



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

# **Imunodeficiența primară Sindromul DiGeorge**

**Protocol clinic național**

**PCN-354**

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

**Elaborat de colectivul de autori:**

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

**Recenzenți oficiali:**

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

<b>CUPRINS</b>		<b>pag</b>
<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b>		<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b>		<b>5</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b>		<b>5</b>
A.1.	Diagnosticul.....	5
A.2.	Codul bolii (CIM 10) .....	5
A.3.	Utilizatorii.....	5
A.4.	Scopurile protocolului.....	5
A.5.	Data elaborării protocolului.....	6
A.6.	Data următoarei revizuirii.....	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>B. PARTEA GENERALĂ</b>		<b>8</b>
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
<b>C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b>		<b>10</b>
C.1.1	Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP .....	10
C.1.2	Algoritmul <b>general</b> de conduită al IDP .....	10
C.1.3	Algoritmul de conduită al IDP, Sindromul DiGeorge .....	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>		<b>11</b>
C.2.1	Clasificarea (caseta 1, tabelul 1) .....	11
C.2.2	Etiologia IDP (caseta 2) .....	13
C.2.3	Profilaxia secundară în IDP Agamaglobulinemia X-linkată (caseta 3,4,5) .....	13
C.2.4	<i>Screening pacientului cu IDP</i> (caseta 6,7) .....	15
C.2.5	Conduita pacientului cu IDP (caseta 8) .....	15
C.2.5.1	<i>Anamneza</i> (caseta 9).....	15
C.2.5.2	<i>Istoricul bolii</i> (caseta 10) .....	16
C.2.5.3	<i>Examenul obiectiv</i> (caseta 11) .....	16
C.2.5.4	<i>Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP</i> .....	16
C.2.5.5	<i>Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității</i> .....	17
C.2.5.6.	<i>Diagnosticul diferențial</i> (caseta 24, 25) .....	20
C.2.5.7	<i>Criteriile de spitalizare</i> (caseta 26, 27).....	20
C.2.5.8	<i>Tratamentul</i> (caseta 28-31, tabelul 2).....	21
C.2.5.9	<i>Sechelele și complicații</i> (caseta 32) .....	23
C.2.5.10	<i>Supravegherea pacienților</i> (caseta 33).....	23
C.2.5.11	<i>Prognosticul</i> (caseta 34).....	24
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>		<b>25</b>
D.1	Instituții de asistență medicală primară .....	25
D.2	Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....	25
D.3	Instituții de asistență medicală spitalicească .....	25
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>		<b>26</b>
<b>ANEXE</b>		<b>27</b>
1.	Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) conform vârstei .....	27
2.	Ghidul pacientului cu IDP (ghid pentru pacienți, părinți) .....	29
3.	Formular de consultație la medicul de familie pentru IDP .....	31
4.	Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN cu IDP.....	32
<b>BIBLIOGRAFIE</b>		<b>33</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

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

### Recomandările medicinei bazate pe dovezi:

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

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

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

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

## **PREFAȚĂ**

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

## **A. PARTEA INTRODUCATIVĂ**

### **A.1. Diagnosticul: *Imunodeficienței primare, sindromul ataxie-teleangiectazie***

*Exemple de diagnostic clinic:*

1. Imunodeficiența primară Sindromul DiGeorge. Bronșiolita acută, complicată cu IR gr.II.
2. Imunodeficiența primară Sindromul DiGeorge. Sindrom convulsiv. Hipocalciemie
3. Sindromul DiGeorge. Sindrom velo-cardio-facial

### **A.2 Codul bolii (CIM 10): D82.1; Sindrom velo-cardio-facial - Q93.81 [10,17].**

### **A.3. Utilizatorii:**

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

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

### **A.4. Scopurile protocolului:**

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



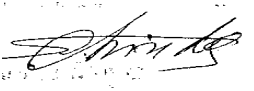



### **A.5. Data elaborării protocolului: 2019**

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

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

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

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

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

**A.8. Definițiile**

**Imunodeficiențele primare (IDP)** reprezintă un grup heterogen de boli, caracterizate prin existența unui defect intrinsec la nivelul sistemului imun adaptativ (limfocitele T și B) sau nonadaptativ (monocite-macrofage, granulocite, celule dendritice și celule NK) [10].

**Clasificarea imunodeficiențelor primare (IDP)** este supusă revizuirii de către Comisia de experți ai Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice (*IUIS*) la fiecare 2-3 ani [1,3,20].

**Criteriile de diagnostic ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) diagnostic posibil, diagnostic probabil, diagnostic definitiv al imunodeficiențelor primare sunt elaborate de instituții internaționale specializate în imunologie [1,3,20].

**Imunodeficiența primară, Sindromul DiGeorge (DGS)** este un grup de tulburări fenotipice similare - incluzând hipoplazia timusului și a paratiroidelor, sindromul velocardiofacial (VCFS sau sindromul Shprintzen) și sindromul anomaliei conotrunculare (CTAF) - care se caracterizează prin o microdelecție a cromozomului 22q11.2, o regiune cunoscută sub numele de DGS. Toate aceste sindroame, datorită caracteristicilor lor suprapuse, sunt acum desemnate ca un sindrom de deleție 22q11.2 (22q11.2DS) [2,10]. În 10% din cazuri cauza DGS e deleția 10p13 [2,10,15].

Considerat odinioară un sindrom autosomal-dominant, la ora actuală s-a demonstrat că 90-95% din pacienți au deleții de novo. [6]. Numeroase gene au fost identificate pe porțiunea 22q11DS. În 1999, într-un studiu experimental identifică gena *TBX1* ca genă principală implicată în patogenia sindromului. *TBX1*

codifică un factor de transcripție, acesta jucând un rol principal în căile de diferențiere și a răspunsului embrionar.[7] TBX1 este exprimat în endodermul și mezodermul pungilor faringiene și ectodermul tubului faringian distal, totodată reglementează proliferarea celulelor progenitoare dentare și dezvoltarea craniofacială prin micro ARN-96-5p.; diferențierea și migrarea celulelor progenitoare cardiac [2]. Conform unor studii, genele predecesoare ale enzimelor catecol-O-metil transferaza (COMT) și prolin dehidrogenaza (PRODH) la fel localizate în zona de deleție 22q11DS sunt implicate în tulburările comportamentale și psihiatrice. [9] O altă genă, SMARCB1 este o genă supresoare tumorală, insuficiența acesteia fiind asociată cu tumori ale zonei capului și gâtului, cum ar fi tumorile rabdoide [12,13]. Deficitul glicoproteinei Ib β (GP1BB) contribuie și la o trombocitopenie ușoară observată la pacienți [12,13].

**Markerii** – molecule, care caracterizează diverse subpopulații celulare ale sistemului imun [10].

Markerii sunt depistați cu ajutorul anticorpilor monoclonali se marchează cu CD(*cluster differentiation*)

CD1 – situat pe celule dendritice, B-limfocite, timocite, epitelii intestinal, endoteliu, musculatura netedă

CD3 – localizat pe limfocitele T

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

CD4/CD45RA – celulele T naive

CD8 – localizat pe T-supresori, celule citotoxice.

CD16 – neutrofile, macrofagi, killerii naturali.

CD3-CD56+CD16+ - limfocite natural killer

CD20 – localizat pe limfocitele B.

