



IMUNODEFICIENȚELE

PRIMARE

# DIAGNOSTICUL IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE



| LISTA UNOR ABREVIERI COMUNE |                                                                     |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| CBC                         | Hemoleucograma completă                                             |
| CVID                        | Imunodeficiența comună variabilă                                    |
| CGD                         | Boala granulomatoasă cronică                                        |
| Ig (ex. IgG)                | Imunoglobulină (ex. Imunoglobulina G)                               |
| IPOPI                       | Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare |
| LAD                         | Deficitul de adeziune leucocitară                                   |
| IDP                         | Imunodeficiență primară                                             |
| SCID                        | Imunodeficiență combinată severă                                    |
| WAS                         | Sindromul Wiskott-Aldrich                                           |
| XLA                         | Agamaglobulinemia X-linkată                                         |
| TNF                         | Factor al necrozei tumorale $\alpha$                                |

Imunodeficiențele primare - Diagnosticul imunodeficiențelor primare  
(prima ediție) Decembrie 2012

© Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (IPOPI),

2012 Publicat de IPOPI: [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

## INTRODUCERE

### Această broșură prezintă clasificarea și diagnosticul IDP

IDP reprezintă un grup de diferite boli cauzate de funcționarea anormală a unor componente ale sistemului imun (în principal celule și proteine). În mod normal, sistemul imun ajută organismul să lupte cu infecțiile determinate de microorganisme precum bacteriile, virusurile sau fungii. De aceea persoanele care suferă de IDP sunt mai susceptibile la infecții comparativ cu cele fără IDP.

Sistemul imun este împărțit în sistemul imun înnăscut și sistemul imun adaptativ (sau “dobândit”).

- **Sistemul imun înnăscut** cuprinde diferite tipuri de celule care reacționează imediat la invazia microorganismelor indiferent dacă organismul le-a mai întâlnit anterior sau nu. Aceste celule includ: 1) celulele fagocitare (ex. neutrofile și macrofage) care recunosc, înghit și omoară microorganismele invadatoare; 2) alte leucocite (ex. eozinofile, bazofile și mastocite) ce eliberează substanțe care determină inflamație și care sunt toxice pentru microorganismele invadatoare; și 3) celule naturale ucigașe (celule NK) care distrug celulele infectate ale organismului.

- **Sistemul imun adaptativ** (dobândit) acționează ca o memorie – când este expus la o nouă moleculă o recunoaște ca fiind străină (antigen), realizează un răspuns imun specific care poate fi rapid activat când organismul întâlnește din nou acel antigen.

Principalele celule implicate sunt celulele T și celulele B (cunoscute și ca limfocitele T și B). Celulele T atacă acele microorganisme invadatoare care se localizează în interiorul celulelor propriului organism și produc substanțe chimice numite citokine care ajută la mobilizarea și organizarea altor celule ale sistemului imun. Celulele B produc imunoglobuline (sau anticorpi), care distrug anumite microorganisme și contribuie la buna funcționare a celulelor fagocitare.

Aceste celule interacționează și lucrează împreună pe diferite căi (și cu alte componente cum ar fi “sistemul complement”, prezentat mai jos) în lupta cu agenții infecțioși dar și pentru a proteja organismul de cancer. În prezent se cunosc peste trei sute de IDP clasificate în funcție de componenta defectă a sistemului imun (vezi tabel).

IDP pot fi întâlnite atât la copii cât și la adulți. În unele cazuri diagnosticul corect de IDP se pune după ani de la debutul simptomelor. Este crucial ca medicii să ia în considerare diagnosticul de IDP la pacienții copii sau adulți cu simptome relevante și apoi să efectueze testele specifice. Câteva teste simple sunt disponibile majorității medicilor care știu despre IDP. Alte teste mai detaliate sunt efectuate de obicei de un medic specializat în sistemul imun (imunolog). Această broșură prezintă principalele teste utilizate.

