

Imunoglobulinele cu administrare subcutanată, în România

Imunodeficiențele primare (IDP) cuprind un grup de peste 150 de boli cauzate de defecte ale răspunsului imun, care, ca drept numitor comun incapacitatea organismului de a lupta eficient împotriva multitudine de agenți infecțioși la care este expus. Alături de tipul clinic dominat de infecții severe, recurente, IDP se asociază frecvent cu afecțiuni autoimune, boli inflamatorii cronice și boli limfoproliferative.

La pacienții cu IDP, riscul dezvoltării unei tumori maligne este cu 25% mai ridicat față de populația generală, neoplaziele reprezentând a doua cauză de deces prin IDP, după complicațiile infecțioase. IDP aduc un real impact nestor asupra pacienților și familiilor acestora, prin morbiditatea semnificativă asociată și speranța de viață redusă.

Imunodeficiența comună variabilă (CVID) reprezintă cea mai frecventă imunodeficiență primară umorală (prin deficit de anticorpi) simptomatică (adulți). CVID afectează o persoană din 50.000 și debutează oricând între vârsta copilăriei și decada a patra de viață. Dorim să reducem în atenție posibilitatea exprimării clinice a imunodeficiențelor primare la vârsta adultă. Astfel, cele imunodeficiențe primare sunt, cel mai adesea, evidente clinic la vârstă tinere, debutul manifestărilor la vârsta adultă nu exclude diagnosticul.

România se confruntă cu o diagnosticare tardivă a imunodeficiențelor și cu efectele devastatoare ale lipsei de preparate de imunoglobuline. Terapia substitutivă cu imunoglobuline a persoanelor cu imunodeficiență primară este singura strategie salvatoare de viață. Fără îndoială, imunodeficiențele primare sunt subdiagnosticate în țara noastră, iar cazurile raportate reprezintă doar vârful aisbergului.

În lumina celor prezentate, se impune o mai bună cunoaștere a criteriilor care ridică suspiciunea de IDP (tabelul 1), ca premisă a unui diagnostic corect și precoce și o asumare a necesității instituirii terapiei corespunzătoare, de suplinare a deficitului

Tabelul 1. Criterii care ridică suspiciunea de imunodeficiență	
Criteriu major	Infecție severă, repetată*
Criterii minore	Erupție cutanată, vitiligo Diaree cronică Retard staturo-ponderal Hepatosplenomegalie Ulcerații orale Istoric familial de imunodeficiență

*Infecții cu germeni necriminali sau oportuniști (ex. *Pneumocystis*, *Aspergillus*), care necesită spitalizare, terapie parenterală, răspuns incomplet la tratament, etc. complicații severe (deformități scheletice, intoxicații, sinuzite, otomielom, encefalită, meningită).

de anticorpi, ca unică metodă de reducere a riscului de complicații și de prelungire a speranței de viață.

Terapia substitutivă cu imunoglobuline este tratamentul de elecție al imunodeficiențelor primare prin deficit de anticorpi (tabelul 2) și vizează, prin normalizarea nivelului de anticorpi protectori, izotipul G, reducerea morbidității prin complicații infecțioase, creșterea speranței de viață și ameliorarea calității vieții. De la prima administrare a imunoglobulinelor cu scop substitutiv în anul 1950 și până în prezent, medicina a parcurs pași importanți în ajutarea persoanelor cu deficit de anticorpi. Inițial, imunoglobulinele au fost administrate intramuscular și, ca urmare a prezenței de agregate de imunoglobuline în produsele utilizate, provocau durere și asociat

reacții adverse redutabile. Ulterior, administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor (IGIV) a condus la un mai bun control al nivelului seric de anticorpi și la reducerea consecutivă a riscului de infecții, alături de reducerea semnificativă a reacțiilor adverse asociate terapiei. În acest ultim registru sunt incluse reacțiile imune de hipersensibilitate imediată, IgE mediata (anafilaxie), și cele nespecifice, de furtună citokinică, cauzate de degranularea nespecifică și sistemică a celulelor imune. Acest eveniment conduce, prin eliberarea de mediatori proinflamatori, la un tablou clinic ce poate mima anafilaxia. Reacțiile adverse frecvent asociate terapiei IGIV sunt: cefalee, vertij, astenie, febră, frison, erupție cutanată. Ele survin la aproximativ 29% din pacienții tratați.