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

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

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 [30].

Incidența sindromului DiGeorge în populația generală este de 1 la 4000 până la 1 la 7000 nașteri. Sinonimele sindromului DiGeorge sunt: microdeleția 22q11.2, CATCH22, sindrom velo-cardio-facial.

Sindromul DiGeorge este a doua cauză a retardului fizic și a maladiilor cardiace congenitale după sindromul Down, reprezentând aproximativ 2,4% dintre persoanele cu retard fizic și aproximativ 10% până la 15% dintre pacienții cu tetralogie Fallot [15,20].

## B. PARTEA GENERALĂ

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



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

## A. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP (conform OMS există 10 semne) [10,20,28]:

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 [10,15,20,28]:

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

### C.1.3. Algoritmul de conduită al IDP, Sindromul DiGeorge [10,15,20,28]

#### Criteriile diagnostice în IDP Sindromul DiGeorge la diferite etape de diagnostic:

<b>Posibile</b>	<p>Pacient gen masculin sau feminin cu un număr redus al limfocitelor CD3+ (&lt;1500/mm<sup>3</sup>) și cel puțin una din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecte cardiace</li> <li>• Hipocalcemie mai mult de 3 luni care necesită tratament</li> <li>• Dismorfii faciale sau anomalii ale palatului</li> </ul>
<b>Probabile</b>	<p>Pacient gen masculin sau feminin cu un număr redus al limfocitelor CD3+ (&lt;1500/mm<sup>3</sup>) și deleție la nivel 22q11.2</p>
<b>Veridice (Exacte)</b>	<p>Pacient gen masculin sau feminin cu un număr redus al limfocitelor CD3+ (&lt;500/mm<sup>3</sup>) și cel puțin trei din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecte cardiace (tetralogia Fallot, truncus arteriosus, artera subclaviculară stângă aberantă)</li> <li>• Hipocalcemie mai mult de 3 luni care necesită tratament</li> <li>• Dismorfii faciale sau anomalii ale palatului</li> </ul>

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

### C.2.1. Clasificarea [1-4,15,20]

#### **Caseta 1. Clasificarea IDP Sindromul DiGeorge.**

##### **Variante clinice**

- Sindromul DiGeorge complet – caracterizat prin atimie complete, rezultând o imunodeficiență combinată severă (SCID). Este periculoasă pentru viață, dacă nu este corectată cu reconstituirea imunității prin transplantul de celule timice sau hematopoietice. Se depistează în 1% din cazuri.
- Sindromul DiGeorge parțial – caracterizat prin hipoplazie timică, cu un pronostic mai bun. Este o varietate a imunodeficiențelor celulare.

##### **Manifestări clinice în IDP sindrom DiGeorge**

<p><b>Manifestări infecțioase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infecții ORL cu caracter recidivant și cronic                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- sinuzite, amigdalite, otite, mastoidite</li> </ul> </li> <li>• maladii bronhopulmonare                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- bronșite recurente, bronșită cronică</li> <li>- pleurezii, destrucții pulmonare, bronșectazii</li> </ul> </li> <li>• infecții severe cu diferită localizare                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- meningite, encefalite, pielonefrite</li> <li>- enterite, diaree infecțioasă persistentă</li> </ul> </li> <li>• infecții generalizate                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- septicemii, septicemie cu <i>Candida</i> și alți fungi</li> </ul> </li> <li>• Infecții nefro-urinare</li> </ul>	<p><b>Manifestări generale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tulburări de creștere și dezvoltare                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- eșec ponderal cu malnutriții severe</li> <li>- hipovitaminoze, rahitism sever</li> <li>- anemie deficitară</li> <li>- retard în dezvoltarea psihomotorie</li> <li>- tulburări de comportament</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sindrom convulsiv</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• din hipocalciemie din perioada sugarului</li> </ul> <p><b>Sindromul velo-cardio-facial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dismorfii cranio-faciale</li> <li>• malformații cardiace</li> </ul>
<p><b>Manifestări imunopatologice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anemie hemolitică                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- testul Kumb's pozitiv (cu ser antiglobulinic)</li> </ul> </li> <li>• maladii autoimune                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculite autoimune</li> <li>- artrite cronice</li> <li>- lupus eritematos sistemic</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Manifestări cardio vasculare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tetralogia Fallot</li> <li>- atrezia pulmonară (cu sau fără multiple artere colaterale aortopulmonare [MACPA])</li> <li>- VSD (adesea perimembranoase)</li> <li>- truncus arteriosus</li> <li>- artera subclavia aberantă</li> </ul>

