspectați la WAS ar trebui să aibă un diagnostic molecular definitiv prin găsirea mutației și/sau a unei expresii anormale a proteinei WAS, care ar putea fi utilă pentru prognostic. (C)

C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [10,13,18,19,20]:



Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich [2,3,13,18,19,20]:

- Agamaglobulinemia
- Sindromul DiGeorge
- Histiocitoză
- Purpură trombocitopenică idiopatică (ITP)
- Dermatită atopică
- Agamaglobulinemia Bruton
- SCID

C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [10,13]

Caseta 26. Criteriile generale de spitalizare a pacienților cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

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

Caseta 27. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- 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 pacienții cu **IDP** Sindromul Wiskott-Aldrich cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Sindrom hemoragic
- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, febră malignă

C.2.5.8. Tratamentul [1,4,5,8,14,18,].

Caseta 28. Principiile managementul terapeutic în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

- Tratamentul bază în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich este transplantul medular
- Transfuzii de trombocite, eritrocite la necesitate
- Până la efectuarea transplantului, în lipsa donatorului, sau prezența contraindicațiilor, curele repetate de imunoglobuline i/v, asociate cu terapia antibacteriană au un efect benefic marcat prin majorarea duratei de viață a pacienților, în lipsa infecțiilor cronice invalidizante.
- Tratamentul de substituție se realizează cu imunoglobulină umană normală pentru administrare intravenoasă (IgG i/v) (cu conținut de IgG de cel puțin 95%)
- 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 [4,13].

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 [11].

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

Caseta 30. Principii de tratament antiinfecțios: [6,10,25]

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 asociere 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 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: [6,10,25]

Antibiotic	Doze copii	Doze adulți
Amoxicilinum	10-20 mg/kg x 2 ori	500-1000 mg x 2 ori
Trimetoprim/sulfametoxazolium	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: [6,10,25]		
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
metronidazolium	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 (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 – fluconazolium 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

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

Regimuri pentru tratamentul antiviral:

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

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

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

*Produse mediamentoase neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentului, dar recomandate în tratamentul de ghidurile internaționale.

Caseta 31. Tratament sindromal [6,10,13,16,17]

- **Kinetoterapia** - Pacienților cu IDP, 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.

- În sindromul hemoragipar și anemic se efectuează transfuzii sistematice de sânge, trombocite
- Pentru evitarea infecțiilor se utilizează antibioticoterapia și IGIV
- La nivelul de IgG nu mai mic de 4-6g/l și la inhibiția activității procesului infecțios, se trece la regim de imunoterapie profilactică de susținere.
- Splenectomia este o soluție, care majorează numărul de trombocite, dar crește riscul de sepsis și este necesară menținerea antibioticoterapiei pe viață.

Tratamentul pe termen lung

- transplantul de celule stem hematopoetice (HSCT), care oferă o rată de supraviețuire de 80%.

***În prezent se fac multe cercetări ce au la bază terapia genică.

C.2.5.9. Sechele și complicații [6,8,19]

Caseta 32. Complicațiile în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

- Insuficiența respiratorie
- Pitorax
- Bronșectazii, abcese
- Infecții generalizate, Septicemii
- Meningită, Hemoragii
- Maladii autoimune, oncologice

C.2.5.10. Supravegherea în IDP [5, 13]

Caseta 33. Supravegherea în IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

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.

- Evitarea strictă a contactului cu infecție HSV, HZV, EBV, CMV [10]

C.2.5.11. Prognosticul evoluțiilor de IDP, Sindromul Wiskott-Aldrich [7,13,17]

Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich [8]

- Aproximativ un sfert din pacienții care nu au beneficiat de transplant medular, decedează din cauza hemoragiilor, malignităților, iar restul de 50% din cauza infecțiilor.
- Vârsta medie a pacienților supraviețuitori cu sindrom Wiskott-Aldrich în 1994 a fost de 11 ani, în timp ce în anii 1960 speranța de viață era de 4 ani. Studiile mai recente arată că vârsta medie a supraviețuirii este de aproximativ 15 ani.
- Bolile autoimune sunt un factor de prognostic scăzut la acești pacienți și ar trebui tratate cu promptitudine.
- Perspectiva pacienților care au beneficiat de transplant medular este mult mai optimistă;
- primul pacient care a primit reconstituire completă imunologică după o transplant de măduvă osoasă din 1968 supraviețuiește fără anomalii imunologice sau clinice.

