



IMUNODEFICIENȚELE

PRIMARE

GHID PENTRU MEDICII DE FAMILIE



ABREVIERI	
GCSF	Factor de creștere pentru neutrofile
MF	Medic de familie
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HSCT	Transplant de celule stem hematopoietice
IG	Imunoglobulină
IPOPI	Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare
IV	Intravenos
IDP	Imunodeficiențe primare
SC	Subcutanat
SCID	Imunodeficiență combinată severă

INTRODUCERE

Această broșură prezintă rolul crucial al medicilor de familie în identificarea pacienților cu imunodeficiențe primare (IDP) precum și aspecte cheie legate de îngrijirea acestor pacienți.

IDP reprezintă un grup important de afecțiuni pe care majoritatea medicilor de familie îl vor întâlni în practica lor. Până în prezent au fost identificate peste 280 de tipuri de IDP. Unele IDP sunt foarte rare (de ex. imunodeficiența combinată severă sau SCID), în timp ce altele sunt mai frecvente (de ex. deficiența selectivă de imunoglobulină A). Prevalența tuturor IDP este de aproximativ 1 la 1200 persoane.

IDP au un tablou clinic foarte divers: unele forme pot fi relativ ușoare pe când altele sunt amenințătoare de viață. Altele se dezvoltă în timp și se agravează pe măsura apariției complicațiilor. În general, comparativ cu populația sănătoasă, pacienții cu IDP sunt mai susceptibili la infecții, alergii, autoimunitate, cancer și complicații cauzate de infecție și inflamație. IDP pot fi dificil de recunoscut deoarece multe simptome sunt nespecifice (precum infecțiile recurente de tract respirator sau oboseala) iar tabloul clinic al anumitor IDP poate fi variabil de-a lungul timpului de la un pacient la altul și chiar la același pacient.

Cele mai severe forme de IDP sunt diagnosticate în copilărie. Totuși altele sunt frecvent diagnosticate la vârsta adultă din cauza debutului tardiv sau pentru că au fost greșit diagnosticate sau nu au fost diagnosticate deloc. Mulți pacienți cu IDP rămân nediagnosticați ani în șir, timp în care sunt tratați de mai multe ori cu antibiotice. Aceasta se datorează faptului că medicii tratează de obicei simptomele și nu identifică cauza. Netratate, IDP sunt boli cronice grave cu potențial fatal.

Odată recunoscute, IDP pot fi tratate și, în anumite cazuri, chiar vindecate. Recunoașterea precoce a IDP, bazată pe semne și simptome clinice, este esențială deoarece, tratate corect, se previne dezvoltarea complicațiilor. Medicii de familie au un rol crucial în identificarea pacienților susceptibili de IDP și în adresarea lor medicului specialist pentru diagnostic, evaluare și tratament. Astfel, este vital ca medicii de familie să cunoască semnele sugestive pentru IDP și să recunoască un astfel de pacient. De asemenea este important ca medicii de familie să trimită pacienții cu suspiciune de IDP către medicii specialiști și să cunoască etapele inițiale în evaluarea acestor pacienți.

Diagnosticul precoce al IDP este vital – cheia e să te gândești că poate fi o IDP

IDENTIFICAREA IDP

SEMNE ȘI SIMPTOME ÎN IDP

Simptomele tipice în IDP sunt reprezentate de infecțiile frecvente, severe și /sau neobișnuite precum și de falimentul creșterii la copii. Unii pacienți prezintă simptome imunologice cum ar fi autoimunitatea (de ex. anemia hemolitică autoimună sau purpura trombocitopenică idiopatică), autoinflamația sau anumite tipuri de cancer, atât la adulți cât și la copii. Diareea persistentă, eczemele severe, scăderea în greutate sau bronșiectaziile pot fi de asemenea semne sugestive de IDP. Medicii de familie trebuie să suspecteze o IDP la pacienții cu infecții, inflamații sau autoimunitate care nu răspund la tratamentele obișnuite. La pacienții cu infecții sau simptome localizate la un anumit organ trebuie exclusă o cauză anatomică înainte ca diagnosticul de IDP să fie luat în considerare.