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

Imunodeficiența combinată (CID) asociată cu sindroame bine definite						
Trombocitopenie congenitală	Defecte de reparare a ADN-ului, altele	Displazie imuno osoasă	Defecte timice cu anomalii congenitale	Alte deficiențe ale anticorpilor		
<p><b>XL: S. Wiskott Aldrich. WAS(LOF) Trombocitopenia XL</b> 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; răspuns scazut al LimfT către anti-CD3;</p> <p><b>AR: Deficiența WIP; WIPF1</b>, Infecții virale și bacteriene recurente; exemă; diaree cu sânge; proteina WAS absentă +/- trombocite mici; IgE↑; LimfB – N sau ↓; LimfT: reduce, răspuns deficitar la anti-CD3.</p> <p><b>AR: Deficiența ARPC18; ARPC18</b>; Infecții invazive recurente; colite, vasculite, ușoară trombocitopenie, trombocite de dimensiuni N; autoanticorpi(ANA,ANCA); eozinofilie, alterarea Arp23 a ramificării filamentului: IaA și IaE ↑;</p>	<p><b>Ataxia teleangiectazia; ATM</b>; Ataxie; teleangiectazii; infecții pulmonare; tumori limforeticulare și alte tipuri; ↑α-fetoproteina; radiosensibilitate ↑; instabilitate crs și translocații. Frecvent IgA, IgE și IgG ↓; IgM↑; autoanticorpii ↓ variabil; LimfT: ↓ progresivă, proliferare anormală la mitogeni;</p>	<p><b>Hipoplasia cartilajului, părului. RMRP.</b> Nanism cu disostoza metafizială, păr rar, insuf MRO, autoimunitate, susceptibilitate la limfoame și alte cancere, spermatoză defectă, displazia neuronală a intestinului. Ig N/↓, limf T ↓/N</p> <p><b>DiGeorge/velocardiof acial s-m crs 22q11.2 TBX deficiență. TBX1</b> Maladii renale, surditate. <b>deleție 10p13-p14 s-m. 10p-p14DS</b></p>	<p>AD. Hipoparatiroidism, malformații cardiace cono-truncale, insuf velo-palatină, dismorfism facial, dizabilitate intelectuală. Ig N/↓. Limf T ↓/N</p> <p>AD. CHARGE s-m CHD7, SEMA3E. Colobom, MCC, atrezie coanală, dizabilitate intelectuală, anomalii ale genitalelor și urechii. Malformații SNC. Unii sunt SCID-likeși au TREC↓, Ig ↓/N, limfT ↓/N. Răspuns la PHA poate fi scăzut</p>	<p><b>Hiper IgE sm</b></p> <p><b>AD-HIES (Job sd).</b> STAT3, LOF. Trăsături faciale distinctive(nas lat), infecții bacteriene(abcese, pneumatocele) prin S. Aureus, Aspergillus, Pneumocistis jiroveci, eczema, candidoză mucocutanată, articulații hiperextensibile, osteoporozăfracturi 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><b>Cornel Netherton sm,</b> SPINKS; ihtioză congenitală, păr „de bambuc”, diateză atopică, infecții bacteriene crescute. IgE și IgA ↑, restul Ig ↓, limf B comutate ↓</p> <p><b>PGM3 deficiență.</b> PGM3. Atopie severă, autoimunitate, displazie imuno-osoasă. Pneumonie recurentă, abcese recurente ale pielii, infecții bacteriene și virale; defect cognitiv, hipomielinizare, Ig N/↓, IgE↑, eozinofilie. Limf B și B memory ↓. CD8 și CD4 posibil ↓</p>	<p><b>Dyskeratoză congenitală (DKC).</b> Mielodisplazie, menținerea telomerilor defectă. Se exclud alte cauze: anemie Fanconi, Blackfan Diamond</p> <p><b>Defecte ale metabolismului B12 și acid folic:</b></p> <p><b>Anemia magaloblastic, Ig↓, Transcobalamin 2 deficiență.</b> TCN2. Pancitopenie, dacă nu e tratat mut timp rezultă dizabilitate intelectuală. Deficiență ce cauzează malabsorbția ac folic. SLC46A1. Dacă nu este tratat prelungit rezultă dizabilitate intelectuală.</p> <p><b>Deficiență metilen dehidrofolat dehidrogenaza. MTHFD1.</b> Infecții recurente bacteriene, Pneumocistis jiroveci, neutropenie, convulsii, dizabilitate intelectuală, răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici conjugai. Limf B ↓</p> <p><b>Deficiență metilen dehidrofolat dehidrogenaza. MTHFD1.</b> Infecții recurente bacteriene, Pneumocistis jiroveci, neutropenie, convulsii, dizabilitate intelectuală, răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici conjugai. Limf B ↓</p> <p><b>COATS plusAd.</b> Calcificări intracraniene, telomeri anormali, RDIU, hemoragie gastrointestinală prin ectazie vasculară, MRO hipocelulară, pancitopenie gastrointestinală</p> <p><b>SN1: prematuritate CTCI</b> păr rar, cataract, oncodistrofie, osteopenie, teleangiectazia retinei</p> <p><b>SAMD9. AD SAMD9(GOF),</b> RDIU cu anomalii gonadale, insuf adrenală, MDS cu aberația crs 7, predispoziție la infecții, enteropatie, splină absentă</p> <p><b>SAMD9L AD. SAMD9L(GOF):</b> citopenie, predispoziție la MDS cu aberații crs7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p><b>Deficiență purin nucleozid fosforilază deficiență.</b> PNP. AHA1, dereglări neurologice. Hipouricemie. Ig N/↓, limf B-N, limf T ↓</p> <p><b>ID cu multiple atrezii intest.</b> TTC7A. Inf. Bacteriene (sepsis), fungice, virale, multiple atrezii intestinale, adesea polihidramnios, unii cu SCID fenotip. IgG, IgM, IgA ↓. Limf B-N/↓, limf T ↓/absente, TREC↓</p> <p>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><b>Nijmegen breakage sd. NB51.</b> Microcefalie; „facies de pasare”; limfoame; tumori solide; rediosensibilitate ↑; instabilitate crs; adesea subclasele IgA, IgE; și IgG ↓; IgM↑; autoanticorpii ↓ variabil; LimfB: ↓ variabil; LimfT: ↓ progresivă</p>	<p><b>S. Bloom; BLM.</b> Statură joasă; „facies de pasare”, eriem în caz de expunere la soare; insuficiența medulară; leucemii; limfoame; instabilitate crs, Ig ↓;</p>	<p><b>SCHIMKE s-m. SMARCAL1.</b> Statură joasă, displazie spondiloe-pifizială, RDIU, nefropatie, inf bacteriene, viral, fungice; se pot prezenta ca și SCID. InsufMRO. Limf T ↓</p>	<p><b>MYSM1 deficiență. MYSM!</b> Statură joasă, insuf congenitală a MRO, mielodisplazie. Anomalii scheletice, cataractă. Limf T: limfopenie. Dezvoltare întârziată. Afectează grablocitele. Limf-imature Limf T limfopenie, Tnaive↓, hipogamaglobulinemia</p>	<p><b>Vici sindrom. EPG5.</b> Agenesis corpului calos, cataractă, cardiomiopatie, hipopigmentarea pielii, dizabilitate intelectuală, microcefalie, CMC, Ig: IgG2 ↓, limf B defecte, depleția prof. a CD4+</p>		
<p><b>Deficiența PM52. PM52.</b> Pete cafe-au-lait; limfoame; carcinom colorectal; tumori cerebrale; Hiper IgM și anticorpi cu răspuns anormal; LimfB reduce;</p>	<p><b>Imunodeficiență cu instabilitate centromerică și dismorfii faciale. ICF1. DNMT38; ICF2 ZBTB24; ICF3 CSCA7; ICF4 HELLS.</b> Dismorfii faciale, macroglosie, infecții bacteriene/opurtunistice, malabsorbție, malignități. C. topenie, configurație miltiradială a crs 1,9,16, fără rupturi ADN, Ig Hipogamaglobulinemie, limf T și B – N/↓</p>	<p><b>MOPD1 deficiență. RNU\$RAC.</b> Infecții bacteriene recurente, limfadenopatie, displazie spondiloe-pifizială, dismorfism facial, +/- microcefalie. Ig-N, Ac specifici ↓</p>	<p><b>EXTL3 deficiență. EXL3.</b> Platispondilită, kifoza, displazie variabilă scheletală, dezvoltarea întârziată. Ig ↓, Limf T ↓</p>	<p>Infecții bacteriene, autoinflamație, amilopectinoză, limf B:N, limf Bmemory↓ <b>HOIL1 deficiență</b> (HOIL1. RBCK1)răspuns slab prin Ac la Ag polisaharidici HOIP deficiență (HOIP1.RNF31) Limfangiectazie, Ig ↓</p>		
<p><b>MCM4 def. MCM4</b> Infecții virale; EBV, HSV, VZV. Statură joasă. Limfom B cel. Insuf adrenală, NK-număr și funcție ↓</p>	<p><b>RNF168 def. RNF 168.</b> Statură joasă, defecte motori ușoare pînă la ataxie, cogniție N, ușor dismorfism facial pînă la microcefalie, radiosensibilitate ↑. IgG sau IgA ↓</p>	<p><b>SAMD9. AD SAMD9(GOF),</b> RDIU cu anomalii gonadale, insuf adrenală, MDS cu aberația crs 7, predispoziție la infecții, enteropatie, splină absentă</p>	<p><b>SAMD9L AD. SAMD9L(GOF):</b> citopenie, predispoziție la MDS cu aberații crs7 și disfuncție cerebrală progresivă</p>	<p>Defecte ale canalelor de calciu. Autoimunitate, EDA, miopatie non-progresivă, Ig și limfB-N, limfT-N. Activare mediată TCR defectă. <b>ORAI-1 deficiență.</b> ORAI1. <b>STIM1 deficiență.</b> STIM1</p>		
<p><b>POLE1 (polimeraza subunit 1) deficiență.</b> 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><b>POLE2 (polimeraza subunit 2) deficiență.</b> POLE2. Infecții recurente, infecții BCG sistemice, autoimunitate (DZ tip1, hipotiroidism), dismorfism facial. Ig ↓, Limf B↓, limfopenie, absența TREC. Lipsa proliferării la antigeni</p>	<p><b>STAT5b deficiență. STAT5B.</b> STH insensitiv nanism, dismorfii, eczema, pneumonită interstițială limfocitică, autoimunitate</p>	<p><b>Kabuki sd.</b> Anomalii faciale tipice, cleft palat, anomalii scheletale, statură joasă, dizabilitate intelectuală, MCC, infecții recurente(otită medie, pneumonii) în 50% cazuri. Autoimunitate. IgA↓, ocazional IgG↓, KMT2D (MLL2):XL, KDM6A:XL</p>			
<p><b>NSMCE3 deficiență. NMSCE3.</b> Infecții pulmonare severe(posibil virale) hipoplazia timusului. Rupturi crs, sensibilitate la radiații, răspuns ↓ prin Ac la Ag polisaharidici. IgG-N, IgA-N. IgM↑. Limf T ↓, răspuns slab la mitogeni și Ag.</p>	<p><b>ERCC6L2 (Hebo deficiență) ERCC6L2.</b> Dismorfism facial, microcefalie, insuf MRO. Limf B↓, Ig-N, limfopenie</p>	<p><b>Ligaza I deficiență. LIG1.</b> Infecții recurente respiratorii, retard de creștere, sensibilitate solară, limfom, sensibilitate la radiații, IgA și IgG↓. Răspuns ↓ prin Ac. Limfopenie, răspuns mitogen ↓</p>	<p><b>GINS1 def. GINS1.</b> 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: polizaharide; SCID: imunodeficiență combinată severă; sd: sindrom; Tc: celule T; TCR: receptor de celule T; TREC: cere de excitare a celulelor T; XL: transmitie X-link

### Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [31]

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

#### C.2.2. Etiologia IDP [7,15,28].

##### Caseta 2. Germenii infecțioși

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

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

- Staphylococcus, Pneumococcus, Streptococcus;*
- Hemophilus influenzae, Neisseria, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella;*

**Fungi și paraziți:**

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

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

#### C.2.3. Profilaxia secundară în IDP Sindromul DiGeorge [29].

##### Caseta 3. Alimentația copilului cu IDP Sindromul DiGeorge

- alimentația copilului sugar
- ✓ naturală
- ✓ cu amestecuri lactate adaptate
- ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice
- ✓ diversificarea treptată (diete rotatorii) a rației copilului
- ✓ restricția în alimentație a produselor cu grad de alergizare înalt
- principiile dietei hipoalergice
- ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere, dezvoltare a copilul
- ✓ eliminarea sau limitarea produselor alimentare ce conțin alergeni cauzal, produselor cu sensibilizare înaltă (ouă, ciocolată, cafea, miere de albină, pește și produse de mare, fructe, pomușoare și legume de culoare roșie și oranj: ymeură, căpșune, citrice, piersice, caise, roșii, morcov) cu diferite ingrediente artificiale, histamină sau substanțe ce contribuie la eliberarea histaminei în țesuturile organismului;
- ✓ eliminarea completă a alergenilor alimentari încriminați
- ✓ înlocuirea adecvată a produselor eliminate cu cele hipoalergice, diversificarea treptată (diete rotatorii) a rației copilului;
- ✓ dieta hipoalergică trebuie să asigure necesitățile fiziologice de creștere și dezvoltare a copilului, fiind echilibrată, conținând necesarul fiziologic de calorii, vitamine, micro-elemente în cantități optime pentru creștere, să posede calități organoleptice plăcute.
- ✓ respectarea regulilor de prelucrare termică a produselor alimentare (fierbere, înăbușire)
- dieta hipoalergică include
  - ✓ fructe de culoare deschisă (mere albe, verzi, prăse de verzi, cireșe galbene), măcriși

- ✓ legume (varza albă, verde, bostanei, cartofi, ridiche albă)
- ✓ produse lactate acidofile (chefir, lapte acru, biolact, în cantități reduse – smântână, brânză de vaci, unt); crupe (orez, hrișcă, arpacaș, ovăz, orz); carne de vită, porc degresată, iepure, curcan
- ✓ uleiuri vegetale; pâine de grâu de calitate a doua; zahar (fructoză)

#### Notă

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

#### Caseta 4. Profilaxia infecțiilor respiratorii acute [7,15,28]

##### 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 [9,15]

##### Vaccinuri contraindicate:

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

##### Recomandate:

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

**Obligatoriu:** evaluarea indicilor imunității celulare inaintea administrării vaccinurilor

#### Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [31]

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 [15,20]

**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** [7,15,28] prevede evaluarea genetică al *pacienților din grupul de risc* cu: infecții respiratorii frecvente, infecții nefro-urinare, infecții gastrointestinale, alergii, malformații cardiace, convulsii cu hipocalcemie, malformații ale cavității bucale, de IDP prin PCR cantitativ (qPCR) cu test-sisteme TREC și KREC

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

#### Caseta 8. Pașii obligatorii în evaluarea IDP Sindromul DiGeorge

- 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 DiGeorge

#### C.2.5. 1. Anamneza [110,15]

#### Caseta 9. Acuzele în IDP Sindromul DiGeorge

- semne de infecție acută
  - ✓ febră, semne catarale a căilor respiratorii superioare (rinita, tusea uscată)
  - ✓ semne de intoxicație (scăderea poftei de mâncare, copil capricios, periodic agitat)
  - ✓ semne de infecții ORL
- posibil: probleme de comunicare, comportament, sindrom convulsiv
- tulburări de creștere
- sindrom convulsiv

#### C.2.5.2. Istoricul bolii [7,10,15,20,28]

#### Caseta 10. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnesticeului Sindromul DiGeorge la pacient

- complicații postvaccinale (BCG-ite diseminate, poliomielită paralytică)
- infecții severe suportate cel puțin de 2 ori, cum ar fi meningitea, osteomielite, septicemie
- otite purulente, inflamația purulentă a sinusurilor - cel puțin 3-4 ori într-un an
- afte și leziuni cutanate fungice, dermatită atopică
- leziuni recurente purulente ale pielii, infecții bacteriene respiratorii recurente cu evoluție severă, cu tratament antibacterian îndelungat, diaree recurentă
- infecții oportuniste *Pneumocystis jirovecii/carinii*
- Infecții persistente, mai des decât se aștepta la vârsta pacientului
  - a) pentru copiii de vârstă preșcolară - de 9 ori sau mai mult,
  - b) pentru copiii de vârstă școlară - de 5-6 ori pe an și peste;
  - c) adolescenți - de 3-4 ori pe an.
- Starea sistemului limfoid, splină
- Prezența IDP în familie, copii decedați cu infecții poliorganice
- Prezența sau absența malformațiilor cardiace, malformații ale tractului urinar
- Prezența sau absența la vârsta de sugar a temorului, convulsii, aritmii condiționate de hipocalcemie
- Prezența sau absența tulburărilor de comportament, personalitate.