Eficiență și siguranță

Anul 1991 aduce, grație dr. Ann Gardulf, cercetător clinician la Institutul Karolinska, Suedia, posibilitatea administrării produselor de imunoglobuline pe cale subcutanată (SCIG), cu ajutorul unor pompe care asigură o infuzie rapidă. Anul 2006 marchează aprobarea SCIG de către FDA (Food and Drug Administration). Terapia SCIG s-a dovedit o metodă sigură și eficientă și aduce un mai bun profil de tolerabilitate și o ameliorare a calității vieții comparativ cu administrarea IGIV. Reacțiile adverse în contextul terapiei SCIG sunt rare, acestea survin la mai puțin de 1% din cazuri. Ca urmare, calea de administrare subcutanată a imunoglobulinelor a câștigat tot mai mult teren. România se alinază, 27 de ani mai târziu față de inaugurarea SGIV, posibilității de administrare a imunoglobulinelor pe cale subcutanată.

Produsele de imunoglobulină administrate pacienților cu imunodeficiențe provin din sângele indivizilor sănătoși care se adresează centrelor de transfuzii. Acesta este testat pentru diferite infecții virale (virusul hepatitei B și C, HIV) și, ca urmare a obținerii de rezultate negative, este supus unor tehnici de inactivare virala. Toate aceste etape reduc semnificativ riscul transmiterii de infecții virale (HIV, West-Nile, virusurile hepatitei B, A, parvovirusuri) și prioni (Creutzfeldt-Jakob). Produsele de IGIV și SCIG conțin predominant molecule de IgG, alături de cantități reduse de IgA, precum și anticorpi izotipurile G și M direcționați împotriva unor agenți infecțioși, virali și bacterieni.

Studiile clinice care au evaluat comparativ eficiența IGIV și a SCIG au demonstrat o eficiență similară a acestora în ceea ce privește prevenția infecțiilor, rata spitalizării pentru complicații infecțioase, absența unui școlar sau de la locul de muncă și necesarul în zile de terapie cu antibiotic. Administrarea cu frecvență mai înaltă

Tabelul 2. Imunodeficiențele primare prin deficit de anticorpi

Boală	Indicație de terapie substitutivă cu imunoglobulină?
Agamaglobulinemia	DA
Imunodeficiența comună variabilă	DA
Deficitul selectiv de IgA*	NU
Deficitul subclasei de IgG	Dacă există impact clinic (infecții recurente)
Hipogamaglobulinemia tranzitorie a nou-născuților**	DA
Sindromul hiperIgM	DA
Sindromul Wiskott-Aldrich	DA
Sindromul ataxie-telangiectazie	DA
Digenizarea reticulară	DA
Sindromul de George	Doar la pacienții cu nivel redus de IgG

*Terapia substitutivă cu imunoglobulină este contraindicată de absența IgA. Exponerea la IgA a unui individ cu deficit selectiv de IgA va conduce către un răspuns imun specific (creșterea de IgG anti-IgA și apariția unei clinici prin anafilaxie) direcționat împotriva IgA, ca urmare a expunerii ulterioare la aceasta.

**Într-o astfel de entitate tranzitorie, se recomandă monitorizarea pacientului, terapia substitutivă fiind, în mod obișnuit, necesară.

a SCIG (în general săptămânal) comparativ cu IGIV permite menținerea unui nivel constant al IgG seric și are potențialul să asocieze un răspuns imun antinfecțios mai eficient. În cazul IGIV, studiile de farmacocinetică au demonstrat un vârf al nivelului de IgG la 15 minute, un declin semnificativ la 48 de ore și o descreștere constantă ulterioară a acestuia, raportat față de momentul administrării.

