CZU: 612.017.1:312.6
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.02

IMUNITATEA ÎN SĂNĂTATEA COPILULUI ȘI MORBIDITATEA PEDIATRICĂ – PARTICULARITĂȚI DE VÂRSTĂ

Șciuca Svetlana, Tomacinschii Cristina
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, svetlana.sciuca@usmf.md

Abstract. *In this article we presented the characteristics of the immune system at different periods of childhood, the particularities of the adaptation of the humoral and cellular immunity to the newborn, infant and child, the stages of the development of the immune system organs at different ages of the child. Primary immunodeficiency is a heterogeneous group of genetic disorders of immune system. PID are genetic disorders related to more than 485 genes, with a heterogenous expression, in form of more than 500 phenotypically different pathological entities*

Key words. *Immunity, primary immunodeciency, children.*

Introducere

Sistemul imun este un complex polimorf de organe și structuri limfoide, elemente celulare, factori umorali și citokine, care este marcat de un proces evolutiv cu caracteristici bine definite în perioadele copilăriei. Imunitatea prezintă o rețea interactivă ale tuturor componentelor și elementelor structurale ale sistemului limfatic, formelor celulare si umorale cu proprietăți de apărare a organismului copilului de agresiuni și factori din mediul ambiant [1, 2 ,4, 5, 16, 21].

Organele și funcțiile sistemului imun

Timusul – organul limfoid primar central al sistemului imun cu structură limfoepitelială și rol primordial în procesele de diferențiere a limfocitelor T pentru asigurarea unei homeostazii optimale a organismului copilului. Structura timusului este prezentată de multipli lobuli formați din stratul cortical (limfocite mari, celule stem, limfocite mici cu markeri antigenici pentru subpopulațiile T limfocitare) și stratul medular (corpusculii Hassal, celule epiteliale limfocite timus-dependente, care se transferă în patul sanguin pentru a se implica în reacțiile imune). În copilărie timusul este expus unei proliferări tisulare intensive și

majorarea dimensiunilor la nou-născut, sugar și menține acest vector până la vârsta de 6 ani, când se începe micșorarea timusului cu o involuție progresivă în perioada pubertară. În cadrul proceselor infecțioase, în special, cu sediul în sistemul respirator, țesutul limfatic al timusului proliferează intensiv cu o hiperplazie și majorarea considerabilă a dimensiunilor, care ulterior prezintă o involuție foarte lentă postinfecțioasă în cadrul episodului morbid. Aceste reacții ale sistemului imun cu timomegalie caracterizează reacția hiperergică la infecții a copilului cu constituție limfatică și certifică o funcție imatură, perturbată a imunității; timomegalia este considerată un risc pentru moartea subită la sugar și copilul mic [4-6, 11, 15, 16, 20].

Măduva osoasă – organ primar central al sistemului imun cu funcție de diferențiere a celulelor stem în structuri celulare imunocompetente – precursoare a populațiilor/subpopulațiilor limfocitare.

Ganglionii limfatici prezintă structuri limfatice periferice cu rol important în funcționalitatea sistemului imun la copil. Spectrul celular al ganglionilor limfatici este prezentat de celule stem și celule precursoare a seriei granulocitare și limfocitare (6-8%). Ganglionii limfatici sunt formați din folicule limfoide, centre germinative, unde se realizează o mitoză intensivă, iar spectrul celular include limfoblaști, limfocite medii, celule plasmatice, limfocite T, macrofage. Dimensiunile nodulilor limfatici sunt relativ majorate în perioadele copilăriei, iar limfadenopatia periferică este un marker al proceselor infecțioase localizate [1, 5, 16, 19, 21].

Organele limfoide ale sistemului respirator sunt formate din țesutul limfoid *(bronchus associated limphoid tissue)*, care include formațiunile adenoide (tonzilele nasofaringiene), amigdalele palatine, amigdalele tubare, amigdala lingual㠹esutul limfoid al peretelui faringelui (foliculi limfoizi, insule limfoide), care realizează o barieră fizică din țesuturi limfoide – inelul Waldayer, care este cel mai important sediu al celulelor prezentatoare de antigen în organism.