#### C.2.5.3 Examenul obiectiv [6,10,15].

#### Caseta 11. Examenul fizic la pacientul cu IDP Sindromul DiGeorge

- 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);
- Evaluarea dezvoltării fizice, ROT. Înălțime și greutate: monitorizați frecvent până la vârsta de 2 ani și apoi în fiecare an. Întârzierea creșterii justifică evaluarea complexă
- Examen neurologic, determinarea tipului de mers

**C.2.5.4. Investigațiile paraclinice (de rutină, orientative sau screening) în IDP [1-4,10,15,20,29]**

**Caseta 12. Obligatorii**

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

**Caseta 13. Recomandabile**

- Determinarea cantitativă a Ig din ser (IgG, IgA, IgM, IgE)
- Metoda *ELISA* pentru aprecierea infecției HIV
- Testarea funcției Ac „naturali” (izohemaglutinine A, B, Rh, hemaglutininele IgM, ASLO)
- Proteina totală și fracțiile (electroforeza proteinelor)
- Examen bacteriologic din focarele de infecție
- *Screening*-ul pentru deficitul de hormoni tiroidieni și hormon de creștere.
- Radiografia cutiei toracice, Spirometria
- Examen cardiologic (ecocardiogramă ECG)
- USG renal, pentru depistarea malformațiilor
- Examinarea organelor senzitive: testul auditiv și examenul ocular la diagnosticare. Examenul ortoptic și refracția la 3 ani și examenul oftalmic așa cum este indicat clinic.
- Sistemul musculoscheletal: diagnosticul scoliozei între 10 și 12 ani,
- Sistemul locomotor

**C.2.5.5. Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) ale imunității [1-4,10,15,20,29]**

**Caseta 14. Evaluarea imunității umorale**

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

**Caseta 15. Testele de hipersensibilitate tardivă** constau în injectarea intradermică a anumitor antigene (*Candida*, *Tetanus toxoid*, *PPD*, *DNCB*) unui pacient sensibilizat anterior; un rezultat negativ ar putea ridica suspiciunea unui răspuns imun deficitar al T-lf. [1-4,10,15,20].

**Caseta 16. Evaluarea imunității celulare [1-4,10,15,20,29].**

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

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



memorie (CD27+).

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

**Caseta 17. Teste de citotoxicitate** [1-4,10,15,20,29].

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 $\gamma$  și TNF- $\alpha$ ) care au capacitatea de a inhiba proliferarea agenților patogeni intracelulari

**Caseta 18. Test de proliferare** [1-4,10,15,20,29] - 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 (G0, G1, S, G2, M) se determină prin IFCF.

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

Cuantificarea acestui test se face prin:

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

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

**Caseta 19. Imunitatea nonspecifică - fagocitoză** [1-4,10,15,20,29].

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

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

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

**Caseta 20. Evaluarea sistemului complement** [10,18,] (alcătuit din proteine și glicoproteine plasmatică – 10% din proteinele serului uman): se cunosc 9 proteine, majoritatea beta-globuline (de la C1 pînă la C9) cu rol reglator ale **căii clasice** de activare a complementului.

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

**A treia cale de activare** a complementului (*MBL pathway*) a fost recent descoperită. *MBL* este o proteină plasmatică de fază acută, sintetizată de ficat, din familia collectinelor, fiind singura aptă să activeze complementul.

Agenții patogeni capabili de a se lega de MBL sînt Salmonella, Neisseria, Candida albicans. Concentrația scăzută a MBL se asociază cu deficite de opsonizare ce se pot manifesta clinic prin diaree severă, hepatită cronică de tip B, infecția HIV și boli autoimune.

**Caseta 21. Alte teste** [10,29]

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

**Caseta 22. Tehnici analitice și de cercetare. Tehnici de citogenetică și biologie moleculară** [1-4,10,15,20,26].

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.

Investigarea genetică a familiei pentru depistarea purtătorilor mutațiilor

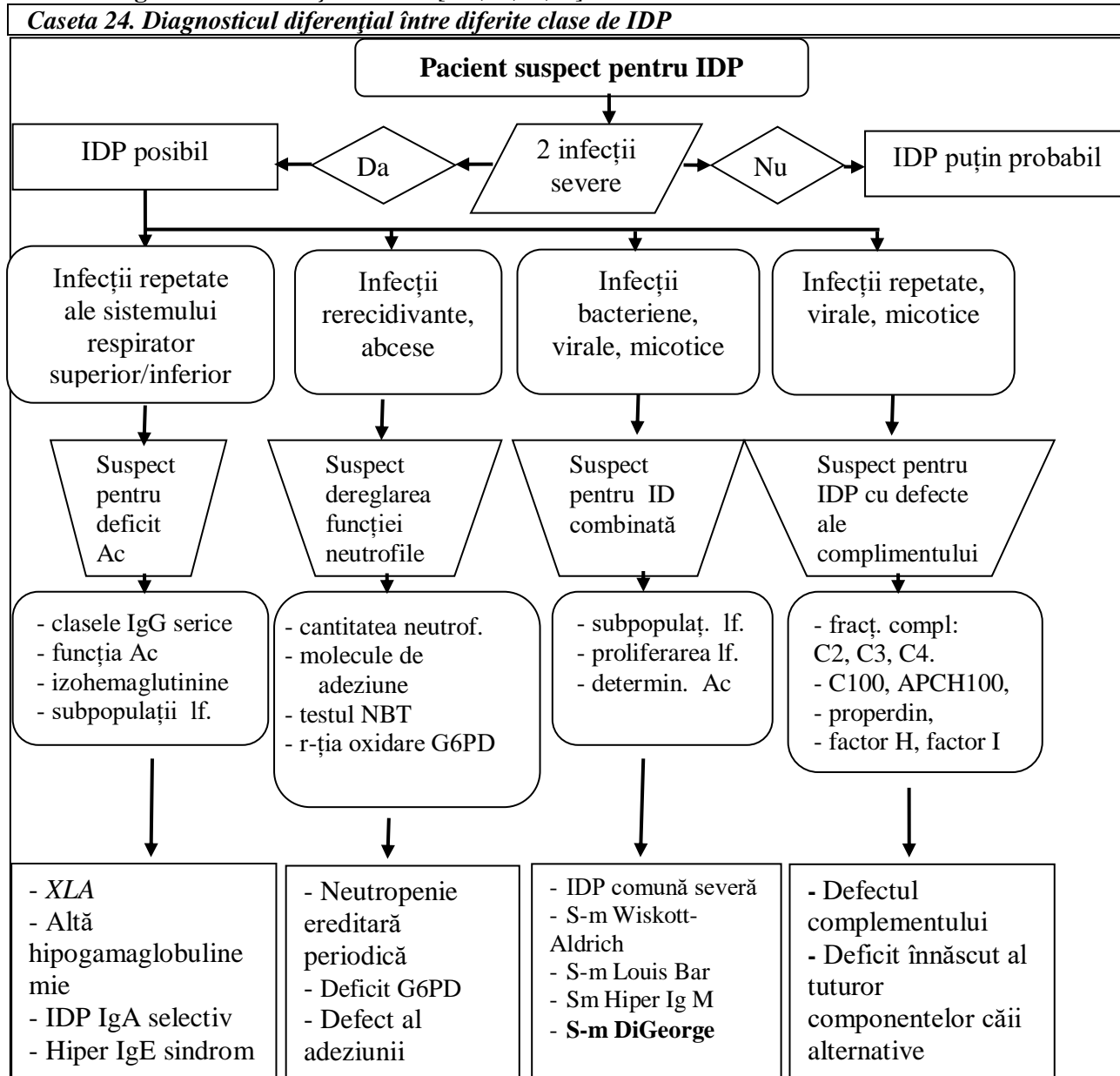
**Caseta 23. Consult multidisciplinar** [10,29]