| CLASIFICAREA IDP <sup>1</sup>                                     | EXEMPLE DE IDP                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deficiențe combinate ale celulelor T și B                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiența combinată severă (SCID)</li> <li>• Sindromul DiGeorge complet</li> <li>• Deficiența de CD40 și CD40L<sup>2</sup></li> </ul>                                                                                                        |
| Sindroame bine definite cu imunodeficiență                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS)</li> <li>• Ataxia telangiectazie</li> <li>• Sindromul de Hiper Imuglobulină E</li> </ul>                                                                                                                           |
| Deficiențe predominant de anticorpi                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiența comună variabilă (CVID)</li> <li>• Deficiențe diverse de imunoglobuline (Ig), ex. Agamaglobulinemia X-linkată (XLA, sau “Boala Bruton”) și Deficitul selectiv de IgA</li> <li>• Deficiența de CD40 și CD40L<sup>2</sup></li> </ul> |
| Deficiențe ale reglării imune                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindroame limfoproliferative</li> <li>• Limfohistiocitoza hemofagocitică familială</li> <li>• Deficiența de CD24</li> </ul>                                                                                                                        |
| Defecte congenitale ale numărului și / sau funcțiilor fagocitelor | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecte în diferențierea neutrofililor (ex. Neutropenia congenitală severă, Neutropenia X-linkată)</li> <li>• Boala granulomatoasă cronică X-linkată (CGD)</li> <li>• Deficiența de adeziune leucocitară (LAD)</li> </ul>                          |
| Defecte ale imunității înnăscute                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverse defecte moleculare care predispun la infecții virale (ex. encefalita herpetică) și infecții fungice (ex. candidoza cronică)</li> <li>• Displazia ectodermală anhidrotică cu imunodeficiență</li> </ul>                                     |
| Boli autoinflamatorii                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febra mediteraneană familială</li> <li>• Sindromul de febră periodică asociat cu receptorul pentru TNF (TRAPS)</li> </ul>                                                                                                                          |
| Deficiențe ale sistemului complement                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diverse deficiențe ale sistemului complement</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |

<sup>1</sup>Clasificarea Uniunii Internaționale a Societăților de Imunologie, 2011 (vezi “informații suplimentare și suport”).

<sup>2</sup>Deficiențele de CD40 și CD40L fac parte din ambele categorii de IDP.

## PREZENTARE GENERALĂ A DIAGNOSTICULUI IDP

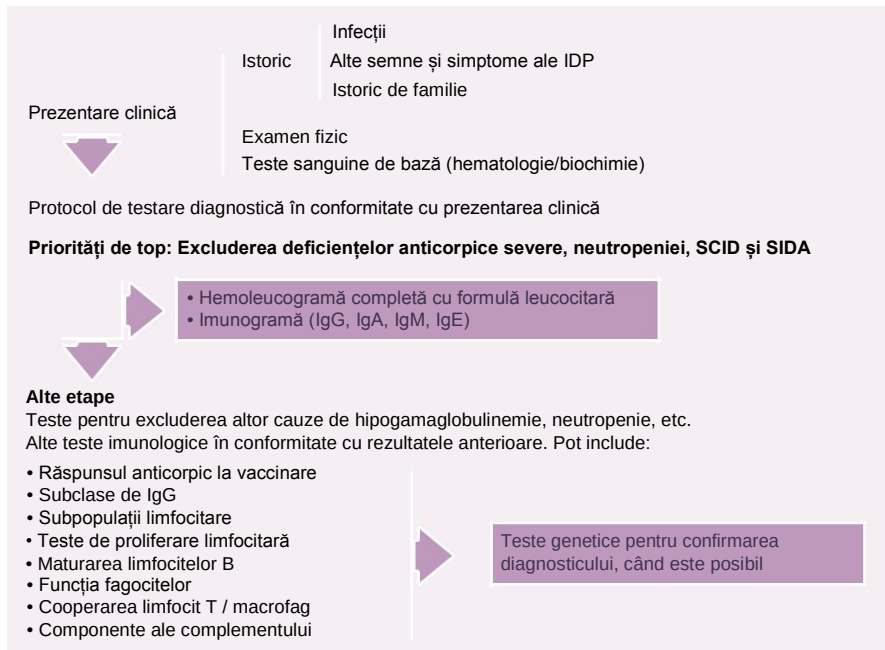
Cea mai frecventă situație în care se ridică suspiciunea de IDP este reprezentată de infecții. O IDP poate fi suspectată la copiii sau adulții care prezintă infecții neobișnuit de frecvente, severe sau persistente sau dacă ele sunt cauzate de microorganisme neobișnuite. Tipul de infecție constituie un indiciu important pentru identificarea tipului de IDP.