Semnele de suspiciune pentru IDP sunt prezentate în tabelul de la pagina 5. IDP se pot manifesta foarte divers și până la o treime din pacienții cu IDP pot să nu prezinte nici unul din simptomele menționate. De aceea, un diagnostic de IDP nu trebuie exclus doar pe baza absenței acestor simptome. O atenție specială trebuie acordată istoricului medical al familiei. Pentru copii este importantă monitorizarea înălțimii și greutății începând de la naștere, deoarece falimentul creșterii reprezintă un semn important de boală.

Pacienții cu suspiciune de IDP trebuie trimiși la medicul specialist, de regulă imunolog sau specialist în boli infecțioase (pentru adulți) sau pediatru (pentru copii). Dacă un copil este suspionat de IDP severă, trimiterea lui către medicul specialist nu trebuie întârziată de așteptarea rezultatelor analizelor de sânge. În acest caz copilul trebuie trimis imediat la medicul pediatru specializat.

Istoricul familial este esențial în diagnosticul IDP



SEMNE DE SUSPICIUNE ÎN IDP	
COPII	ADULȚI
IDP cunoscută în familie	IDP cunoscută în familie
Falimentul creșterii	
Infecții cu evoluție neobișnuită	
Candidoză cronică după vârsta de 3 luni sau candidoză cutanată	Candidoză orală sau infecție fungică cutanată persistente
Pneumonie refractară	Unul sau mai multe episoade de pneumonie / an timp de mai mulți ani
Infecții invazive precum osteomielită, meningită, seps sau abcese de organ	Bronșiectazii, abcese sau sinuzită recurentă
Șase sau mai multe episoade de otită medie / an sau otită asociată cu mastoidită sau cu perforație de timpan	Două sau mai multe otite medii / an
Două sau mai multe episoade de sinuzită / an	Două sau mai multe episoade de sinuzită / an (în absența alergiilor)
Diaree cronică, scădere în greutate, dureri abdominale	Infecții neobișnuite sau infecții cu agenți neobișnuiți
Infecții virale recurente și/sau severe	Infecții virale recurente și/sau severe
Necesitatea repetată de a administra antibiotice IV pentru a trata infecțiile	Necesitatea repetată de a administra antibiotice IV pentru a trata infecțiile
Abcese cutanate sau de organ recurente	Abcese cutanate sau de organ recurente
Infecții invazive cu micobacterii de regulă inofensive	Infecții invazive cu micobacterii de regulă inofensive

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

IDP nu pot fi excluse doar pe baza unor rezultate normale ale analizelor de sânge. Diagnosticul trebuie pus luând în considerare tabloul clinic complet și, după caz, asocierea lui cu istoricul familial sugestiv pentru IDP.

Testele specifice pe care medicul de familie le poate efectua înainte de a trimite un pacient cu suspiciune de IDP către medicul specialist diferă de la țară la țară, în funcție de organizarea sistemului de sănătate, precum și de facilitățile laboratoarelor. Multe din aceste analize sunt simple și nu au costuri ridicate.

De exemplu, în perioada fără infecție, evident pot fi efectuate următoarele analize:

- Hemoleucograma completă cu accent pe numărul de limfocite
- Imunoglobulinele serice: IgG (eventual subclasele 1-4), IgA, IgM; IgE poate fi efectuat în etapa ulterioară
- Testare HIV
- Biochimie: creatinină, sodiu, potasiu, albumină.

Investigațiile ulterioare, mai costisitoare, includ explorări imunologice prin flowcimetrie, teste genetice pentru IDP a căror genă este cunoscută și determinarea unor proteine specifice. Aceste analize trebuie indicate de un medic specialist în IDP, în funcție de necesitățile clinice.

