

**INFECȚIILE SISTEMULUI BRONHOPULMONAR LA COPII CU
IMUNODEFICIENȚE PRIMARE
INFECTIONS OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN CHILDREN
WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

Cristina Tomacinschii, Svetlana Șciuca,

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu ”

IMSP Institutul Mamei și Copilului Chișinău

Primary immunodeficiencies (PIDs) are genetic diseases of the immune system, with quantitative and/or qualitative defects of one or more of its components, being affected: the development, function, and/or morphology of the immune system. Respiratory manifestations in IDP are represented by a varied spectrum, representing the most frequent cause of morbidity (63-88%), but also of mortality (30-65%). Timely diagnosis and appropriate therapy can improve or at least slow down the progression of these complications

Aim: Considering the increased frequency of infections among patients with primary immunodeficiencies, it was proposed to evaluate respiratory infections and pathogens involved in pediatric primary immunodeficiencies.

Methods: 14 children with primary immunodeficiencies (42.8% with primary immunodeficiencies due to antibody deficiency and 57.2% with combined primary immunodeficiencies) were included in the study. The diagnosis of PID was confirmed by the evaluation of serum IgA, IgM, IgG by the ELISA method in the immunology laboratory of IMC Chisinau, the determination of lymphocytes and lymphocyte subpopulations by lymphocyte immunophenotyping, genetic research. The frequency of infections was determined by analysis of laboratory charts, and oropharyngeal smear

and sputum bacteriology and subsequent culture were performed to identify the pathogens involved.

Results: In the studied group, pneumonia was present in 49.2% of patients with combined immunodeficiency, in the case of patients with humoral link damage, pneumonia was more common among those with variable common immunodeficiency (84%), hyperIgM (81%) and disease Bruton (62%). In their etiology, following the culture of sputum and oropharyngeal secretions, the following were determined: St. Aureus 38.4% (95%CI 13.8-68.4%); Str beta haemolytic 46.1% (95% CI 19.2-74.8%); Cl. Pneumoniae 30.7% (95%CI 9-61.4%); Str. Pyogenes 53.8% (95%CI 25.1-80.7%); Candida white. 38.4% (95%CI 13.8-68.4%); P. aeruginosa 15.3% (95%CI 1.9-45.4%); H. Influenzae 30.7% (95%CI 9-61.4%); Moraxella cath. 23.8% (95%CI 5-53.8%); P. jirovecii 7.6% (95%CI 0.1-36%);

Respiratory infections in immunodeficient patients are usually severe, persistent, caused by unusual, atypical, or opportunistic microorganisms, and recurrent compared to infections in non-IPD patients.

Conclusion: Primary immunodeficiencies are predominantly rare diseases with clinical and immunological polymorphism. Severe IDPs in children evolve with pulmonary infections with polyresistant and opportunistic germs, which determine major risks of unfavorable developments. Early diagnosis, preventive measures, and immunoglobulin replacement treatments reduce the risks of acquiring infections with polyresistant germs and improve the prognosis and quality of life of patients.

Introducere

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt boli ereditare ale sistemului imun, cu afectarea cantitativă și/sau calitativă a unui sau mai multor componente ale acestuia, fiind

afectată: dezvoltarea, funcția și/sau morfologia sistemului imunitar [1]. Sistemul imun include un amalgam de componente care pot fi sistematizate sistem imun specific (limfocite, anticorpi) și sistemul imun nespecific (bariere, secreții, neutrofile, macrofagi, limfocite natural kiler (NK) și cascada complementului).

Echilibrul între componentele sistemului imun și funcția acestora asigură o activitate optimă a organismului, dar în situațiile de limită, de tip hiperergie pot rezulta boli autoimune sau reacții alergice, iar în cazurile unei activități subnormale a sistemului imun îți fac cu ușurință loc infecțiile și malignitățile.

Prezentarea clinică și complicațiile depind de tipul defectelor și există o mare variabilitate în relația dintre genotip și fenotip. De asemenea, este prezentată o variație a prezentării clinice la diferite categorii de vârstă [4].