De asemenea, IDP pot să determine auto-agresiunea organismului – fapt denumit “autoimunitate”. Aceasta se poate manifesta prin simptome variate incluzând durerea și tumefacția articulațiilor (“artrită”), erupții cutanate și distrugerea globulelor roșii din sânge (“anemie”). În anumite IDP severe simptomele pot apărea imediat după naștere. De exemplu, sindromul DiGeorge complet se caracterizează prin anomalii faciale, cardiace și ale sistemului nervos care sunt prezente la naștere. Istoricul familial de IDP sau de simptome sugestive de IDP și anumite analize de bază pot să ofere, de asemenea, informații utile.

Pornind de la aceste constatări, se vor efectua teste imunologice suplimentare (vezi figura). Ele se vor efectua etapizat pentru a exclude în primul rând cele mai severe tipuri de IDP, de ex. imunodeficiența combinată severă (SCID). În acest sens cele mai importante teste sunt:

- Hemoleucograma completă cu formula leucocitară
- Determinarea nivelurilor serice de imunoglobulină.

În secțiunile următoare se vor prezenta aceste teste ca și testele adiționale care pot fi efectuate.



După Protocolul ESID, 2011 (vezi 'Alte informații și suport').

## INVESTIGAȚII PRIVIND CELULELE SANGUINE

### HEMOLEUCOGRAMA COMPLETĂ

În mod normal sângele conține diferite tipuri de celule, multe dintre ele făcând parte din sistemul imun. Hemoleucograma completă ne arată numărul fiecărui tip de celulă din sângele pacientului. Pentru diagnosticul IDP, este deosebit de important a se identifica diferențiat numărul diferitelor tipuri de globule albe din sânge (cunoscute sub termenul de "leucocite"). Rezultatele hemoleucogramei se vor interpreta ținând cont de valorile normale în funcție de vârstă.

Accesibilă majorității doctorilor, hemoleucograma completă este o analiză crucială pentru că relevă orice defect sever determinat de o IDP. De exemplu, pacienții cu SCID, una dintre cele mai severe forme de IDP, se caracterizează prin valori foarte scăzute ale limfocitelor T. SCID este o urgență medicală deoarece copiii cu această boală prezintă un risc crescut pentru infecții amenințătoare de viață. Diagnosticul și tratamentul precoce sunt esențiale pentru a crește șansa de supraviețuire a pacientului. Organizația Internațională a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (IPOPI) face eforturi deosebite pentru introducerea în Europa a testului de depistare a SCID printre testele screening de rutină ce se efectuează la nou-născuți. Ataxia-telangiectazie este o altă IDP caracterizată prin valori scăzute ale limfocitelor T, în această boală numărul limfocitelor scăzând progresiv în cursul vieții.

SCID este o urgență medicală.

Hemoleucograma completă detectează de asemenea "neutropenia", definită prin valori scăzute ale neutrofililor care se poate întâlni în multe IDP (de ex. neutropenia congenitală severă și neutropenia X-linkată). Hemoleucograma poate identifica și anomalii ale trombocitelor, celule care în mod normal intervin în coagularea sângelui. Pacienții cu sindrom Wiskott-Aldrich (WAS) au prea puține trombocite și prin urmare prezintă un risc crescut de sângerare. Hemoleucograma detectează și anemia, caracterizată prin valori scăzute ale globulelor roșii din sânge, celule care au rolul de a transporta oxigenul la țesuturile din corp.

Aceste diferite categorii de celule din sânge pot fi afectate de multe alte boli și medicamente, precum și de IDP. De aceea rezultatele hemoleucogramei trebuie interpretate cu atenție, ținând cont de prezența oricăreia dintre cauzele menționate. În plus, deoarece sistemul imun se dezvoltă pe durata copilăriei, valorile hemoleucogramei trebuie să fie interpretate în funcție de vârsta pacientului.

Hemoleucograma completă oferă indicii esențiale referitoare la deficiențele sistemului imun, dar ea nu este suficientă pentru diagnosticul unei IDP. Mai degrabă, hemoleucograma ne orientează spre utilizarea unuia sau a mai multor teste specifice necesare diagnosticului unei anumite IDP. În mod normal aceste teste sunt efectuate de un specialist imunolog, dacă acesta este accesibil.