Complicații ale imunodeficiențelor

Anul 2018 aduce în România noi perspective terapeutice la pacienții cu angioedem ereditat (AE), o imunodeficiență cauzată de deficitul unei proteine care reglează activarea unei componente a imunității, respectiv sistemul complement. Sub aspect clinic, AE este caracterizat prin angioedem izolat, recurent, potențial fatal, prin edem laringian și asfixie. Se apreciază că până la 50% din persoanele cu angioedem ereditat vor prezenta afectare laringiană în decursul vieții. Orice persoană cu istoric personal de angioedem izolat recurent trebuie să se adreseze medicului specialist alergolog și să se investigheze în direcția unui posibil AE. În absența tratamentului corespunzător, atacurile de AE pot fi fatale.

Departamentul de Alergologie și Imunologie al IRGH „Prof. dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca are în evidență peste 60 de pacienți cu IDP. Dintre aceștia, 18,03% suferă de AE, 72,13% prezintă CVID, 1,64% au agamaglobulinemie Bruton, 4,92% au deficit imun selectiv de IgA și 3,28% au boală granulomatoasă cronică. Peste 26% din pacienții aflați în evidența departamentului cu diagnosticul de IDP au istoric personal de cancer (leucemii, limfoame, cancer gastric, carcinom tiroidian). Alți trei pacienți au decedat la vârste tinere (17, 24 și 48 de ani), prin complicații neoplazice. Toți pacienții cu deficit imun de anticorpi au istoric personal de infecții severe, recurente. Afecțiunile alergice au fost documentate la 22,9% din pacienți, iar autoimunitatea se suprapune la 19,67% din aceștia.

În loc de concluzii

Imunodeficiențele primare reprezintă o adevărată povară pentru pacient și reduc semnificativ calitatea vieții și speranța de viață a acestora. Terapia cu imunoglobuline pe cale subcutanată este o metodă sigură și eficientă de tratament a imunodeficiențelor primare prin deficit de anticorpi, iar introducerea în România a noilor strategii de substituție imună este un pas esențial către ameliorarea calității vieții, prevenția complicațiilor prin boala și prelungirea speranței de viață a pacienților cu imunodeficiențe primare.

Similar, accesul la cele mai noi terapii care blochează mecanismele patologice din angioedem ereditat aduce noi perspective de control eficient al atacurilor de boală. Diagnosticul precoce reprezintă criteriul sine qua non în abordarea corectă a persoanelor care suferă de imunodeficiență primară.

**Dr. Irena NEDELEA^{1,2},
prof. dr. Diana DELEANU^{1,2,3}**

1. Disciplina de Alergologie și Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
2. Departamentul de Alergologie, Institutul Regional de Hepatologie și Gastroenterologie „Octavian Fodor”, Cluj-Napoca
3. Departamentul de Medicină Internă, Institutul Regional de Hepatologie și Gastroenterologie „Octavian Fodor”, Cluj-Napoca

Vaccinarea pneumococică, recomandări și contraindicații

Pneumonia pneumococică reprezintă o infecție care poate avea un debut brusc, afectând cu precădere pacienții vârstnici și pe cei spitalizați. În ciuda existenței unor factori de risc, această boală poate afecta orice persoană, iar *Streptococcus pneumoniae* este un agent etiologic frecvent implicat în apariția pneumoniei.

Se pare că există un răspuns imun mai bun la suprapunerea celor 13 tulpini de pneumococ, dacă PCV13 este primit mai întâi.

Vaccinarea pneumococică reprezintă o metodă de prevenție a unui tip specific de infecție pulmonară cauzată de bacteriile *Streptococcus pneumoniae*. Există mai mult de 90 de serotipuri diferite de bacterii pneumococice, 13 dintre acestea, cele mai patogene, fiind acoperite de vaccin. Vaccinul este injectat în organism pentru a stimula sistemul imunitar să producă anticorpi împotriva bacteriilor pneumococice. Această metodă de stimulare a sistemului imunitar îndreptată împotriva unui microb specific se numește imunizare.

Indicații

Vaccinarea pneumococică trebuie luată în considerare la persoanele din următoarele grupuri cu risc: adulți cu vârsta peste 65 de ani, copii peste doi ani cu tulburări cardiace sau pulmonare cronice ori pacienți cu boli cronice (incluzând insuficiență cardiacă congestivă, diabetul zaharat, bolile hepatice cronice, alcoolismul, cardiomiopatia, bronșita cronică, boala pulmonară obstructivă cronică sau emfizemul, splenectomia în antecedente, leucemiile, mielomul multiplu, insuficiența renală, transplantul de organe sau afecțiunile imunopresupresive etc.).