În contextul imunodeficiențelor, în funcție de ramura afectată se pot implica anumiți agenți patogeni preponderent. În afectarea B-celulară predomină infecțiile bacteriene și cele cu protozoare, în cazul defectelor T celulare, pacienții sunt preponderent predispuși la infecții virale, afectarea fagocitelor conduce la infecții bacteriene și infecții fungice[1-3].

Prezența infecțiilor este specifică preponderent copilăriei mici, ceea ce pune în dificultate medicul în a diferenția o posibilă imunodeficiență, dar societățile internaționale au consolidat o serie de semne sugestive pentru o posibilă imunodeficiență. Astfel, nu sunt specifice oricare infecții, dar frecvente, persistente, severe, implicarea oportuniștilor, invazive de tipul meningitelor, osteomielitei, septicemie, profunde (abces de organ), care ar necesita antibioticoterapie intravenoasă. De comun cu infecțiile acești pacienți ar putea prezenta falimentul creșterii, persistența candidozei bucale după vârsta de 1 an, reacții infecțioase postvaccinale cu tulpini vii atenuate. În cazul examinărilor clinico-paraclinice absența timusului la radiografie și absența sau hipoplazia organelor limfoide tot poate fi un posibil semn de imunodeficiență [1-5].

Plămânul este un organ cu o suprafață enormă combinată cu o structură delicată care întâlnește o cantitate mare și o varietate de agenți patogeni capabili să provoace infecții. Imunoglobulinele joacă un rol major în protecția plămânului împotriva infecțiilor, cu roluri specifice pentru diferite izotipuri. Diferite izotipuri de imunoglobuline sunt dominante în diferite porțiuni ale căilor respiratorii: suprafața respiratorie din căile aeriene superioare și inferioare este acoperită predominant cu IgA secretoare (sIgA) și IgM, în timp ce în spațiul alveolar, IgG este izotipul dominant. sIgA previne aderența bacteriană sau neutralizează toxinele fără a provoca un răspuns inflamator, spre deosebire de IgG și IgA monomerică. IgM activează sistemul complement, ceea ce îmbunătățește opsonizarea agenților patogeni. Datorită structurii sale multimerice, IgM este foarte eficientă pentru aglutinarea, în special a virusurilor. IgG alveolare provin din circulația sistemică prin difuzie pasivă și previn eficient infecțiile bacteriene precum pneumonia.

Toate aceste caracteristici explică de ce infecțiile respiratorii reprezintă, frecvent, primul semn de alarmă (65-80%) în cazul imunodeficiențelor primare. Manifestările respiratorii în IDP sunt reprezentate printr-un spectru variat, ele reprezentând cea mai frecventă cauză de morbiditate (63-88%), dar și de mortalitate (30-65%). Diagnosticarea în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau cel puțin încetini progresia acestor complicații [2,3].

Din considerentul frecvenței crescute a infecțiilor în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare a fost propusă evaluarea infecțiilor sistemului respirator și agenților patogeni implicați în imunodeficiențele primare la copii.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 14 copii cu imunodeficiențe primare (42,8% cu imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpi și 57,2% cu imunodeficiențe primare combinate). Diagnosticul de IDP a fost confirmat prin evaluarea IgA, IgM, IgG serice prin metoda ELISA în cadrul laboratorului de imunologie a IMC Chișinău, determinarea

limfocitelor și subpopulațiilor limfocitare prin imunofenotipare limfocitară, cercetări genetice. Frecvența infecțiilor a fost determinată prin analiza cartelelor de laborator, iar pentru identificarea agenților patogeni implicați a fost efectuat frotiu orofaringian și bacteriologia sputei și cultură ulterioară.