TRATAMENTUL IDP

Tratamentul IDP depinde de tipul de defect. Acești pacienți trebuie îngrijiți în centre specializate în IDP, necesitând intervenția unei echipe multidisciplinare incluzând specialist radiolog, ORL, hematolog, de medicină internă, gastroenterolog, hepatolog, dermatolog și genetician clinic.

SUBSTITUȚIA CU IMUNOGLOBULINĂ

Majoritatea IDP se caracterizează prin deficit de anticorpi, mai exact de imunoglobuline. Dintre acestea, imunoglobulina G are cea mai mare concentrație în sânge și are rol esențial în protejarea împotriva infecțiilor. Substituția cu imunoglobulină reprezintă baza tratamentului pentru majoritatea pacienților cu IDP. Substituția cu imunoglobulină are rol în prevenirea infecțiilor bacteriene și în evitarea dezvoltării complicațiilor cronice cu impact asupra calității vieții. Este salvatoare de viață și de obicei trebuie administrată toată viața.





Pe piața internațională există o gamă variată de produse de IgG. Acestea conțin concentrații diferite de imunoglobulină purificată, obținută din plasmă umană controlată și anumiți excipienți. Există diferențe importante între diferitele mărci de imunoglobulină prezente pe piață - acestea neputând fi interșanjabile. Pacienții trebuie să rămână pe tratamentul cu produsul corect prescris și acesta nu trebuie întrerupt.

Tratamentul cu imunoglobulină poate fi administrat intravenos (IV) sau subcutanat (SC). Tratamentul va fi inițiat sub supravegherea personalului experimentat dintr-o clinică sau un spital. Odată ce pacientul a fost stabilizat, tratamentul subcutanat poate fi administrat la domiciliu de către pacient, părinți sau persoana care îngrijește pacientul, după ce aceștia au fost instruiți corespunzător. Administrarea SC în bolus este preferată de unii pacienți deoarece oferă mai multă flexibilitate în comparație cu administrarea cu pompă.

Mulți pacienți nu prezintă reacții adverse la administrarea de imunoglobulină. Unii pacienți necesită însă medicație (de ex. antiinflamatoare nesteroidiene sau antihistaminice) pentru a trata efectele secundare ușoare. Foarte puțini (1%) prezintă reacții adverse mai severe, însă reacțiile serioase sunt extrem de rare.

Având în vedere varietatea de produse și de posibilități de administrare, majoritatea pacienților cu IDP pot fi tratați cu succes prin substituție cu imunoglobulină. Totuși, același produs și cale de administrare nu sunt indicate la toți pacienții cu IDP și de aceea tratamentul trebuie individualizat pe baza preferințelor și a situației clinice a pacientului. Diferitele tipuri de imunoglobulină disponibile pe piață nu pot fi mixate și nici schimbate între ele.

Substituția cu imunoglobulină, individualizată pentru fiecare pacient în parte, reprezintă baza tratamentului pentru majoritatea bolnavilor cu IDP.

ALTE MODALITĂȚI TERAPEUTICE ȘI DE ÎNGRIJIRE A PACIENȚILOR CU IDP

Transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT): transplantul cu celule stem hematopoietice din sânge sau măduva hematogenă reprezintă singura cale de vindecare pentru formele severe și fatale de IDP celulare cu debut în perioada de sugar sau în prima copilărie. De aceea toți pacienții cu SCID, indiferent unde trăiesc, trebuie să aibă acces la acest tip de tratament salvator de viață.