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

**Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [31]**

1. DGS ar trebui investigat la pacienți cu hipoplazie timică, defecte structurale cardiovasculare, defectele craniofaciale și hipoparatiroidism. (C)
2. Reevaluarea periodică imunologică este recomandată pentru pacienții cu DGS. (C)
3. Imagistica și funcția pulmonară trebuie monitorizate în mod regulat la pacienții cu antecedente sau care prezintă risc de pneumonie recurentă și/sau alte afecțiuni pulmonare cronice. (C)
4. (scanarea prin HRCT a toracelui este cel mai sensibil test screening pentru a stabili boala pulmonară de bază. Dacă nu a fost efectuată niciodată sau dacă a fost efectuată ultima dată în trecutul relativ îndepărtat, trebuie efectuată la momentul diagnosticării cu IDP. Scanările prin CT toracic ar trebui repetate în funcție de situația clinică a pacientului.)
5. Educația pacienților și familiilor cu IDP este recomandată pentru obținerea rezultatelor optime. (F)
6. Pacienților cu IDP suspecți sau diagnosticați li se recomandă evaluarea și evidența de către un imunolog clinic cu experiență în aceste afecțiuni. (F)
7. O abordare multidisciplinară a managementului trebuie luată în considerare la pacienții cu IDP. (F)
8. Pacienții suspecți de a avea DGS ar trebui evaluați molecular-genetic pentru determinarea deleției cromozomului 22q11.2 sau 10p14-13 prin utilizarea hibridării fluorescente in situ sau microarray ADN genomic. (C)

**C.2.5.6. Diagnosticul diferențial în IDP [1-4,10,15,20]:**



**Caseta 25. Diagnosticul diferențial al IDP Sindromul DiGeorge [1-4,10,15,20]:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunodeficiența severă combinată</li> <li>• sindrom Alagille</li> <li>• VACTER sau VACTERAL (anomalii vertebrale, atrezie anală, defecte cardiace, fistulă traheo-esofageană, anomalii ale membrilor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom Smith-Lemli-Opitz</li> <li>• Expunere prenatală la izotretinoizi</li> <li>• Embriopatie diabetică</li> </ul>
---	---

**C.2.5.7. Criteriile de spitalizare [15,29]**

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

- Semne generale de pericol
- Complicații toxice (encefalopatie toxico-infecțioasă, sindrom convulsiv, insuficiență respiratorie și cardiovasculară, hepatită toxică, nefrită toxică, ileus paralytic), malnutriție severă, semne de deshidratare
- Diagnosticul inițial în prezența simptomelor caracteristice IDP
- Tratament de substituție / în imunoglobuline, în absența acestora
- Exacerbare recurentă a bolilor inflamatorii ale sistemului respirator, piele, ale tractului respirator superior

- Răspuns neadecvat la tratament aplicat în condiții de ambulator sau agravarea stării generale pe fond de tratament
- Complicații autoimune, imunopatologice sau dezvoltarea cancerului în IDP.
- Familiile social-vulnerabile sau familiile necompliante

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

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

#### **C.2.5.8. Tratamentul [1-4,10,15,20,21,].**

#### **Caseta 28. Principiile managementului terapeutic în IDP Sindromul DiGeorge**

- Pentru un bun rezultat în cazul pacienților cu IDP Sindromul DiGeorge e nevoie de o echipă multidisciplinară, diagnosticul cât mai precoce crescând rata de supraviețuire și micșorând frecvența complicațiilor.
  - Sugarii și copiii mici au frecvent dificultăți de alimentare, refluxul gastro-esofagian (din cauza reflexelor slabe) fiind una din cele mai mari probleme. Soluția fiind tratamentul simptomatic prin preparate anti-reflux, sondă nazo-gastrică sau gastrostomie în cazurile grave.
  - Hipocalcemia, o altă problemă frecventă preponderent în perioada neonatală, se rezolvă prin utilizarea analogilor orali de vitamina D și calciu. [21]
  - Pentru tratamentul imunodeficienței se recomandă transplantul de celule stem sau transplantul de timus. [23]
  - Malformațiile cardiace, nefro-urinare, ale palatului se tratează în funcție de diagnostic, împreună cu medici specializați.
  - În cazul pacienților cu titru insuficient de Ac anti difterie și tetanus și în cazul celor cu infecții sinopulmonare recurente se indică administrarea de IGIV
  - Preparare recomandate și cure de terapie imunomodulatoare în prezența semnelor și simptomelor clinice: bolilor infecțioase, autoimune și alergice după ghidurile corespunzătoare.
  - Tratamentul de substituție se realizează cu imunoglobulină umană normală pentru administrare intravenoasă (IgG i/v) (cu conținut de IgG de cel puțin 95%)
  - terapie de substituție se efectuează pe toată durata vieții (administrare intravenoasă sau subcutanată a imunoglobulinelor). Introducerea intravenoasă a imunoglobulinei "G" trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Imunoglobulinele subcutanate se administrează săptămânal, ca o alternativă la administrarea intravenoasă
  - terapia de substituție la pacientul depistat primar (sau cu terapie neadecvată), sau după episoade severe de infecții, trebuie folosită în **regim de saturație**.
  - trecerea la regim de imunoterapie profilactică de susținere, doar la nivelul IgG mai mare de 4-6 g/l și la inhibiția activității procesului infecțios
  - terapia precoce cu imunoglobuline i/v previne infecțiile cronice, micșorează incidența infecțiilor acute și complicațiilor autoimune.
- tratamentul complicațiilor infecțioase - conform protocoalelor de tratament ale nosologilor corespunzătoare. Tratamentul antibacterian profilactic se utilizează atunci când răspunsul insuficient la terapia optimă de substituție cu imunoglobuline este insuficient
- Indicații IGIV:** titru insuficient de Ac anti difterie și tetanus; infecții sinopulmonare recurente, eșecul antibioticoprofilaxiei, reacții adverse/alergii la antibiotice
- tratamentul patologiei autoimune/oncologice, conform protocoalelor de tratament a nosologilor.

