

Imunodeficiențele primare la copii: etape de diagnostic

*L. Cerempei, S. Ghinda, V. Cobiteva, L. Grițco, N. Romanova, A. Enachi

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369724507. E-mail: lcerempei@rambler.ru

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Children primary immunodeficiency: diagnostic steps

Primary immunodeficiency (PID) is a genetically heterogeneous group of diseases that cause serious damage to one or more components of the immune system. The diagnosis is established on the bases of clinical signs of alarm for PID (OMS), on biological, immunological, genetic exploration and instrumental genetic tests. Doctors' and patients' vigilance (attention) in the world is very low and most patients with recurrent infections remain undiagnosed or hipodiagnosed. Prevalence of primary immunodeficiency is much higher than expected. Early diagnosis and appropriate therapy for PID help to achieve stable general condition of patients in most cases of PID.

Key words: primary immunodeficiency, immunogramma, genetic testing, immunoassay, children.

Первичные иммунодефициты у детей: этапы диагностики

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют гетерогенную группу генетически детерминированных заболеваний, которые включают нарушения в одном или нескольких компонентах иммунной системы. Диагноз устанавливается на основании тревожных клинических признаков ПИД (ВОЗ), биологических, иммунологических, генетических исследований и инструментальных тестов. Настороженность врачей и пациентов к ПИД во всем мире очень низка и большая часть пациентов с тяжелыми рецидивирующими инфекциями остаются недиагностированными или гиподиагностированными. Распространенность первичных иммунодефицитов гораздо выше, чем ожидалось. Ранняя диагностика и своевременное лечение ПИД способствуют стабилизации общего состояния больных в большинстве случаев.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, иммунограмма, генетическое тестирование, иммуноферментный анализ, дети.

Introducere

Imunologia este o știință tânără, istoricul căreia își ia începutul din 1792, când Edvard Jenner a descoperit vaccinul contra variolei. În sec. XIX Robert Koch a confirmat rolul microorganismelor în evoluția bolilor infecțioase. În 1880, Louis Pasteur a elaborat vaccinul contra rabiei și holerei la pui. În 1890, Emil fon Bering și Sibazaburo Ketasato au determinat în serul subiectelor vaccinate anticorpi, care acționează specific la agenții patogeni (imunitatea adaptivă). Iliia Mecinicov a descoperit imunitatea naturală – fagocitoza [1, 3].

În 1952 a fost descrisă boala Bruton (Agaloglobulinemia X-lincată) și numai în 1993 s-a identificat gena, mutația căreia contribuie la evoluția AXL. Infecțiile bacteriene virale și cele micotice reprezintă manifestări tipice ale IDP. Aplicarea antibioticelor și imunoglobulinelor la copiii cu IDP, la începutul anilor 50, a contribuit la supraviețuirea lor [4].

Următoarea etapă de perfecționare a terapiei IDP la copii constă în descoperirea complexului major de histocompatibilitate (Major Histocompatibility Complex) în anul 1968, fapt care a contribuit la elaborarea metodei radicale de corecție a formelor cele mai grave ale bolii – transplantare de măduvă osoasă [6, 11].

În anul 1999, experții ESID (European Society for Immunodeficiency Diseases) și PACID (Pan-American Group for Immunodeficiency) au sistematizat cunoștințele și experiența clinicienilor cu referire la cele mai comune IDP și au elaborat Protocoale de diagnostic [2, 3, 6].

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen al maladiilor grave genetic determinate, care afectează unul sau mai multe dintre componentele sistemului imun. Majoritatea din IDP debutează în copilărie, cu susceptibilitate crescută

față de infecții. Unele forme de IDP se asociază cu morbiditatea crescută la boli autoimune și maligne (cel mai des procese limfoproliferative), (Condino-Neto A., 2011; A. Щербина, 2007; Joshi A, 2008). După ce, în 1970 a fost convocat grupul de experți de către OMS, studierea IDP a marcat un progres semnificativ. În ultimii 15 ani a fost elucidată baza moleculară a mai mult de 100 de forme IDP (Notarangelo L., 2004) [6, 14].

Studierea acestor maladii a asigurat un progres esențial în înțelegerea corectă a funcționării sistemului imun (Geha R., 2007). Actualmente, se disting mai mult de 200 de forme diferite de IDP și sunt identificate mutații în mai mult de 150 de gene responsabile de afecțiune. (Fischer A., 2011; Condino-Neto A., 2011). Conform datelor JMF (Jeffrey Modell Foundation – organizație nonprofitabilă, globală dedicată problemelor IDP), în 2011 sunt raportate 60 364 de cazuri de IDP în lume (în studiu au participat 64 de țări de pe 5 continente), dintre care 68,84% sunt copii în vârstă de 0-19 ani [8, 10, 16, 19].