## ALTE INVESTIGAȚII REFERITOARE LA CELULELE DIN SÂNGE

**Teste pentru determinarea subpopulațiilor limfocitare și de proliferare a limfocitelor:** Limfocitele (celulele T și B) pot fi împărțite în diferite subpopulații cum sunt, de exemplu, celulele T ajutătoare (denumite și celule “CD4”) și celulele T citotoxice (“CD8”). Determinarea numărului diferitelor tipuri de limfocite din sânge poate ajuta la identificarea tipului de IDP. Pe lângă determinarea numărului de limfocite, este important să se testeze și cât de bine funcționează acestea. De exemplu, anumite analize identifică cât de bine se multiplică (sau “proliferează”) aceste celule când sunt stimulate în acest sens de substanțe chimice sau antigene care în mod normal declanșează un răspuns imun.

**Teste ale funcției granulocitelor:** neutrofilele, eozinofilele, bazofilele și mastocitele sunt cunoscute împreună ca și “granulocite”. În mod normal aceste celule (îndeosebi neutrofilele) produc peroxid de hidrogen (uneori numit “oxigen reactiv”) pentru a distruge bacteriile și fungii. Cantitatea de peroxid de hidrogen produsă se poate măsura utilizând un test de laborator numit testul de ardere oxidativă cu dihidrorodamină (DHR). Acesta este un test important pentru diagnosticul unei IDP denumită boala granulomatoasă cronică (CGD), în care numărul neutrofilelor este normal (sau crescut), dar funcția lor este deficitară. Alte teste sunt utilizate pentru a evalua migrarea acestor celule către un atrăctant (numită „chemotaxie”) și cât de eficient distrug și fagocitează (înghit) ele bacteriile.

**Teste de maturare a limfocitelor B în măduva osoasă:** cuprind investigații utilizate pentru diagnosticul unor IDP denumite agamaglobulinemii, precum agamaglobulinemia X-linkată (XLA, cunoscută și ca boala Bruton). Aceste afecțiuni sunt cauzate de defecte genetice care împiedică dezvoltarea normală a limfocitelor B. Rolul principal al limfocitelor B mature este de a produce imunoglobulinele. De aceea pacienții cu aceste boli au nivele foarte scăzute de imunoglobuline (vezi “determinări ale imunoglobulinelor”), precum și un număr scăzut de limfocite B.

**Expresia proteinelor celulare:** aceste teste pot identifica deficite ale unor proteine care, în mod normal, se găsesc pe suprafața globulelor albe din sânge. De exemplu, CD40 și CD40L sunt două proteine care împreună permit celulelor T ajutătoare să stimuleze răspunsul imun al limfocitelor B. Deficiențele de CD40 și CD40L sunt IDP severe cunoscute ca și sindroame de hiper-imunoglobulină M. Defecte ale proteinelor CD11 și CD18 pot cauza deficiența LAD.

**Celulele B de memorie, comutatoare:** celulele B de memorie sunt un grup de celule B care “își reamintesc” antigenii cu care corpul a mai intrat în contact. Când sunt stimulate de același antigen din nou, limfocitele B de memorie “se comută” pentru a produce anticorpi împotriva aceluiași antigen. Determinarea celulelor B de memorie, comutatoare poate fi utilă pentru diagnosticul imunodeficiențelor comune variabile (CVID), a sindromului de hiper IgE și a deficiențelor de CD40 și CD40L.

## DETERMINAREA IMUNOGLOBULINELOR

### NIVELELE DE IMUNOGLOBULINE

Imunoglobulinele (sau anticorpii) sunt proteine care recunosc microorganismele infectante și ajută celulele sistemului imun să le distrugă. În majoritatea IDP organismul produce nivele scăzute de imunoglobuline sau chiar deloc. Prin urmare determinarea imunoglobulinelor G (IgG), A (IgA), E (IgE) și M (IgM) este foarte importantă pentru diagnosticul IDP.