**Caseta 29. Schema imunoterapiei de substituție în IDP Sindromul DiGeorge [4,6,11,12,14,15,21].**

**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 durată de 4 săptămâni.

**Tabelul 2. Tratamentul substituitiv cu imunoglobulina umană intravenoasă [4,6,11,12,14,15,21].**

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
Immunoglobulinum Humanum		100 ml n1
		200 ml n1

**Caseta 29. Principii de tratament antiinfecțios: [14,15,20,28,31]**

Majoritatea pacienților se depistează târziu, când ei manifestă semne clinice ale infecției cronice sau recidivante și li se indică terapie antibacteriană profilactică cu sulfometoxazol-trimetoprimum ca monoterapie sau în asociere cu fluorchinolone sau claritromicinum. 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: [14,15,20,28,31]**

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
<b>Tratament antiinfecțios: [14,15,20,28]</b>		
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 (pînă la 2 ani) 200 mg x 2 ori/zi; ( după 2 ani) 200 mg x 3 ori/zi; adulți 200 mg x 4 ori/zi

**Regimuri pentru tratamentul antimicotic:**

Azoli – fluconazolium 6-12 mg/kg; voriconazolium\* 6-12 mg/kg, 14-30 zile

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

Micafunginum – 1-2 mg/kg, 7-30 zile

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

**Regimuri pentru tratamentul antiviral:**

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

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

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

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

**Caseta 31. Tratament sindromal [15,20]**

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

- **Tratamentul manifestărilor neurologice [15,20,31]**

- anticonvulsivante în convulsii
- preparate de calciu în hipocalciemii
- ergocalciferol
- antioxidanți (tocoferolul, acidum lipoicum)
- antidischinetice (amantadianum 5-7 mg/kg/zi; levodopa 4-10 mg/kg/zi, 8 săptămâni)
- corticosteroizi (betametasonum, dexametasonum)

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

**C.2.5.9. Sechele și complicații [6,10]**

**Caseta 32. Complicațiile în IDP Sindromul DiGeorge**

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

**C.2.5.10. Supravegherea în IDP [10,15]**

**Caseta 33. Supravegherea în IDP Sindromul DiGeorge**

**Cerințele de tratament:**

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

**C.2.5.11. Prognosticul IDP Sindromul DiGeorge [15, 16]**

**Caseta 34. Prognosticul la pacienții cu IDP Sindromul DiGeorge**

Prognosticul pentru Sindrom DiGeorge variază foarte mult, depinzând în mare măsură de malformațiile

sistemelor de organe.

Cauza principală a mortalității sunt malformațiile congenitale cardiace și imunodeficiența.

Mortalitatea este mai mare în copilărie din cauza severității acestor două condiții.

Sugarii cu aplazie timusului prezintă o imunodeficiență severă și decedază de obicei de sepsis, cauzat de infecții bacteriene sau fungice.

Într-un studiu european, 558 pacienți cu 22q11.2DS au fost evaluați utilizând un chestionar. [16] 8% dintre pacienți au decedat, mai mult de jumătate din decese survenite în prima lună de viață, iar majoritatea se întâmplă în decurs de 6 luni de la naștere. Dintre pacienții care au supraviețuit, 62% au avut doar probleme ușoare cognitive. Toate decesele, cu excepția unuia, au fost atribuite bolilor cardiace congenitale. Doar 11% dintre pacienți aveau vârsta mai mare de 18 ani. [15]

### **Managementul IDP în baza recomandărilor medicinei bazate pe dovezi [31]**

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

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

<b>D.1 Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secți de terapie, pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți</b>
<p><b>Personal:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. medic de familie</li> <li>2. asistenta medicului de familie</li> <li>3. laborant</li> </ol>	<p><b>Personal:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. medic de familie</li> <li>2. pediatru</li> <li>3. internist</li> <li>4. medic imagist</li> <li>5. medic funcționalist</li> <li>6. asistente medicale</li> </ol>	<p><b>Personal:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pneumolog, medic pediatru, internist</li> <li>2. medic imagist, laborant, funcționalist</li> <li>3. medici consultanți: neurolog, nefrolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog ftiziopneumolog, chirurg, fizioterapeut, kinetoterapeut</li> <li>4. asistente medicale</li> </ol>
<p><b>Aparate, utilaj</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. stetoscop</li> <li>2. tonometru pentru diferite vârste</li> <li>3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații</li> <li>4. electrocardiograf</li> </ol>	<p><b>Aparate, utilaj</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. stetoscop</li> <li>2. tonometru pentru diferite vârste</li> <li>3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații</li> <li>4. spirograf, ECgraf</li> <li>5. USgraf</li> <li>6. secția imagistică</li> <li>7. cabinet de fizioterapie</li> </ol>	<p><b>Aparate, utilaj</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. stetoscop, puls-oximetru</li> <li>2. tonometru pentru diferite vârste</li> <li>3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică</li> <li>4. secția imagistică, de recuperare</li> <li>5. secția de diagnostic funcțional (ECOgraf, electrocardiograf)</li> </ol>
<p><b>Medicamente:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. imunoglobuline pentru terapia de substituție</li> <li>2. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum)</li> <li>3. macrolide (azitromicinum, claritromicinum)</li> <li>4. cefalosporine (cefuroximum, cefiximum, cefprozilum)</li> <li>5. fluorchinolone (ciprofloxacinum)</li> <li>6. bronhodilatatoare (salbutamolul), expectorante (ambroxolum)</li> <li>7. antipiretice (ibuprofenum, paracetamolul)</li> <li>8. Vitamina D</li> <li>9. Preparate de calciu</li> </ol>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. imunoglobuline pentru terapia de substituție</li> <li>1. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum)</li> <li>2. macrolide (azitromicinum)</li> <li>3. cefalosporine (cefuroximum, cefiximum, cefprozilum)</li> <li>4. fluorchinolone (ciprofloxacinum)</li> <li>5. glicopeptide (vancomicinum)</li> <li>6. bronhodilatatoare (salbutamolul), expectorante (ambroxolum)</li> <li>7. antipiretice (ibuprofenum, paracetamolul).</li> <li>8. Vitamina D</li> <li>9. Preparate de calciu</li> </ol>	<p><b>Medicamente</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. imunoglobuline umane intra/venoase pentru terapia de substituție</li> <li>2. antibiotice beta-lactamice (amoxicilinum)</li> <li>3. macrolide (azitromicinum)</li> <li>4. cefalosporine (cefuroximum, ceftriaxonum, ceftazidimum, cefprozilum, cefiximum)</li> <li>5. fluorchinolone (ciprofloxacinum)</li> <li>6. glicopeptide (vancomicinum)</li> <li>7. bronhodilatatoare (salbutamolul), expectorante (ambroxolum)</li> <li>8. antipiretice (ibuprofenum, paracetamolul)</li> <li>9. oxigenoterapie</li> </ol>



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

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.		Ponderea pacienților cu diagnosticul de IDP Sindrom DiGeorge , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național IDP Sindrom DiGeorge în (%)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindrom DiGeorge , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor PCN IDP Sindrom DiGeorge în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindrom DiGeorge, bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv IDP Sindrom DiGeorge la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu IDP Sindrom DiGeorge , 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 PCN IDP Sindrom DiGeorge pe parcursul a 6 luni în (%)	Numărul pacienților cu IDP Sindrom DiGeorge, 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 PCN IDP Sindrom DiGeorge în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de IDP Sindrom DiGeorge tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile IDP Sindrom DiGeorge la pacienți	4.1. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindrom DiGeorge în (%)	Numărul de pacienți decedați prin IDP Sindrom DiGeorge în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de al IDP Sindrom DiGeorge de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proporția pacienților decedați prin al IDP Sindrom DiGeorge la domiciliu în (%)	Numărul de pacienți decedați prin al IDP Sindrom DiGeorge la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți decedați prin al IDP Sindrom DiGeorge în ultimele 12 luni x 100