Incidența reală a imunodeficiențelor primare nu este bine cunoscută datorită răspândirii neuniforme a diferitor forme de IDP în lume și dificultăților diagnostice (De Vries E. et al., 2005; Al-Herz W, 2011; Yükses M., 2010). Incidența IDP variază foarte mult, de la 1:250 pentru formele comune și de la 1:1 000 000 de indivizi – pentru formele foarte rare (Condino-Neto A., 2011). Cifra medie de prevalență a IDP, cel mai des întâlnită în literatura de specialitate constituie 1-10:100 000 indivizi (Joshi A, 2008; Fischer A., 2011; Garthman B., 2009; Сетдикова Н., 2006). Unii autori notează prevalența mult mai mare a IDP. De exemplu, conform datelor lui F. Bonilla (2005), un caz de IDP se întâlnește aproximativ la 2 000 de nou-născuți vii, dar grupul de experți latino-americani (Condino-Neto A., 2011) descriu prevalența IDP

între 1:10 000 și 1:1 200 de indivizi. Autorii din Turcia susțin că prevalența IDP este mai mare în regiunile cu frecvență înaltă a căsătoriilor consangvine (Yüksek M., 2010). Datele despre prevalența IDP sunt mult mai precise în țările, unde sunt implementate în practică Registrele Naționale ale sindroamelor de IDP (Garthman B., 2009) [15, 18, 19].

Conform datelor Registrului European al Imunodeficiențelor Primare din septembrie 2011, prevalența documentată a IDP pe anul 2011 (numărul pacienților vii cu diagnosticul, confirmat de IDP pe 100 000 populație), constituie în Franța – 5,13, în Spania – 4,13, în Olanda – 2,93, în Italia – 1,95, în Germania – 1,46. În Europa de Est prevalența IDP este mult mai joasă și variază între 0-2,5 pacienți la 100 000 populație. Excepție face Ungaria, unde sunt înregistrați 342 de pacienți cu IDP și prevalența constituie 3,43 de pacienți la 100 000 populație. (ESID Registry, 2011). Cu o mare probabilitate, nivelul atât de înalt de pacienți diagnosticați cu IDP în Ungaria este direct legat cu deschiderea în 2008 în Debrecen (Ungaria) a Centrului Diagnostic pentru Imunodeficiențele Primare Jeffrey Modell. Evident că numărul cazurilor de IDP, identificate în țară, într-o mare măsură depinde de posibilitățile diagnostice și nivelul vigilenței față de IDP din partea medicilor [11, 17, 19].

În Moldova, date statistice de 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. (Sinițana L., 2007). Având în vedere prevalența medie de IDP în Europa (1-5:100 000), în Moldova ar putea fi 35-175 de bolnavi cu diagnosticul confirmat de IDP, dintre care 23-119 pacienți (68%) se referă la populația pediatrică.

În opinia fondatorului JMF V. Modell (2011), vigilența medicilor și pacienților față de IDP în lume este foarte joasă și o mare parte dintre pacienții cu infecții recurente rămân nediate diagnosticați sau hipodiate diagnosticați. Prevalența imunodeficiențelor primare este mult mai mare decât cea estimată. Conform relatărilor Institutului Național de Sănătate din SUA (The U.S. National Institutes of Health) cel puțin 500 000 de pacienți cu IDP rămân nediate diagnosticați (V. Modell, 2007).

În Rusia diagnosticul de IDP este confirmat numai la câteva sute de pacienți, adică de diagnosticul corect se bucură numai 1-2 pacienți dintr-o mie de bolnavi. Conform datelor calculate, în Rusia trebuie să fie aproximativ 15 000 de bolnavi cu IDP, dar se înregistrează numai 1-2% din numărul estimat de bolnavi. (Змышко Е., 2001).

V. Modell (2011) confirmă faptul că calitatea vieții pacienților diagnosticați cu IDP este semnificativ mai bună, comparativ cu pacienții nediate diagnosticați. În același timp, costul managementului medical a unui caz diagnosticat cu IDP este mult mai mic, comparativ cu cel nediate diagnosticat, chiar dacă pacientul necesită tratament cu imunoglobulină intravenoasă.