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

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 suspecți. (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 pacienților cu WAS ar trebui să includă substituția IgG. (C)
13. Transplantul de celule stem trebuie luat în considerare pentru pacienții cu vârstă mai mică de 5 ani, cu donatori compatibili. (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>
Personal: 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant	Personal: 1. medic de familie 2. pediatru 3. internist 4. medic imagist 5. medic funcționarist 6. asistente medicale	Personal: 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționarist 3. medici consultanți: neurolog, nefrolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog ftiziopneumolog, chirurg, fizioterapeut, kinetoterapeut 4. asistente medicale
Aparate, utilaj 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. electrocardiograf	Aparate, utilaj 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 4. spirometru, ECGraf 5. USgraf 6. secția imagistică 7. cabinet de fizioterapie	Aparate, utilaj 1. stetoscop, puls-oximetru 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică 4. secția imagistică, de recuperare 5. secția de diagnostic funcțional (ECGraf, electrocardiograf)
Medicamente: 1. Imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorchinolone 6. bronhodilatatoare, expectorante 7. antipiretice	Medicamente: 1. imunoglobuline pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine 5. fluorchinolone 6. amnoglicozide 7. glicopeptide 8. bronhodilatatoare, expectorante 9. antipiretice	Medicamente 1. imunoglobuline umane intra/venoase pentru terapia de substituție 2. antibiotice beta-lactamice 3. macrolide 4. cefalosporine, 5. fluorchinolone 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 cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich	Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Sindromul Wiskott-Aldrich (în %)	Numărul de copii cu diagnosticul de IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Sindromul Wiskott-Aldrich în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, 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 Wiskott-Aldrich pe parcursul a 6 luni (în %)	Numărul pacienților cu IDP Sindromul Wiskott-Aldrich, 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 Wiskott-Aldrich în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindromul Wiskott-Aldrich tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich la pacienți	4.1. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich la domiciliu (în %)	Numărul de pacienți decedați prin al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total pacienți decedați prin al IDP Sindromul Wiskott-Aldrich în ultimele 12 luni x 100

ANEXE

Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [7,10,13]

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 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 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]

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

Site-uri de interes

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

Imunodeficiența primară, Sindromul Wiskott-Aldrich este o patologie rară, X-linkată recisiv, caracterizată prin triada: trombocitopenie, dermatită și infecții recurente. Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară X-linkată, cauzată de mutații ale genei care codifică proteina WAS (WASP) Gena este localizată pe brațul scurt al crs X (Xp11.22-23) și este format din 12 exoni care au 502 aminoacizi (53 kD).

Sindromul Wiskott-Aldrich afectează de la 1 până la 9 copii din fiecare 1 milion de nou-născuți de sex masculin. Incidența Sindromului Wiskott-Aldrich este 1:100000 nou-născuți vii. Acest sindrom afectează exclusiv genul masculin. Speranța de viață este de aproximativ 15 ani.

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

XLT trombocitopenie, forma medie caracteristică genului masculin care se manifestă doar prin prezența microtrombocitopeniei; alte complicații ale sindromului Wiskott-Aldrich, inclusiv eczeme și disfuncții ale sistemului imunitar, sunt de obicei usoare sau absente.

XLN neutropenie, formă medie, afectează genul masculin – prezintă neutropenie congenitală, displazie mieloidă, anomalii ale celulelor limfoide. mutație tip missens la nivel Cdc42

Planificarea familială și IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

Dacă este cunoscută mutația genei WAS la unul din membrii familiei, este posibil de efectuat diagnosticul prenatal (prin evaluarea ADN din celulele cililor corionici)

Care sunt simptomele IDP Sindromul Wiskott-Aldrich

Primele simptome se manifestă imediat după naștere sau în primul an de viață.

- ✓ tendință de sîngerări fără o careva lezare (gingivoragii, epistaxis prelungit)
- ✓ peteșii (vîntăi) cutanate, eczeme, foarte pruriginoase, cu sîngerare la scărpinare și tendință de suprainfectare, diaree cu sînge
- ✓ infecții frecvente cu bacterii, viruși, fungi, de tip otite, sinusite, pneumonii, pioderмии

Cum diagnosticăm?