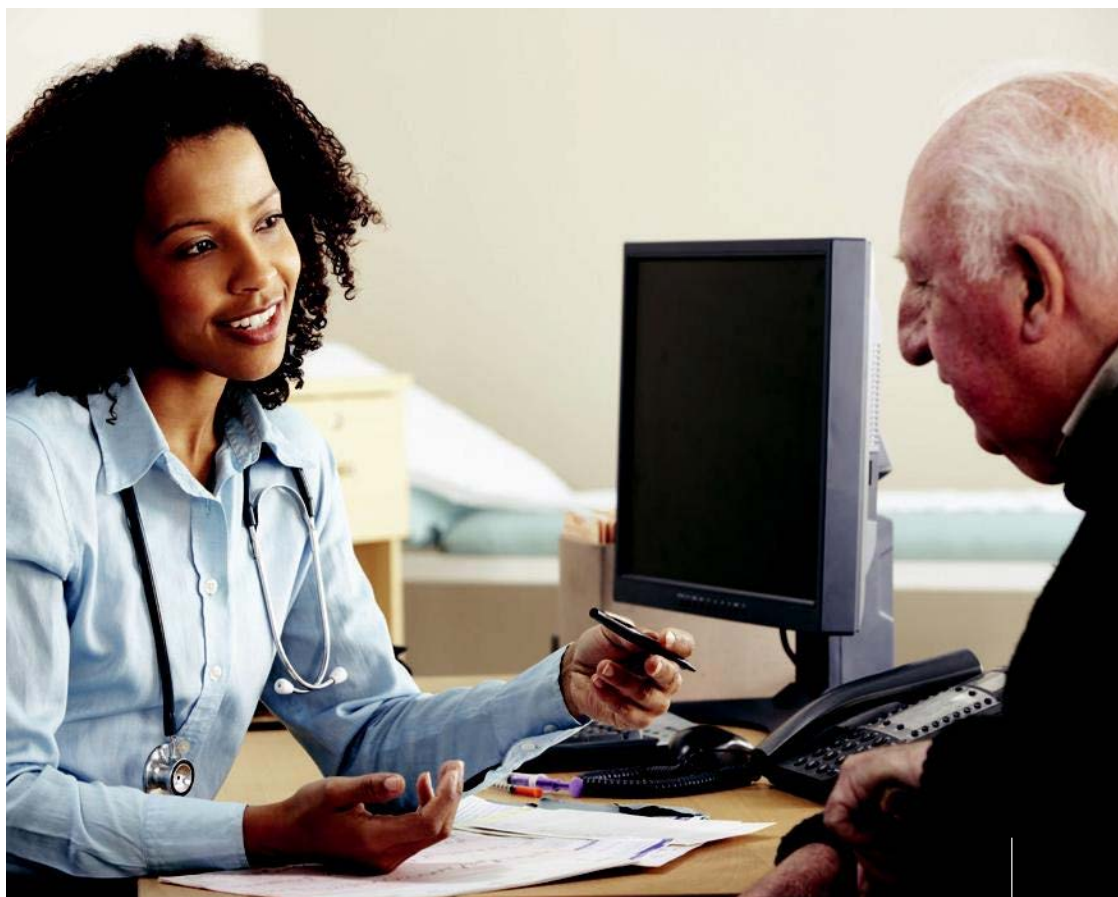
Antibioticele: pacienții cu IDP pot necesita tratament cu antibiotice atât pentru profilaxia infecțiilor cât și pentru tratamentul infecțiilor acute.

Factor de creștere pentru neutrofile (GCSF): poate fi utilizat la anumiți pacienți pentru tratamentul neutropeniei din unele forme de IDP.

Interferon-gamma: este uneori folosit în tratamentul bolii granulomatoase cronice.

Terapia genică: a fost folosită în anumite situații în anumite forme de IDP, dar rămâne deocamdată la nivel experimental și ca formă de cercetare.

Manifestările autoimune: pacienții cu IDP necesită frecvent tratament pentru manifestări autoimune care afectează diverse părți ale corpului, cum ar fi sângele, sistemul limfatic, plămâni, tractul gastrointestinal, ficatul, rinichii, sistemul musculoscheletal, sistemul endocrin și pielea. În anumite situații se impune utilizarea imunosupresoarelor.