Mai mult de jumătate din toate IDP diagnosticate fac parte din grupul imunodeficiențelor care afectează predominant producția anticorpilor. În acest grup, cel mai des se întâlnește imunodeficiența variabilă comună (total 7 613 cazuri, ceea ce constituie 12% din toate IDP), urmată de imunodeficiența IgA selectivă (7 061 cazuri, 11,7%) [1, 4].

Din grupul sindroamelor de imunodeficiență bine definite fac parte: sindromul Di George, care este cel mai răspândit în

lume (4 310 cazuri, 7,1%), urmat de sindromul de ataxie-telangiectazie (2 190 cazuri, 3,6%), al treilea loc în acest grup îl ocupă sindromul Wiskott-Aldrich (1 000 de cazuri, 1,7%).

Dintre deficiențele de complement, cel mai des se întâlnește deficitul de C1-inhibitor, care se manifestă clinic cu edem angioneurotic recurent, rezistent la terapia clasică (2 046 de cazuri, 3,4%).

Imunodeficiențele combinate severe sunt maladii destul de rare, 1-1,5:100 000 de indivizi. Pentru majoritatea dintre ei este caracteristic debutul precoce în primele luni de viață și evoluția foarte gravă, dacă acești bolnavi nu sunt supuși urgent terapiei etiologice (transplantarea celulelor stem, terapia genică) ei, de regulă, decedează în primele luni (ani) de viață (Fischer A., 2011).

Cea mai bine cunoscută formă de IDP din grupul defectelor fagocitozei este boala granulomatoasă cronică (forma autosomal-recesivă – 964 de cazuri, forma X-lincată – 1 029 de cazuri, total 3,3%).

Maladiile de disreglare imună, dereglările autoinflamatoare și defectele imunității înnăscute se înregistrează foarte rar, toate împreună constituind mai puțin de 10% din toate IDP [5, 12].

Este tot mai recunoscut faptul că diferite mutații în una și aceeași genă pot rezulta în fenotipuri diferite și pot fi asociate cu diferite modele congenitale. Astfel, luând în considerație faptul că IDP sunt maladii rare, detectarea cazurilor noi cu investigarea minuțioasă a manifestărilor clinice, dereglărilor imunologice și stabilirea defectului genetic rămâne foarte actuală, cu importanță deosebită pentru determinarea corelației genotip-fenotip, atât teoretic cât și practic (Al-Herz et al., 2011; Gilad S, 1998) [7, 9, 13].

Identificarea genelor responsabile de apariția diferitor forme IDP a permis:

1. precizarea manifestărilor clinice și modificărilor de laborator ce sunt legate de gena specifică;
2. determinarea spectrului și gravității manifestărilor clinice ale formelor stabilite IDP;
3. demonstrarea faptului că la pacienții cu semne clinice și de laborator asemănătoare poate fi apreciată mutația diferitor gene.

Criteriile diagnostice în IDP se repartizează în 3 categorii:

1. Veridice (exacte); 2. Probabile; 3. Posibile. Diagnosticul considerat veridic se bazează pe datele clinice, imunologice și molecular-genetice (exactitatea – 98%). Diagnosticul probabil se bazează pe indicii clinici și imunologici (exactitatea diagnosticului – 85%). La pacienții cu diagnosticul posibil se determină unele semne clinice și de laborator ale bolii, dar nu toate.

Conform OMS există 10 semne clinice de alarmă pentru determinarea IDP:

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 mai multe 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. Mărgăritar 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 infecții severe sau vaccinări.

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

Din istoricul bolii este necesar de luat în considerație:

Durata infecțiilor:

- virale > 7 zile;
- bacteriene > 21 de zile.

Semne fizice:

- Ulcerații ale mucoasei bucale.
- Absența ganglionilor și a amigdalelor.
- Deficit de creștere.
- Leziuni cutanate tip lupus-like sau dermatomicoză.
- Leziuni conjunctivale tip telangiectatic.

Agenți infecțioși implicați:

Bacterii Gram pozitive și Gram negative: stafilococ, pneumococ, streptococ.

Hemophilus influenzae, Neisseria, Pseudomonas, Klebsiella.

Funghi și paraziți:

Giardia lamblia, Candida, Aspergillus, Nocardia, Cryptosporidium.

Virusuri:

Rotavirusul și alți viruși intestinali.
Virus sincițial respirator și alți viruși respiratori; citomegalovirus, virus Epstein-Barr ș. a.