Foliculii limfatici ai sistemului digestiv sunt formați din țesutul limfoid al tractului gastro-intestinal *(gut associated lymphoid tissue)* constituit din structuri tisulare limfoide situate în tunica proprie a stomacului și intestinelor. Un element de semnificație majoră sunt plăcile Peyer, amplasate în intestin, iar compoziția celulară include aglomerări de macrofage, limfocite, plasmocite. Antigenele bacteriene, virale din lumenul intestinal prin procedee de înglobare, fuziune, translocare sunt

prezentate limfocitelor cu inițierea ulterioară a răspunsului imun – prelucrarea antigenului de subpopulațiile limfocitare implicate și activarea limfocitelor B din centrele germinative cu formarea plasmocitelor, care sunt responsabile de inițierea sintezei anticorpilor specifici la antigenii incriminați și producția IgA secretorii. Foliculi limfoizi au o compoziție celulară polimorfă – limfocite B, celule T helper și T supresoare, celule cu proprietăți de adeziune, pinocitoză și eliminare a antigenului pentru prelucrare în celulele dendritice, macrofagele subepiteliale cu prezentare ulterioară limfocitelor locale [2, 5, 16].

Apendicele este o structură limfoidă atașată intestinului cu organizare macrofagică și funcțională similară plăcilor Peyer cu foliculi limfoizi formați din aglomerări de limfocite B și secretoare interfoliculare care conțin limfocite T.

Splina – organ hematopoietic, dar și de importanță semnificatiivă pentru sistemul imun. Structurile macrofagale din pulpa roșie a splinei realizează funcții de filtru sanguin, elimină din sânge particule străine, fragmente celulare, eritrocite îmbătrânite și celulele pe care sunt fixate complexele imune, este locul reacțiilor imunologice specifice la antigenele care circulă în sânge. Funcția majoră a splinei este producerea imunoglobulinelor și sinteza anticorpilor față de antigenele circulante, realizată prin intermediu limfocitelor B activate în pulpa albă, a plasmocitelor din pulpa roșie și a celulelor NK din zona marginală. Hiperplazia țesuturilor splinei se produce în infecțiile cu tropism la organele limfatice – virusuri, protozoare, micobacterii, care induc procese inflamatorii, dar și facilitează procesele de activare a celulelor sistemului imun, in special, a clasterelor limfocitare din splină [2, 4, 6, 15, 19].

Un prim element al sistemului imun este reprezentat de bariere, care sunt reprezentate de piele, mucoase, mucus, enzime și IgA secretor de la suprafața acestora [4, 16, 21].

Sistemul imun și țesutul limfoid al tegumentelor prezintă un complex de mecanisme de protecție a organismului de factori antigenici, influențe nocive exogene prin intermediul structurilor celulare limfoide și compușilor umorali cu localizare în piele. Sistemul celular imun tegumentar include celule Langerhans – celule dendritice, care se diferențiază din măduvă osoasă, cu localizare în epiderm, anexele pielii, mucoasa orală și esofagiană. În epiderm, derm și mucoase se conțin și limfocite T, preponderent celule $CD8^+$, $CD4^+$. Sistemul macrofagal al tegumentelor este reprezentat de fagocite mononucleare, care au funcții de protecție a gazdei prin proprietăți de procesare a antigenului și

prezentarea lui limfocitelor T. Factori celulari nespecifici de protecție (fibrocite, histiocite, melanofagi, fibroblași) realizează fenomene fagocitare. Protecția nespecifică este asigurată de mantia cutanată – un strat biologic activ compus din acid lactic, acizi lipidici nesaturați, care inhibă proliferarea microflorei patogene și a virusurilor. Factori imuni umorali de protecție ale tegumentelor sunt prezentați prin imunoglobuline, anticorpii specifici, anticorpi homocitotropi formați din Ig specifice și mastocitele, bazofile [1, 5].