Rezultate și discuții

Infecțiile tractului respirator inferior sunt considerate clinic mai importante și mai specifice, facilitând astfel determinarea patogenezei și a prognosticului. Conform semnelor de alarmă propuse de Jeffrey Model, 2 sau mai multe pneumonii ar fi un posibil indicator al imunodeficiențelor primare. Pe lângă asta, determinarea agentului patogen implicat ar putea sugera care este veriga sistemului imun afectată. Pentru IDP umorale sunt specifice infecțiile cu floră extracelulară ca: Pneumococ, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia trachomatis, Bordetella pertussis, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Mycobacterii non-TB, adenovirus, enterovirus, iar pentru IDP combinate este specifică fora intracelulară și oportunistă, inclusiv virusuri (Pneumocystis jiroveci, Pseudomonas aeruginosa, BCG, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Cryptosporidium parvum, RSV, adenovirus, CMV, Pneumococ, Haemophilus influenza).

În cadrul lotului cercetat pneumonii au prezentat 49,2% din pacienții cu imunodeficiențe de tip combinat, în cazul pacienților cu afectarea verigii umorale pneumoniile au fost mai frecvente în rândul celor cu imunodeficiență comună variabilă (84%), hiperIgM (81%) și boală Bruton (62%). În etiologia acestora, în urma efectuării culturii din spută și secret orafaringian au fost determinate: St. Aureus 38,4% (95%CI 13,8-68,4%); Str beta haemolytic 46,1% (95%CI 19,2-74,8%); Kl. Pneumoniae 30,7% (95%CI 9-61,4%); Str. Pyogenes 53,8% (95%CI 25,1-80,7%); Candida alb. 38,4% (95%CI 13,8-68,4%); P. aeruginosa 15,3% (95%CI 1,9-45,4%); H. Influenzae 30,7% (95%CI 9-61,4%); Moraxela cath. 23,8% (95%CI 5-53,8%); P. jirovecii 7,6% (95%CI 0,1-36%);

Infecțiile respiratorii la pacienții cu imunodeficiențe sunt de obicei severe, persistente, cauzate de microorganisme neobișnuite, atipice sau oportuniste și recurente în comparație cu infecțiile la pacienții non-IPD. Conform multor studii, istoricul clinic este cel mai important aspect al suspectării unui diagnostic de imunodeficiență umorală primară. Prin urmare, pacienții de orice vârstă cu infecții recurente ale căilor respiratorii superioare sau inferioare, în care frecvența, severitatea, evoluția agentului patogen izolat este neobișnuită sau în afara contextului (de exemplu, la pacienții nefumători), ar trebui investigați pentru o posibilă imunodeficiență umorală sau de alt tip [6].

Din cauza infecțiilor respiratorii frecvente, recurente în cazul unor copii s-au format atelectazii (2 copii cu IDP umorale 33,3%:95%CI,0,42-64,12 și 16,7% IDP tip combinat), empiem (IDP umorale 33,3% și 1 copil cu IDP tip combinat) și distrucție pulmonară (1 copil cu IDP-XLA și 1 copil cu IDP combinată).

Pacienții cu imunodeficiențe combinate ale celulelor T și B au predispoziție la infecții cauzate de agenți patogeni intracelulari. Tractul respirator este cel mai frecvent loc de infecții și cele mai frecvent microorganisme implicate sunt P.jirovecii, citomegalovirusul, adenovirusul, parainfluenzavirusul de tip 3 și virusul sincitial respirator. Un alt marker posibil este RSV cronică sau bronșiolita persistentă. Infecțiile sunt severe, prelungite și complicate. Pneumonia fungică cauzată de Candida, Cryptococcus și Histoplasma poate fi găsită.

Aceste caracteristici au fost înregistrate și în rândul pacienților cu IDP combinat, sindrom Louis Bar care au prezentat septicemie pulmonare cu germeni oportuniști, MRSA, Ps.aeruginosa forma mucoidă, infecții fungice. Unul din pacienți a decedat în urma unei infecții severe, fulminante cu virusul herpes varicelo-zosterian