Agenți oportuni (*Pneumocystis carinii* sau *b. Guerin* din BCG), micobacterii atipice.

Clasificarea IDP este supusă revizuirii de către Comisia de experți a Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice (IUIS), la fiecare 2-3 ani. Ultima revizuire a avut loc în mai 2011 și a inclus 15 noi entități nosologice. Conform clasificării actualizate se disting 8 grupuri majore de IDP (fig. 1).

Prevalența majoră le revine imunodeficiențelor umorale (51,62%), urmate de sindroame de imunodeficiențe bine definite (15,62%), al treilea loc le aparține imunodeficiențelor severe combinate.

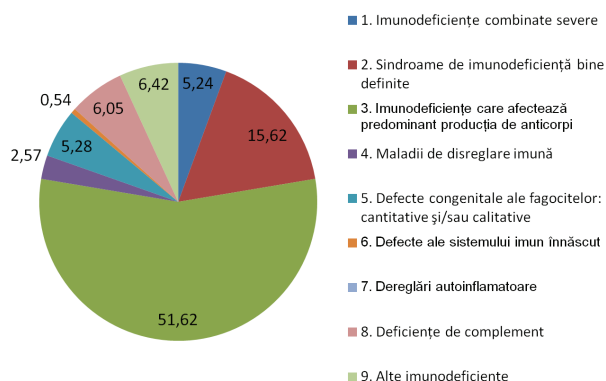


Fig. 1. Frecvența de înregistrare a diferitor grupuri de IDP (Global, JME, 2011).

Deficiențele care afectează predominant producția de anticorpi:

Deficiență severă a tuturor subclasselor imunoglobulinelor cu nivel redus sau absență a limfocitelor B.

Deficiență severă de cel puțin 2 izotipuri ale imunoglobulinelor serice cu nivel scăzut sau normal al limfocitelor B.

Deficiență severă de IgG și IgA cu cu nivel normal/majorat al IgM și numărul normal al limfocitelor.

Sindroame de imunodeficiență bine definite:

Sindromul Wiskott-Aldrich (OMIM301000).

Defectele de reparare ale ADN-lui.

Defectele timusului.

Anomalia DiGeorge (sindromul deleției 22q11.2) (OMIM 188400).

Displaziile imuno-osoase.

Sindromul Comel-Netherton (OMIM).

Ataxia-teleangiectazia (OMIM208900).

Sindromul de rupere Nijmegen (OMIM 251260).

Sindromul hiper-IgE.

- AD-HIES (sindromul Job).

- AR-HIES.

- Deficiența DOCK8 (OMIM 611432).

- De origine neidentificată.

Maladii de disreglare imună:

Imunodeficiențe cu hipopigmentație.

Sindroame de limfohistiocitoză hemofagocitică familială.

Defecte congenitale cantitative și/sau funcționale ale fagocitozei.

Defecte de diferențiere a neutrofilelor.

Defecte de motilitate.

Defecte ale imunității congenitale.

Displazie ectodermală anhidrotică cu imunodeficiență (EDA-ID).

Maladii autoinflamatoare:

Defecte dependente de inflamason.

Stări independente de inflamason.

Deficiențe ale sistemului de complement

Deficiența C1q (OMIM 120550, 601269, 120575).

Deficiența C1r (OMIM 216950).

Situații clinice evocatoare de imunodeficiență:

1. Infecții: infecții persistente în pofida tratamentului standard, corect efectuat; infecții recurente (preponderent cu sediu pulmonar, intestinal, cutanat, periodentar); infecții severe, cu risc mare de letalitate; infecții politope; infecții cu germeni patogeni oportuniști; istoric familial de deces la vârsta de sugar prin infecție.

2. Boli determinate prin mecanism imun: trombocitopenie; anemie hemolitică; anemie aplastică; colagenoze; artrită reumatoidă juvenilă; diabet zaharat; tiroidită; altele.

3. Boala pulmonară obstructivă cronică (astm bronșic, bronșiectazie).

4. Neoplazii.

5. Absența timusului la examenul radiologic sau hipoplazia organelor limfoide.

6. Retard de creștere.

7. Reacții infecțioase postvaccinale severe (după BCG, vaccinare antipolio).

8. Reacția grefei contra gazdei la limfocitele materne sau la transfuziile neiradiate.

9. Sugari din familii cu antecedente de IDP.

10. Sugari cu sindroame sau alte boli care se asociază cu IDP.

11. Nou-născuți sau sugari cu limfopenie.

Evaluarea copiilor cu suspecție la IDP se efectuează conform algoritmului diagnostic (fig. 2).