Sistemul celular al imunității

Limfocitele T au o mare precizie în recunoașterea structurilor antigenice și în felul care îl atacă, ceea ce induce o afectare mai mică a țesuturilor adiacente cu leziuni tisulare minime. Caracteristic este o viteza de reacție lentă la primul contact, fiind nevoie de timp și contacte multiple repetate pentru a deveni mai eficiente în distrugerea țintelor [5-7].

Limfocitele B sunt celule producătoare de imunoglobuline serice A, M, G, a anticorpilor, dar sunt implicate și în prezentarea de antigene. Acestea recunosc cu o precizie înaltă antigenele, au o specificitate mare, ceea ce înseamnă că nu deteriorează țesuturile, dar au o viteza mica de reacție la primul contact și au nevoie de timp pentru sinteza anticorpilor specifici, dar în timp, prin contacte repetate, devin din ce în ce mai eficiente în producția de anticorpi [1-4, 7, 16].

Limfocitele NK (*natural killer*) au o mare putere de recunoaștere a antigenelor, pe care-i identifică cu precizie. Aceste limfocite sunt capabile să recunoască celulele infectate cu microbi, virusuri, paraziți, dar și celulele maligne care au pierdut anumiți markeri de suprafață sau care au început să exprime markeri noi. Celulele NK au o viteza mare de reactivitate odată ce ținta a fost marcată, precizie mare, specificitate, efect sigur, nu produc leziuni ale celulelor normale [5-7, 11].

Sistemul complementului cu cascada multiplelor molecule, care se activează consecutiv, ulterior acționează relativ rapid, distrug structurile străine, atacă membranele care nu-s protejate de moleculele proprii, specifice și recognoscibile de elementele complementului [2, 6, 11].

Particularități ale imunității în perioadele copilăriei

Sistemul imun al nou-născutului prezintă semne de imaturitate a limfocitelor, a mecanismelor de cooperare a populațiilor și subpopulațiilor limfocitare, imaturitate funcțională celulară cu sinteză

insuficientă de imunoglobuline, anticorpi specifici, dar și prin fenomene supresorii exprimate în funcționalitatea organelor sistemului imun [2, 4, 5, 16, 21].

Caracteristicile antigenice ale sistemului imun în perioada neonatală sunt determinate de trecerea nou-născutului din condițiile sterile intrauterine într-un mediu format din structuri antigenice bacteriene, virale, micotice. Postnatal se produce însămânțarea organismului copilului cu germenii din mediul biologic cu formarea biocenozei fiziologice a sistemului digestiv. În tractul respirator superior al nou-născutului se instalează flora bacteriană pneumotropă, proliferarea căreia este controlată de mecanismele locale de protecție antiinfecțioasă, care sunt imature și determină riscuri pentru infecții respiratorii în copilărie. Procesele de colonizare cu germeni determină extinderea memoriei imunologice și formarea imunității de durată, protejând ulterior copilul de multe infecții, în special, de cele care stimulează sinteza anticorpilor specifici protectivi de durată. Un rol important în formarea protecției antiinfecțioase la copil revine imunoprofilaxiei specifice prin vaccinare programată, care fortifică funcțiile sistemului imun și determină sinteza anticorpilor specifici la vaccinurile administrare conform programului național.