Nivelele imunoglobulinelor variază în funcție de tipul de IDP (vezi tabel). De exemplu, pacienții cu XLA (boală Bruton) prezintă nivele scăzute ale tuturor claselor de imunoglobuline. În deficitul selectiv de IgA, după cum sugerează și numele, este scăzut numai IgA. Pacienții cu deficiențe izolate de subclase de IgG prezintă nivele normale ale IgG total cu scăderea unuia sau a mai multor subtipuri (sau “subclase”) de IgG – determinarea acestor subclase fiind importantă pentru diagnosticul acestor boli.

| EXEMPLE DE IDP                    | IgG                                                   | IgA                 | IgE               | IgM                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| Ataxie telangiectazie             | Subclasele pot fi scăzute                             | Deseori scăzute     | Deseori scăzute   | Crescute (monomeri)  |
| XLA (Boală Bruton)                | Scăzute                                               | Scăzute             | Scăzute           | Scăzute              |
| Deficitul de CD40 / CD40L         | Scăzute                                               | Scăzute             | Scăzute           | Normale sau crescute |
| CVID                              | Scăzute                                               | Scăzute             |                   | Pot fi scăzute       |
| Sindromul de hiper IgE            | Normale                                               | Normale             | Crescute          | Normale              |
| Deficiențe ale subclaselor de IgG | Per total normale, una sau mai multe subclase scăzute | Normale             | Normale           | Normale              |
| SCID                              | De obicei scăzute                                     | De obicei scăzute   | De obicei scăzute | De obicei scăzute    |
| Deficitul selectiv de IgA         | Normale                                               | Scăzute sau absente | Normale           | Normale              |
| WAS                               |                                                       | Deseori crescute    | Deseori crescute  | Scăzute              |

CVID, imunodeficiență comună variabilă; SCID, imunodeficiență combinată severă; WAS, sindromul Wiskott-Aldrich; XLA, agamaglobulinemia X-linkată



Unele IDP (de ex. cele clasificate ca și boli prin dereglare imună) nu afectează nivelele serice de imunoglobuline. Așadar, faptul că nivelele serice de imunoglobuline sunt normale, nu exclude o IDP.

Este important de menționat că nivelele serice de imunoglobuline se schimbă pe parcursul copilăriei și de aceea rezultatele acestor teste trebuie interpretate în concordanță cu vârsta pacientului.

## RĂSPUNSUL ANTICORPIC LA VACCINARE

Vaccinurile sunt produse prin metode specifice, utilizând microorganisme care sunt omorâte sau inactivate. În mod normal, administrarea unui vaccin este urmată de producerea de anticorpi împotriva microorganismului respectiv și prin urmare, pregătește organismul pentru lupta împotriva unei infecții ulterioare.

În unele IDP obținerea imunității postvaccinale eșuează. De exemplu, pacienții cu anumite IDP nu produc o creștere normală a IgG ca răspuns la vaccinurile "polizaharidice" cum ar fi vaccinul antigripal B sau vaccinul împotriva pneumoniei cu *Streptococcus pneumoniae* (sau "anti-pneumococic"). Aceste IDP includ WAS, displazia ectodermală anhidrotică cu imunodeficiență (EDA-ID) și deficiența de anticorpi specifici cu nivele serice normale de imunoglobuline și număr normal de celule B.

Pentru mai multe informații despre utilizarea vaccinurilor la pacienții cu IDP, vedeți broșura IPOPI "Menține-te sănătos! Un ghid pentru pacienți și familiile lor".

Pentru diagnosticul de IDP, medicii determină nivelele serice ale anticorpilor (sau "titruri") la 3-4 săptămâni după administrarea vaccinului pentru a testa dacă sistemul imun răspunde corespunzător. Asemenea vaccinurilor "polizaharidice", răspunsul la vaccinurile proteice (precum cele împotriva tetanosului și difteriei) este de asemenea testat. Aceste răspunsuri trebuie interpretate în concordanță cu vârsta (în cazul copiilor) și în concordanță cu vaccinurile primite de acea persoană până la momentul respectiv.

## PROTEINELE SISTEMULUI COMPLEMENT

Sistemul complement este termenul utilizat pentru a descrie un grup de proteine serice care distrug microorganismele și colaborează cu alte celule imune. Un grup de IDP, numite deficiențe ale sistemului complement, sunt cauzate de defecte ale acestui sistem. Pentru diagnosticul acestor tipuri de IDP se utilizează teste specifice. Principalul test pentru investigarea sistemului complement este denumit complementul total CH50. Un alt test denumit AH50 evaluează o componentă specifică a sistemului complement și anume calea alternativă.

## ALTE INVESTIGAȚII

Anumite boli și medicamente pot determina uneori semne și simptome similare cu cele ale IDP. Următoarele analize pot fi efectuate pentru a elimina aceste cauze înainte de a diagnostica o IDP.