Vaccinarea: majoritatea pacienților cu IDP care urmează tratament de substituție cu imunoglobulină nu necesită vaccinare. Totuși vaccinările trebuie luate în considerare: ca parte a programelor naționale de imunizare a copiilor, în cazurile în care o infecție bacteriană sau gripală ar putea agrava boala de bază precum și în cazul călătoriilor internaționale. Recomandările variază de la un pacient la altul și recomandarea specialistului trebuie obținută înaintea efectuării oricărui vaccin. Pacienții cu IDP severe (în special cei cu defecte ale limfocitelor T) nu trebuie să primească vaccinuri cu virusuri vii atenuate deoarece există șansa ca aceștia să dezvolte respectiva boală. Vaccinurile inactivate pot fi administrate pacienților cu IDP fără niciun prejudiciu, dar pot să fie ineficiente. În general, membrii familiilor pacienților cu IDP trebuie să primească vaccinurile uzuale pentru prevenția transmiterii infecțiilor pacienților. **Totuși, orice hotărâre de acest tip necesită sfatul specialistului.** Membrii familiei trebuie să fie precauți cu privire la administrarea vaccinurilor vii atenuate deoarece acestea reprezintă un risc pentru pacientul cu IDP. Pentru mai multe informații vă rugăm consultați și broșura Organizației Internaționale a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (IPOPPI) cu titlul "Vaccinurile și imunodeficiențele primare" (2013) (www.ipopi.org).

Stilul de viață: pacienții trebuie sfătuiți să își mențină o igienă personală riguroasă pentru a preveni infecțiile. Activitățile fizice și recreative trebuie încurajate, dar ele pot fi restricționate pentru anumiți pacienți și anumite boli. Ca întotdeauna, o nutriție echilibrată și de calitate precum și suficient somn sunt foarte importante pentru păstrarea stării de sănătate.

Aspecte holistice: pacienții cu IDP, precum și părinții sau aparținătorii necesită suport pentru a depăși impactul psihologic al bolii (stres, anxietate, depresie) precum și oboseala și dizabilitatea. IDP pot fi dificil de tolerat din punct de vedere psihologic mai ales în perioada adolescenței și deci este important ca adolescenții să beneficieze de suport psihologic în perioada de tranziție de la copil la adult, acolo unde acesta este disponibil. Pacienții pot obține sfaturi și suport din partea organizațiilor de pacienți, existente în multe țări (www.ipopi.org).

BIBLIOGRAFIE

- Aguilar C. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014;59:1462–70 (<http://www.aafp.org/afp/2013/0601/p773.html>).
- Al-Herz W, 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 (disponibila gratuit online la adresa <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00162/abstract>).
- Bousfiha AA, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013;33:1078–87 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083684/>).
- Chapel H, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol* 2014;15:5:627 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266088/>).
- De Vries E, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167:108–19 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248092/>).
- Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *Am Fam Physician* 2013;87:773–8 (<http://www.aafp.org/afp/2013/0601/p773.html>).

MAI MULTE INFORMAȚII ȘI SUPTOR

Această broșură a fost concepută de Organzația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (IPOPI). Alte broșuri sunt disponibile în această serie. Pentru mai multe informații și detalii despre organizațiile de pacienți cu IDP prezente în 56 de țări din toată lumea vă rugăm vizitați www.ipopi.org.

IPOPI mulțumește pentru contribuția la această broșură D-nei Dr Lotte Denning (Danemarca). IPOPI aduce de asemenea mulțumiri Dr Véronique Derin (Franța), Dr Andrew T. French (Portugalia), Dr Brigitte Gilson (Franța) și Dr Laurent Prévot (Belgia).



Această broșură a fost tradusă din engleză în română de către ARPID.

Proiect susținut prin Timotion-Timișoara se mișcă! 2017, eveniment organizat de Club Sportiv Asociația Alergotura și Fundația Comunitară Timișoara.

Broșura originală, în limba engleză, a fost realizată cu sprijinul Baxalta.



Baxalta