Stimularea masivă antigenică din perioada postnatală favorizează dezvoltarea țesuturilor limfoide ale copilului, proliferarea limfocitelor cu migrarea lor în ganglionii periferici, creșterea greutății lor, dezvoltarea intensivă a centrilor germinativi din structurile limfoide. Aceste fenomene determină intensificarea proceselor de maturare a limfocitelor, majorarea numărului de plasmocite – limfocite mature funcțional, care sintetizează imunoglobuline, anticorpi specifici la stimulii antigenici exogeni (bacterii, virusuri). Caracteristic pentru nou-născut este o limfopoieză și imunitate celulară funcțional deficitară, deși numărul de limfocite în sângele periferic este majorat. Adaptarea hemoleucografică în perioada neonatală este determinată de încrucișarea fiziologică a formulei leucocitare la vârsta de 5-7 zile cu majorarea treptată a numărului de limfocite. Limfocitoza fiziologică absolută și relativă din primii ani persistă până la vârsta școlară, astfel că numărul de limfocite devine mai mic decât cel al neutrofilelor după vârsta de 6-7 ani [1, 3, 4, 16]. În această perioadă se realizează procese de diferențiere și maturare a diferitor linii limfocitare T și B, care acumulează receptori antigenici pentru recunoașterea antigenelor heterogene. Concomitent se acumulează limfocitele T cu memorie. Este demonstrat, că structura morfologică a

limfocitelor nu se modifică în relație cu vârsta, iar fenotipul imun rămâne constant.

Structura populațională a limfocitelor la nou-născut este caracterizată printr-un număr exagerat de limfocite T nespecializate, ineficiența cooperării populațiilor limfocitare, prin care răspunsul imunologic la prezentarea antigenului este imperfect. Copilăria este marcată prin număr crescut al valorilor absolute (1000-1200/ml) și relative (65-80%) ale limfocitelor T în sângele periferic, iar ponderea limfocitelor T active constituie 20-23%. Populația de limfocite T se caracterizează prin imaturitatea funcțională, la fel și subpopulația de T helper, care se majorează lent după vârsta de 2 ani. Capacitatea de diferențiere a limfocitelor în T-helper este redusă, fapt care generează stimularea compensatorie a sistemului macrofagal de protecție antiinfecțioasă. În cadrul mecanismelor de cooperare limfocitară la nou-născuți lipsește semnalul de interacțiune a limfocitelor T cu limfocitele B, care sunt într-o stare funcțională redusă și nu pot asigura o sintetiză suficientă de imunoglobuline – doar 20% limfocite B pot sintetiza imunoglobuline. Este demonstrat, că structura morfologică a limfocitelor nu se modifică în dependență de vârsta copilului, iar fenotipul imun de asemeni este constant [1, 5, 16, 21].

Mecanismele celulare nespecifice de protecție la nou-născut se pot realiza prin activarea fagocitozei și prezentarea antigenelor, care facilitează concentrarea neutrofilelor în organele afectate antigenic, migrarea eficientă a monocitelor din măduva osoasă în sânge. Capacitatea monocitelor de a produce citokine proinflamatorii este eficientă din perioada intrauterină și nu este influențată de vârsta de gestație a nou-născutului. Sistemului umoral nespecific de protecție este reprezentat de lizozim, care se determină în concentrații majorate în perioada neonatală cu reducerea ulterioară până la valori normale. Lactoferina din neutrofile se apreciază în cantități optimale la copii. Fibronectina plasmatică cu proprietăți de opsonizare la nou-născuți se determină în concentrații reduse, fapt care favorizează apariția maladiilor infecțioase [3, 5, 16, 19].

Limfocitele B responsabile de imunitatea umorală la nou-născut sunt într-un număr majorat de 4-5 ori mai mare decât la adulți, dar capacitățile funcționale sunt foarte reduse și doar 20% din ele pot sintetiza IgA, IgM, IgG. Numărul limfocitelor B este constant la toate vârstele copilăriei și constituie 10-14% (170/ml) în hemoleucogramă, iar funcțional devin eficiente treptat cu maturarea organismului; la copilul

mic se constată o sensibilitate majorată a limfocitelor B la efectele celulelor T helper [2, 3-5, 16, 19, 21].