Infecția cu microorganisme oportuniste este specifică pacienților cu defect al limfocitelor T, cum se întâmplă în cazul IDP combinate. În cazul copiilor cercetați, unul din pacienții cu sindrom Wiskott Aldrich pe lângă sindromul hemoragic (manifestări hemoragice cutanate, purpură cutanată), sindromul cutanat (eczema) a prezentat o

pneumonie severă, imagistic caracterizată prin Infiltrație pronunțată neomogenă a țesutului pulmonar, cu afectarea subtotală a plămânilor, desenul pulmonar slab diferențiat. Examenul bacteriologic din rinofaringe determină concentrații patogene a florei gram pozitivă: Stafilococcus aureus, Streptococcus β - haemolyticus, a florei gram negativă: Klebsiella pneumonia și micotică Candida albicans. Luând în considerație, rezistența la diverse remedii antiinfecțioase copilul este supus la cure combinate de terapie antibacteriană: ceftazidim, cefaperazon, metronidazol, combinat cu imunoglobulină umană autohtonă și antimicotice, dar cu o ameliorare ne semnificativă. Examenul microscopic al secrețiilor faringiene a depistat infecția cu Pneumocistis carini (jiroveci), iar administrarea tratamentului cu Biseptol (cotrimoxazol) a determinat o evoluție favorabilă a repercusiunilor infecțioase în vârsta de sugar.

Infecțiile respiratorii reprezintă o problemă frecventă a copilărie. Trebuie să se facă distincție între copilul cu susceptibilitate normală la infecții, morbiditate crescută tranzitorie fără complicații și consecințe (așa-numita morbiditate respiratorie fiziologică) și subiecții cu morbiditate respiratorie crescută, severă, complicată, care evocă posibilul defect imunitar [7,8]. Complicațiile infecțioase respiratorii prezintă un spectru tipic de agenți patogeni etiologici în funcție de defectul imun, ceea ce poate ajuta la algoritmul de diagnostic pentru un anumit tip de IDP.

Concluzie

Imunodeficiențele primare sunt preponderent maladii rare cu polimorfism clinic și imunologic. IDP severe la copii evoluează cu infecții pulmonare cu germeni polirezistenți și oportuniști, care determină riscuri majore de evoluții nefavorabile. Diagnosticul precoce, măsurile de prevenție, tratamentele de substituție cu imunoglobuline reduc riscurile de achiziționare a infecțiilor cu germeni polirezistenți și ameliorează prognosticul și calitatea vieții pacienților. Tratamentul infecțiilor este complex, necesitând utilizarea pe termen lung a medicamentelor și adesea a celor cu spectru larg. Trebuie depus un efort mai mare pentru identificarea exactă a agenților

patogeni, inclusiv cultura țesuturilor afectate și tehnici moleculare de identificare a agentului patogen pentru un tratament țintit.

Bibliografie

1. Membrila-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. [Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency]. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.
2. Yazdani R, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders, J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(4):213-224.
3. Nonas S. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:753-66.
4. Jesenak, Milos, et al. "Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children." *Frontiers in pediatrics* 2 (2014): 77.
5. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2012) 12:588–94. doi:10.1097/ACI.0b013e3283591534
6. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410–23.
7. Jesenak, Milos, et al. "Recurrent respiratory infections in children—definition, diagnostic approach, treatment and prevention." *Bronchitis*. IntechOpen, 2011.
8. Jesenak, Milos, et al. "Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections." *International Immunopharmacology* 15.2 (2013): 395-399.
9. Aguilar, Claire, et al. "Prevention of infections during primary immunodeficiency." *Clinical infectious diseases* 59.10 (2014): 1462-1470.

10. McCusker, Christine, Julia Upton, and Richard Warrington. "Primary immunodeficiency." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14.2 (2018): 1-12.
11. IUIS PID CLASSIFICATION COMMITTEE CHAPEL H helen. chapel@ndm.ox.ac.uk GEHA R Professor of Pediatrics ROSEN F. "Primary immunodeficiency diseases: an update." *Clinical & Experimental Immunology* 132.1 (2003): 9-15.
12. Schmidt R.E., Grimbacher B., Witte T., Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (2017) 7–18
13. Soler-Palacín P., et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory research*, 2018, 19.1: 219.
14. Wood P., et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systemic review. *Clin Exp Immunol* (2007) 149:410
15. Yazdani R., et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2017, 27.4: 213-224.