- Virusul imunodeficienței umane (HIV): virusul HIV atacă sistemul imun cu apariția bolii cunoscută sub numele de sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Testul HIV este o analiză de sânge simplă și accesibilă pe scară largă.

IDP sunt afecțiuni genetice care sunt prezente cel mai adesea de la naștere. Acestea nu sunt asociate cu HIV/SIDA, care sunt cauzate de virusul HIV, și acestea nu pot fi "luate" sau "răspândite".

- Bolile autoimune: sunt multiple determinând diverse simptome și prin urmare, pot fi efectuate analize de sânge pentru a exclude aceste afecțiuni. De exemplu, determinarea factorului reumatoid în sânge este efectuată pentru a exclude artrita reumatoidă.
- Screeningul cancerului: Aceste teste sunt deseori indicate pentru a depista cancerul la pacienții cu simptome care sugerează o IDP. Pot fi utilizate investigații de imagistică medicală, de exemplu pentru scanarea ganglionilor limfatici se poate apela la rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau la tomografia cu emisie de pozitroni (PET).



## TESTAREA GENETICĂ

IPD sunt cauzate de defecte ale genelor (acestea sunt porțiuni din ADN) implicate în dezvoltarea și funcționarea sistemului imun. Astăzi sunt cunoscute cu exactitate defectele genetice care cauzează anumite IDP. Acestea includ SCID, CGD, sindroamele de hiper IgE, WAS, XLA, defectele sistemului complement dar și alte IDP. Aceste defecte sunt cel mai adesea moștenite de la părinți, dar ele pot fi determinate și prin mutații genetice apărute pe parcursul sarcinii. O anamneză familială atentă poate oferi informații importante pentru diagnosticul IDP.

Prin analizarea ADN-ului unui pacient, medicii pot identifica orice defect prezent și astfel se confirmă diagnosticul unei IDP specifice. Aceasta este numită investigație genetică și poate de asemenea:

- Oferi suport în deciziile privind tratamentul IDP, inclusiv înlocuirea genei defecte, în țările în care aceasta se efectuează.
- Anticipa evoluția IDP și cum va afecta aceasta pacientul în viitor ("prognosticul")
- Verifica dacă un făt nenăscut prezintă un defect genetic care cauzează o IDP (așa-numitul diagnostic "prenatal").
- Oferi suport în consilierea adulților cu IDP care doresc să aibă copii. IDP sunt transmise prin diferite modalități complexe. Ideal, persoanele cu IDP care doresc să aibă copii trebuie să solicite consiliere genetică pentru a fi informați asupra riscurilor de transmitere a IDP urmașilor lor.

Investigația genetică poate fi efectuată numai în laboratoare specializate. Acestea nu sunt disponibile în toate țările. Organizațiile naționale ale pacienților cu IDP pot oferi informații suplimentare cu privire la disponibilitatea investigațiilor genetice în anumite țări.

Deși investigația genetică este foarte utilă în diagnosticul multor IDP, mai sunt imunodeficiențe în care baza genetică nu este cunoscută (precum cele din grupul CVID).



## ALTE INFORMAȚII ȘI SUPORT

Această broșură a fost produsă de IPOPI. Și alte broșuri sunt disponibile în această serie. Pentru informații suplimentare și detalii despre organizațiile pacienților cu IDP în 43 de țări din întreaga lume, vă rugăm să vizitați [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org). Două surse notabile pentru informații detaliate sunt:

Clasificarea internațională a IDP din 2011, publicată online gratuit : Al-Herz W, și alții. Imunodeficiențele primare: o actualizare a clasificării de către comisiile de experți pentru imunodeficiențele primare ale Uniunii Internaționale a Societăților de Imunologie. *Frontiers in Immunology* 2011; vol. 2: article 54

Protocolul de screening pentru IDP din 2011 publicat de Societatea Europeană pentru Imunodeficiențe și colegii: De Vries E, și alții. Screeningul pacienților pentru imunodeficiențe primare, un protocol etapizat conceput pentru non-imunologi: 2011 actualizat. *Clinical and Experimental Immunology* 2012; vol. 167: p. 108–119



*carpid*



Fundația  
Comunitară  
Timișoara

**alergotură**  
Clubul tău sănătos



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 Octapharma.

**octapharma**