- ✓ Hemoleucograma (numărul și dimensiunile trombocitelor, numărul absolut de limfocite)
- ✓ dozarea proteinei WASP în limfocite
- ✓ Dozarea IgG, IgA, IgM, IgE
- ✓ dozarea răspunsului prin anticorpi la vaccinuri polizaharidice
- ✓ numărul absolut al limfocitelor T, depistarea genetică a mutației WAS

Cum tratăm?

Tratamentul infecțiilor cu antibiotice, antivirale, antifungice, IGIV conform indicațiilor

Tratamentul eczemei,. Se folosesc emoliente, creme în special după baie. În cazuri excepționale pot fi utilizate cremele cu corticosteroizi. Pe toată perioada se indică dieta hipoalergică.

Manifestările hemoragice - transfuzii ce trombocite, eritocite la necesitate. Tratamente cu AINS se recomandă doar la indicații stricte. Este indicat modul de viață cu evitarea traumelor.

Splenectomia, aceasta poate fi efectivă în corijarea numărului trombocitelor. După această procedură crește riscul de infecții, astfel se vor indica doze profilactice de antibiotic și vaccinare.

Transplantul medular – tratamentul de elecție

Complicații

- ✓ asociate cu infecțiile virale (se utilizează antivirale, sau doze mari IGIV)
- ✓ boli autoimune (vasculite, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică idiopatică)
- ✓ malignități (leucemii, limfoame)

Imunizarea. Sunt contraindicate vaccinurile vii. Restul pot fi administrate în lipsa complicațiilor

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 criterii 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 combinată = 1; Sindromul Wiskott-Aldrich = 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	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
DIAGNOSTICUL	
Evaluarea semnelor critice clinice	Efectuată după internare: nu=0; da=1; nu se cunoaște=9
Pulsoximetria	Efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște= 9
Analiza bacteriologică a sputei	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	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 efectuării 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 CMF	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	data transferului la alt spital/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
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. Akimichi Morita, MD, Dermatologic Manifestations of Wiskott-Aldrich Syndrome Clinical Presentation, <http://emedicine.medscape.com/article/1114511-clinical>
2. 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.
3. 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
4. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1
5. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:48–54.
6. Bukley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004;5:225-233.
7. Cerempei L, Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
8. Chen N, Zhang ZY, Liu DW, Liu W, Tang XM, Zhao XD. The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott-Aldrich syndrome in China: a single-center study. *Eur J Pediatr.* 2015 Apr 16.
9. Hans D. Ochs, Alexandra H. Filipovich, Paul Veys, Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment, *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 84-90 (2009)
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://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
13. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-WP-Newsletter-April-2017>
14. 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.
15. Morales-Tirado V, Sojka DK, Katzman SD, Lazarski CA, Finkelman FD, Urban JF, et al. Critical requirement for the Wiskott-Aldrich syndrome protein in Th₂ effector function *Blood*; 2010; 115(17):3498-507
16. Notarangelo LD¹, Miao CH, Ochs HD., Wiskott-Aldrich syndrome, *Curr Opin Hematol.* Jan;15(1):30-6. 2008
17. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:725-738.[<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/>].
18. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008; 111(1):439
19. 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
20. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.. Esențialul în imunologia copilului, Chisinau, 2009, 400p
21. Sinitina L., Fuior I., Contributii în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie*, 2006, vol 1, p. 40-45
22. Snapper SB, Meelu P, Nguyen D, Stockton BM, Bozza P, Alt FW, et al. WASP deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol* 2005; 77(6):993-8
23. www.omim.org - Online Mendelian Inheritance in Man, updated 13 November 2014
24. Yoji S Asahara, Shigeru T Suchiya. Molecular pathogenesis of Wiskott Aldrich syndrome, *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 2005. 28 (3) 140-147
25. Francisco A. Bonilla, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *J Allergy Clin. Immunol.* 2015. V.136, nr. 5, 136:1186-205
26. Centers for Disease Control and Prevention *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th Edition April, 2017