Imunoglobulinele serice sunt produsul final al activității sistemului imun, prin care se realizează cele mai eficiente mecanisme de protecție antiinfecțioasă a organismului. IgM constituie 6-10% din cantitatea totală a imunoglobulinelor serice, se sintetizează din perioada fetală și sunt prezente în sângele nou-născutului, dar răspunsul imun mediat de IgM nu poate asigura o protecție imună și o memorie sigură, deoarece IgM este cea mai veche filogenetic și mai puțin specifică imunoglobulină, iar anticorpii IgM au un rol secundar în evoluția proceselor infecțioase. Imunitatea umorală antiinfecțioasă a nou-născutului este asigurată de anticorpii materni IgG, care penetrează bariera placentară și protejează organismul copilului de infecții în primele 4-6 luni de viață. Limfocitele B la nou-născut au capacitatea de a sintetiza subclasele IgG_1 și IgG_3 implicate în protecția antiinfecțioasă, dar nu produc IgG_2 și IgG_4, cărora le aparțin anticorpii specifici pentru polizaharidele capsulare ale pneumococilor, *H. influenzae* tip B, meningococilor; IgG constituie 65-70%, iar IgA – 15% din cantitatea imunoglobulinelor serice. În primele 6 luni se reduce treptat nivelul IgG în ser din contul eliminării IgG materne, care dispar complet la vârsta de 4-6 luni. Sinteza IgG proprii se inițiază la copilul de 2 luni, se majorează progresiv până la 3 ani, apoi mai lent până la 7-10 ani. Fiind cei mai specifici și eficienți, anticorpii IgG constituie o pondere cantitativă redusă la sugarul mic, iar cu vârsta concentrația lor devine majoritară și asigură protecția antiinfecțioasă de durată. Optimizarea cantitativă a subclaselor IgG se produce la școlar și adolescent – valorile serice normale ale IgG_1 și IgG_4 sunt atinse de către copil la 8 ani, IgG_3 – la 10 ani, IgG_2 – la 12 ani. Reacțiile imune primare infecțioase la copilul sugar sunt determinate de anticorpi de clasa IgM, care nu asigură o memorie imună sigură și cu vârsta se reprofilează spre sinteza anticorpilor mai eficienți de tipul IgG**.** Izotipul IgA este decelabil în ser din ziua 10-14 de viață a nou-născutului, dar se menține la valori reduse la sugar, copilul mic și atinge valori normale la 10-12 ani, determinând o protecție imunologică insuficientă a mucoaselor de virusuri, bacterii, toxine. IgA secretorie se decelează doar la vârsta de 2-3 luni, concentrații optimale în secrete se sintetizează la copiii de 2-4 ani. La sugar deficitul sIgA este compensat de IgA secretorii din laptele matern în alăptare la sân [1, 13, 16].

Maladii ale sistemului imun

Funcția esențială a imunității în apărarea organismului cel mai bine este ilustrată atunci când intervine o funcție insuficientă cu apariția infecțiilor severe recurente și tumori, cauzată de apariția unei imunodeficiențe sau hiperactivitate cu inducerea bolilor autoimune. Sistemul imun prin complexitatea sa prezintă o multitudine de interconexiuni, afectarea sau defectul unei componente poate provoca tulburări în funcționalitatea sistemului, inducând stări patologice numite imunodeficiențe [7, 9, 12, 15, 17]. Imunodeficiențele primare (IDP), denumite astăzi erori înnăscute ale sistemului imun, reprezintă un grup heterogen de boli ereditare, caracterizate prin existența unuia sau a mai multor defecte la nivel de sistem imun, prezente frecvent încă de la naștere. Prima descriere a imunodeficiențelor datează de 70 ani, în prezent au fost descrise peste 500 tipuri de IDP, în peste 480 dintre ele fiind cu precizie identificat substratul genetic [9, 12, 19].

Imunodeficiențe sunt defecte genetice cu pierderea funcției unui element, dar există IDP cu creșterea funcției care pot fi la fel de severe ca și cele cu funcție insuficientă [12, 21]. Forme secundare de imunodeficiențe pot fi confirmate în malnutriție și bolile limfoproliferative maligne, cancer, terapiile cu corticosteroizi și imunosupresoare care pot afecta funcția sistemului imun [11, 14, 16, 18]. Aspectele clinice se caracterizează prin debut frecvent în perioadele pediatrice, vulnerabilitate crescută față de infecții cu caracter sever, deseori cu recurențe, durată prelungită, provocată de agenți oportuniști. IDP poartă un risc crescut de boli autoimune (citopeniile autoimune), malignități oncohematologice, afectarea creșterii și dezvoltării, care poate fi în cadrul simptomelor, dar mai frecvent din contul infecțiilor frecvente [8, 10].