Contraindicații

Vaccinul pneumococic nu trebuie administrat la persoanele cu antecedente de reacții de hipersensibilitate la vaccin. Siguranța vaccinului pneumococic pentru femeile gravide nu a fost încă studiată. Femeile însărcinate trebuie să se consulte cu medicul curant înainte de a fi vaccinate. Femeile care prezintă un risc ridicat de boală pneumococică trebuie vaccinate înainte de a rămâne gravide, dacă este posibil.

Cum se administrează

Vaccinul pneumococic este administrat la adulți printr-o singură injecție. Se prezintă sub formă de soluție lichidă și se injectează cei 0,5 ml intramuscular, în mod tipic în mușchiul deltoid, sub cutanat. Zona injectată este, de obicei, dezinfectată anterior prin aplicarea de alcool.

Vaccinul pneumococic polizaharidic conjugat 13-valent se administrează într-o serie de patru injecții la copii. Persoanele vaccinate înainte de vârsta de 65 de ani trebuie revaccinate la împlinirea acestei vârste, dacă au trecut cinci sau mai mulți ani de la prima doză administrată. Pentru pacienții splenectomizați, transplantați sau cu boală renală cronică, imunopresupresate sau cu imunodeficiență, vaccinul tre-

buie administrat cel puțin la cinci ani după prima doză. Vaccinul pneumococic nu cauzează, în mod obișnuit, reacții adverse, însă pot apărea dureri și/sau roșeață la locul injectării, febră, erupție cutanată și reacții alergice.

Vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (PCV13) este recomandat în prezent pentru toți copiii cu vârsta sub cinci ani, toți adulții cu vârsta de 65 de ani și persoanele cu vârsta cuprinsă între șase și 64 de ani cu anumite afecțiuni medicale. Vaccinul polizaharidic pneumococic cu 23 de valențe (PPSV23) este recomandat în prezent pentru toți adulții peste 65 de ani și pentru copii cu vârsta de doi ani și mai în vârstă și cu risc crescut de boală pneumococică (infecție HIV, de exemplu). PPSV23 este, de asemenea, recomandat pentru utilizarea la adulții cu vârsta cuprinsă între 19 și 64 de ani cu tabagism cronic sau la cei astmatici.

Recomandări actuale pentru administrare la adulții sănătoși

Pacienții care sunt sănătoși și nu au primit niciodată vaccinul pneumococic, în cazul în care au peste 65 de ani, ar trebui să primească primul PCV13, iar apoi, în decurs de șase luni până la un an, să primească PPSV23. Cei care au primit deja PPSV23 ar trebui să primească PCV13 aproximativ un an mai târziu. În cazul în care persoana a primit PPSV23 cu peste cinci ani mai devreme, aceasta ar trebui în mod esențial să fie tratată ca și când nu ar fi primit niciodată vaccinul, obținând injecția PCV13, urmată de PPSV23 după aproximativ șase până la 13 luni. În general, se pare că există un răspuns imun mai bun la suprapunerea celor 13 tulpini de pneumococ, dacă PCV13 este primit mai întâi. Efectele adverse sunt similare și minime, în principal durere la locul injectării, oboseală, cefalee, frisoane și durere difuză.

Dr. Petru Emil MUNTEAN

Bibliografie

1. Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:816
2. Tomczyk S., Bennett NM., et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:822
3. European Centre for Disease Prevention and Control - Vaccine schedule. http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/pages/schedule.aspx
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:294
5. Prevnar 13 (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine - Diphtheria CRM197 Protein) - Highlights of prescribing information. http://www.fda.gov/downloads/Biologics/BioDrugs/Vaccines/Vaccine/ApprovedProducts/UCM201669.pdf
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59:1102
7. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCS) Report. Emerging Infections Program Network: Streptococcus pneumoniae, 2010 (ORIG). http://www.cdc.gov/abc/reports-findings/surveysreports/spnen10-orig.pdf
8. PNEUMOVAX 23 (pneumococcal vaccine, polyvalent) sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection - prescribing information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf
9. Prevnar 13 prescribing information. http://www.fda.gov/downloads/biologics/bloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201669.pdf