## ANEXE

### Anexa 1. Indicii imunologici regionali (Republica Moldova) la copii conform vârstei [10,15,20,29]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indicii (unitatea de măsură)		3-12 мес.	1-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
TTBL cu PHA	(%)	64,9±0,86	70,2±0,76	74,3±0,73	78,5±0,76
ID	(u/c)	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01
TTBL cu tuberculina	(%)	4,2±0,21	4,6±0,80	4,4±0,13	3,9±0,17
ID	(u/c)	1,0±0,05	1,0±0,05	1,0±0,02	1,0±0,04
TTBL cu 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) [15]

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

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

### Site-uri de interes

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

*Sinonime:* Sindromul DiGeorge, hipoplazia timusului și paratiroidelor, sindromul velo-cardio-facial, sindromul Shprintzen

### Introducere

În 1965, DiGeorge a descris un pacient cu hipoparatiroidism și deficiență imună celulară secundară hipoplaziei timice. În 1978, Shprintzen a raportat un grup de copii cu defecte ale palatului sau velocefaringian, defecte cardiace și un nas proeminent (sindrom velo-cardio-facial). Ulterior, sa stabilit că persoanele cu sindrom velo-cardio-facial și majoritatea celor cu afecțiune descrisă de DiGeorge au o deleție a cromozomului 22q11.2. Se înțelege acum că ambele tulburări reprezintă manifestări diferite ale aceluiași defect genetic.

### Genetică și consiliere genetică

Deleția 22q11.2 este o deleție de 1,5 până la 3 megabase pe brațul lung (q) al cromozomului 22. Deleția conține TBX1, gena principală candidată, și alte gene care controlează dezvoltarea. Moștenirea este dominant autosomală, dar majoritatea cazurilor au o deleție de novo 22q. Mai puțin de 10% dintre pacienți prezintă transmisia familială a deleției 22q11.2. Un părinte neafectat poate fi purtător de deleție, cu un risc de recurență de 1% la sarcini ulterioare.

Deoarece subiecții cu deleție 22q11.2 au un risc de transmitere de 50%, trebuie să li se ofere consiliere genetică și să efectueze FISH pentru detectarea prenatală (la 10-12 săptămâni de gestație) prin prelevarea de probe de villus corionic.

### Epidemiologie

Apare la aproximativ 1 din 4.000 de nașteri.

### Prezentare

Spectrul fenotipic este foarte variabil, cu mai mult de 190 de caracteristici raportate, incluzând malformații cardiace congenitale, insuficiența velofaringiană, tulburările imune, dificultățile de hrănire și hipocalcemia secundară hipoparatiroidismului.

Constatări clinice posibile, cu frecvența acestora, sunt cel mai bine rezumate în tabel, pe baza datelor preluate din analiza lui Kobrynski și colab., Publicată în Lancet.

### Constatări clinice la pacienții cu sindrom de eliminare 22Q11.2

Anomalii cardiace 49-83%	Anomalii oftalmologice 7-70%	Intervalul de vorbire 79-84%
Hipocalcemie 17-60%	Anomalii neurologice 8%	Deficitul de dezvoltare în copilărie 75%
Deficit de hormon de creștere 4%	Anomaliile coloanei vertebrale 40-50%	Probleme comportamentale sau psihiatrice 9-50%
Anomalii palatale 69-100%	Anomalii ale membrilor inferioare 15%	
Anomalii renale 36-37%		

**Investigațiile pentru diagnostic:**

- Hemoleucograma, incluzând numărul leucocite differentiate în numere absolute,
- fenotiparea limfocitelor, imunoglobulinele G, A și M.
- Testarea proliferării limfocitelor dacă este disponibilă și numărul de celule T este scăzut;
- Anticorpi post-imunizare tetanos sau anticorpii post -imunizare Hib, Calciu seric, funcția tiroidiană.
- Examen cardiologic (ecocardiogramă și electrocardiogramă).
- Investigarea genetică a familiei pentru depistarea purtătorilor de deleție 22q11.2
- USG renal, pentru depistarea malformațiilor.

**La necesitate se mai indică de către specialist o serie de investigații speciale**

**Tratament:**

Pentru un bun rezultat în cazul pacienților cu DGS e nevoie de o echipa multidisciplinară, diagnosticul cât mai precoce crescând rata de supraviețuire și micșorând frecvența complicațiilor.

Sugarii și copiii mici au frecvent dificultăți de alimentare, refluxul gastro-esofagian (din cauza reflexelor slabe) fiind una din cele mai mari probleme. Soluția fiind tratamentul simptomatic prin preparate anti-reflux, sondă nazo-gastrică sau gastrostomie în cazurile grave.

Hipocalcemia, o altă problemă frecventă preponderent în perioada neonatală, se rezolvă prin utilizarea analogilor orali de vitamina D și calciu.

Pentru tratamentul imunodeficienței se recomandă transplantul de celule stem sau transplantul de timus.

Malformațiile cardiace, nefro-urinare, ale palatului se tratează în funcție de diagnostic, împreună cu medici specializați.

În cazul pacienților cu titru insuficient de Ac anti difterie și tetanus și în cazul celor cu infecții sinopulmonare recurente se indică administrarea de IGIV

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFIE

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. DiGeorge Syndrome Overview. [www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/digeorge-syndrome.aspx](http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/digeorge-syndrome.aspx)
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. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011
5. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1-7.
6. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:48–54.
7. Buckley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004;5:225-233.
8. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008; 14:35–42
9. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition April, 2015
10. Cerempei L, Petru Stratulat, Sergiu Ghinda. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice. Chișinău, 2013, p. 86
11. Erawati V Bawle, DiGeorge Syndrome, Medscape, Updated: Aug 09, 2017
12. Frončková E, Kloperk A, Svaton M, Novačková M, et al. (2014) The TREC/KREC Assay for the Diagnosis and Monitoring of Patients with DiGeorge Syndrome. *PLoS ONE* 9(12)
13. Gao S, Moreno M, Eliason S, et al. TBX1 protein interactions and microRNA-96-5p regulation controls cell proliferation during craniofacial and dental development: implications for 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015;24(8):2330–2348.
14. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012, 167(3):479-91
15. 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
16. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3307–3309
17. <http://amed.md/ro/clasificator>



18. <http://www.omim.org> - Online Mendelian Inheritance in Man, updated 13 November 2014
19. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
20. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Documents/Registry-WP-Newsletter-April-2017>
21. 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.
22. Markert, M.L., Devlin, B.H., and McCarthy, E.A. Thymus transplantation. *Clin Immunol.* 2010; 135: 236–246
23. Marom T, Roth Y, Goldfarb A, Cinamon U. Head and neck manifestations of 22q11.2 deletion syndromes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;
24. McDonald-McGinn DM, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet. Med.* 2001; 3:23–29
25. McGhee, S.A., Lloret, M.G., and Stiehm, E.R. Immunologic reconstitution in 22q deletion (DiGeorge) syndrome. *Immunol Res.* 2009; 45: 37–45
26. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007
27. Rosa RF, Rosa RC, Dos Santos PP, Zen PR, Paskulin GA. Hematological abnormalities and 22q11.2 deletion syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011
28. 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
29. Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.. Esențialul în imunologia copilului, Chisinau, 2009, 400p
30. Sinitina L., Fuior I., Contribuții în morfogeneza unor imunodeficiențe congenitale. *Buletin de perinatologie,* 2006, vol 1, p. 40-45
31. Francisco A. Bonilla, et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *J Allergy clin. Immune.* 2015. V.136, nr. 5, 136:1186-205