Un diagnostic precoce al imunodeficiențelor este important pentru prevenirea complicațiilor ireversibile și la o calitate mai bună a vieții acestor pacienți, iar implementarea *screening*-ului neonatal pentru imunodeficiențe primare ar fi o soluție eficientă pentru un identificarea precoce a acestor maladii [4, 7, 15, 16, 20, 21].

Concluzii

Sistemul imunitar al copilului are o serie de particularități de vârstă, care sunt în relație cu etapele de maturare a organismului. Imunodeficiențele primare sunt preponderent maladii rare cu polimorfism clinic și imunologic. IDP severe la copii evoluează cu infecții, care

determină riscuri majore de evoluții nefavorabile. Diagnosticul precoce și măsurile de prevenție reduc riscurile de infecții, malignități și ameliorează prognosticul și calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. *Abbas A., Lichtman A.* Basic immunology: function and disorders of the immune system. Philadelphia. 2004.

2. *Bara C.* Esentialul în imunologie. Editura ALL. București. 2009. 240p.

3. *Bonilla F. A. et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of allergy, asthma & immunology 94.5 (2005): S1-S63.

4. *Cristea V., Costin N., Olinescu A.* Immunologie clinică. Cluj-Napoca, 2002, 495 p.

5. *Chaplin David D.* Overview of the immune response. J. allergy clinical immunology, vol. 125,2 2010, S3-23.

6. *Delves P. J., Roitt I. M.* The immune system. New England journal of medicine 343.1, 2000, p.37-49.

7. *Fischer A.* Human primary immunodeficiency diseases. Immunity 27.6 (2007): 835-845.

8. *Ley K., et al.* Neutrophils: New insights and open questions. Science immunology 3.30 (2018): 4579.

9. *McCusker C., Warrington R.* Primary immunodeficiency. Allergy, Asthma, Clinical Immunol 7.1, 2011, p1-8

10. *Nauseef W.M., Niels B.* Neutrophils at work. Nature immunology 15.7, 2014, p.602-611.

11. *Nicholson L.B.* The immune system. Essays in biochemistry, vol. 60,3, 2016, p.275-301.

12. *Notarangelo L. et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update. J.Allergy, Clinical Immun. 114.3 (2004): 677-687.

13. *Roitt I.* Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1998

14. *Sattler S.* The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. Advances in experimental medicine and biology vol. 1003 (2017): 3-14. doi:10.1007/978-3-319-57613-8_1

15. *Șciuca S., ș.a.* Imunodeficiențe primare la copii. Chișinău. „Print-Caro". 2019. 300 p.

16. *Șciuca S., Turcu O., Neamțu L.* Esențialul în imunologia copilului. Chișinău, 2009, 400 p.

17. *Șciuca S. et al.* Inborn Errors of Immunity in the Republic of Moldova: Advances and Hope. In: *Journal of Clinical Immunology*. New York. 2023, vol. 43, nr. 1, pp. 714–716. ISSN 0271-9142/ISSNe 1573-2592

18. *Șciuca S. ș.a.* Malignitățile hematologice la copii cu imunodeficiențe primare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023, nr. 2 (76), pp. 53-56.

19. *Sompayrac L.M.* How the immune system works. John Wiley & Sons, 2019.

20. *Yatim K. M., Fadi G. L.* A brief journey through the immune system. Clinical journal of the American Society of Nephrology, vol. 10,7, 2015: 1274-81.

21. *Zabriskie J. B.* Essential Clinical Immunology. Cambridge, University Press, 2009, 456 p.