Valoarea interpretării automate a electrocardiogramei

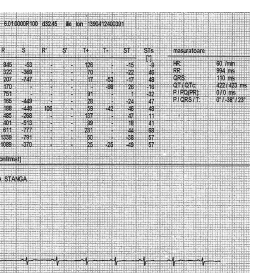
A trecut mai bine de un secol de la introducerea electrocardiografiei, metoda nefiind depășită până în prezent, în ceea ce privește valoarea sa diagnostică. Desigur, electrocardiografia a reprezentat un enorm progres în materie de tehnici de explorare, furnizând detalii structurale anatomice ale cordului foarte prețioase, dar un bun semnal, prin intermediul unui examen clinic de funde, poate acoperi o bună parte din detaliile furnizate de ecograf. Urmărirea în evoluție a pacientului este realizată acum prin examinări clinice repetate, după ce dispunem de o ecocardiografie, repetarea acesteia fiind relativ costisitoare și nu întotdeauna la îndemână.

Patologia cardiacă este dominată în prezent de cardiopatia ischemică. În acest caz, electrocardiograma, fiind ușor de executat, necostisitoare, repetabilă cu ușurință, executată într-un timp minim și chiar la intervale foarte scurte (ore) atunci când se suspectează un accident coronarian (evaluarea în dinamică), este suverană. În schimb, în cardiopatiile, mult mai rare de altfel, ecocardiografia este cea mai importantă. Chiar dacă un clinician avizat deosebește clinic o extrasistolă ventriculară de una supraventriculară, poate identifica un BAV (bloc atrioventricular) de gradul II cu blocarea tipului Mobitz ș.a., electrocardiograma este de neînlocuit în evaluarea

aritmilor cardiace. Urechea nu poate deosebi o extrasistolă ventriculară autentică de una atrială cu conducere aberantă, dar pulsul jugular, dacă este bine vizibil, poate permite și aceasta. Urechea poate stabili punctul de plecare al extrasistolei ventriculare, dacă originea este în ventriculul drept, S1 este foarte estompat; dacă pleacă din ventriculul stâng, avem debulbarea de zgomote caracteristică blocului de ramură dreaptă (BRD). Amintim doar că Wenckebach a descris prin auscultatie tipul de BAV care-i poartă numele, confirmat apoi electrocardiografic. Practic, înconsul cardiacologic nu se poate dispensa de electrocardiogramă. Cabinele medicilor de

familie dispun de aparatura necesară. Interpretarea traseului electrocardiografic nu este însă întotdeauna ușoară. Dificultățile sunt uneori foarte mari, chiar și pentru un cardiolog cu înaltă experiență. Problemele electrocardiografice nu sunt ușor de rezolvat, necesită timp și măsurători, constituie una dintre probele dificile la examenul de medic primar cardiolog. Producătorii de aparatură medicală au venit în ajutorul practicianului, îndeosebi în sprijinul medicilor generalști, încorporând un sistem de analiză automată a traseului. Sistemul este foarte util, dar atrage atenția că nu sunt rare situațiile în care interpretarea a fost eronată. Din acest motiv, considerăm indicată examinarea traseului electrocardiografic de un cardiolog avizat atunci când există suspiciuni sau când pe buletinul de interpretare automată se semnalează mesajul „anormal”.

Spre exemplificare, traseul alăturat a fost etichetat ca flutter atrial, omițând, în



acești timp, alterările de fază terminală din derivațiile precordiale. Este recunoscută însă hiperdevierea axului QRS la stânga. Deci, ori de câte ori există o neconcordanță între examenul clinic și buletinul enis automat, se recomandă consultarea unui medic cardiolog. Nu toate electrocardiografele dispun de un sistem electronic de interpretare la fel de performant, iar erorile de soft nu pot fi excluse cu totul.

Conf. dr. Corneliu ZEANA

Precizare: În articolul „Tratamentul sclerozei multiple” publicat în Viața medicală nr. 24 din 15 iunie 2018 a apărut, din greșală, mențiunea că alentuzamab ar fi fost retras de pe piață în 2018. Medicamentul nu a fost retras, el există pe piață.