Algoritm diagnostic al IDP

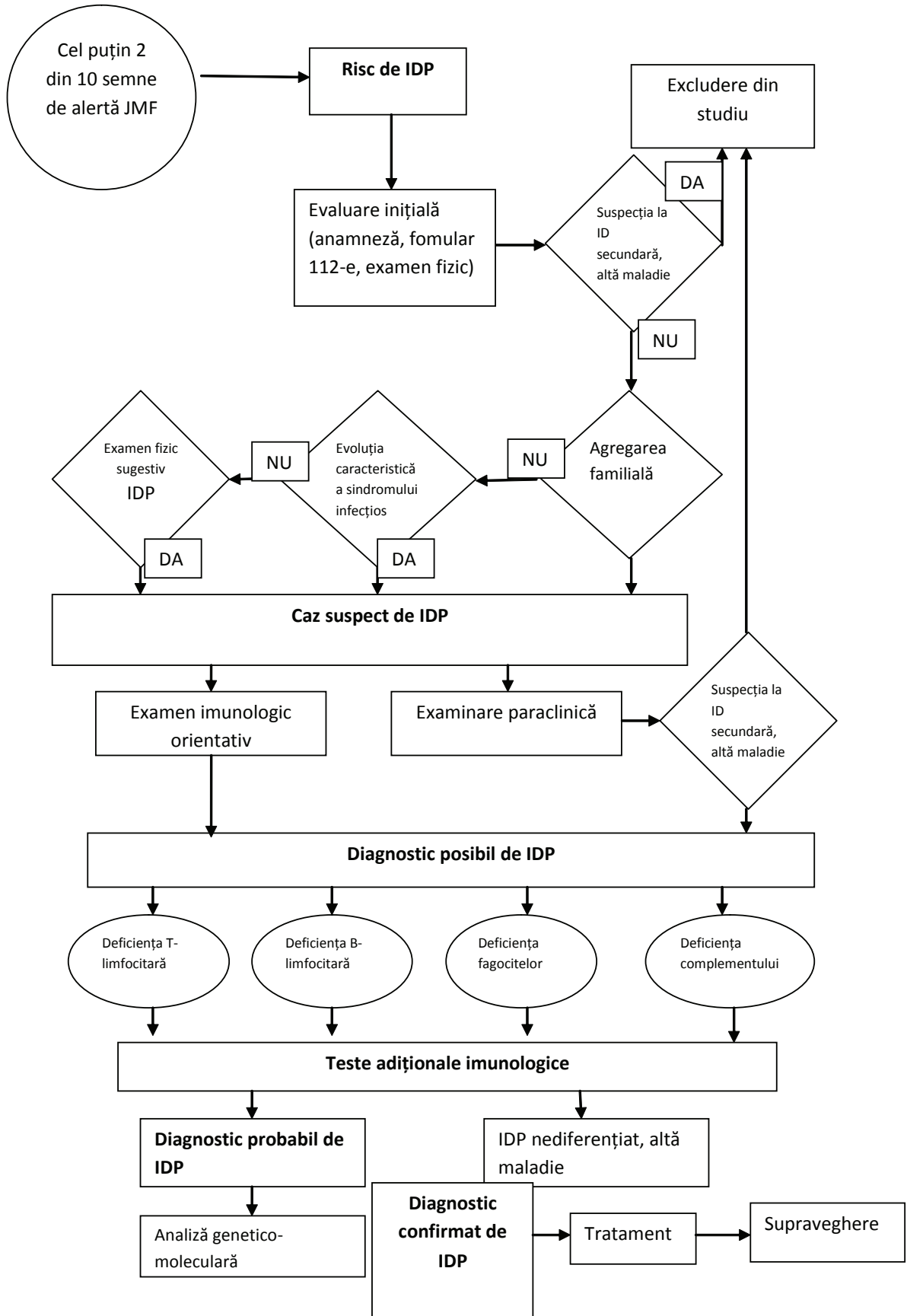


Fig. 2. Algoritm de diagnostic al IDP.

Etaple de investigație includ evaluarea testelor de laborator: hemoleucograma; sumarul urinei; HIV (SIDA); analiza bacteriologică a conținutului din focarele de infecție cu antibioticograma; proteina generală cu fracțiile sale; ionograma (Na, K, Ca, P, Fe, Mg); probele hepatice (ALAT, ASAT, GGTP, bilirubina și fracțiile ei); proteina C-reactivă.

Investigații instrumentale: radiografia cutiei toracice; radiografia sinusurilor paranazale; pirografia ECG ; USG organelor interne.

Investigații suplimentare: tomografie computerizată; bronhoscopie; testul sudorii, consultațiile specialiștilor; ORL; pulmonolog; endocrinolog; oftalmolog, oncolog; hematolog. Programul investigațiilor poate fi extins în funcție de manifestările clinice prezente la pacient.

Teste imunologice: concentrația în ser a subclaselor Ig (IgG, IgA, IgM, IgE), determinată prin imunoturbidimetrie. Evaluarea rezultatelor în conformitate cu vârsta pacientului.

Teste imunologice adiționale:

Teste pentru aprecierea funcției imunității celulare: imunofenotiparea limfocitelor cu utilizarea anticorpilor monoclonali (limfocitele T totale (CD3+).

Teste pentru aprecierea funcției fagocitelor.

Fagotest pentru evaluarea cantitativă a fagocitozei prin măsurarea procentului de fagocite, care au ingerat bacterii, și a activității acestora (numărul de bacterii/celulă). Metoda de determinare – citometrie în flux.

Burstest pentru evaluarea cantitativa a exploziei oxidative de neutrofile și monocite. Metoda de determinare – citometrie în flux.

Teste pentru aprecierea funcției imunității umorale: imunofenotiparea limfocitelor; determinarea subclaselor IgG (1-4) prin metoda nefelometrică.

Teste pentru aprecierea funcției sistemului de complement:

Determinarea fracției complementului C1q în ser prin metoda de radiodifuzie radială.

Determinarea concentrației de mannose-binding-lectin în ser prin metoda ELISA.

Luând în considerație faptul că IDP sunt boli rare, depistarea cazurilor noi de IDP pentru determinarea ulterioară a corelației genotip-fenotip este problema actuală a imunologiei contemporane.

Concluzii

1. Incidența reală a imunodeficiențelor primare nu este bine cunoscută datorită răspândirii neuniforme a diferitor forme de IDP în lume și dificultăților diagnostice.

2. În structura IPD I loc îl dețin imunodeficiențele care afectează predominant producerea de anticorpi, după care urmează sindroamele de imunodeficiență bine definite (sindromul Di George, sindromul de ataxie-telenagiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich. Dintre deficiențele de complement, cel mai des se întâl-

nește deficitul de C1-inhibitor care se manifestă clinic cu edem angioneurotic recurent, rezistent la terapia clasică.

2. Diagnosticul se stabilește în baza semnelor clinice de alertă pentru IDP (OMS), investigațiilor biologice, imunologice, instrumentale și testelor genetice. Determinarea precoce și terapia adecvată a pacienților cu IDP ajută la obținerea stării generale stabile în majoritatea cazurilor.

Bibliografie

1. Abonia JP, Castells MC. Common variable immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2002.
2. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004.
3. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiencies diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003.
4. Buckley RN. Primary cellular immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002.
5. Buckley RN. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr. Respir. Rev.* 2004.
6. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2001.
7. Carvalho Neves Forte W, Ferreira De Carvalho Junior F, Damaceno N, et al. Evaluation of IgA deficiency to IgE subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol. Immunopathol.* 2000.
8. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 2002.
9. Cooper MA, Pommering TL, Kordnyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician.* 2011.
10. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: The Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion.* 2006.
11. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med.* 2003.
12. Immune Deficiency Foundation. Treatment Experiences and Preferences of Patients with Primary Immune Deficiency Diseases: National Survey, June 20, 2003. Accessed March 6, 2006.
13. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med.* 2001.
14. Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, et al. Molecular Analysis of a Large Cohort of the Patients with the Hiper IgM Syndrome (HIGM). *Blood.* 2004.
15. Ochs HD, Nicolay U, Peters C. Home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in North American patients with primary immunodeficiencies. Poster, Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS), annual meeting, Montreal, 2004.
16. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006.
17. Privigen (Immune Globulin Intravenous (Human) 10% liquid) (package insert). Bern, Switzerland; CSL Behring, 2007.
18. Schroeder HW, Schroeder HW Jr, Sheikh SM. The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J. Investig. Med.* 2004.
19. Кондратенко ИВ, Бологов АА. Первичные иммунодефициты. Сборник тематических статей по проблеме "Часто болеющие дети". Москва, 2005. *Российский аллергологический журнал.* 2006.

