

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

PEDIATRIE

***ROLUL DEFICITULUI DE MANNOSÉ-BINDING LECTINE ÎN  
PATOLOGIA RESPIRATORIE***

**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

**PROF. UNIV. DR. BĂLGRĂDEAN MIHAELA**

Student Doctorand:

**TARAȘ ROXANA**

**2020**

## Introducere

Infecțiile tractului respirator inferior sunt, la nivel mondial, printre cele mai importante probleme de sănătate, conform datelor obținute de Organizația Mondială a Sănătății, în anul 2018 fiind principala cauză de mortalitate la copil.<sup>1</sup> În țările dezvoltate, incidența anuală a pneumoniei este estimată la 33 din 10.000 de copii mai mici de cinci ani și la 14,5 din 10.000 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani. Aproximativ o jumătate dintre pacienții mai mici de cinci ani cu pneumonie acută comunitară necesită spitalizare.<sup>2</sup> Rata mortalității în țările dezvoltate este scăzută (<1 caz la 1000 pe an). În țările în curs de dezvoltare, infecțiile tractului respirator nu sunt doar mai frecvente, dar și mult mai severe.

Termenul de pneumonie acută comunitară definește din punct de vedere morfologic un proces inflamator ce interesează parenchimul pulmonar, de etiologie infecțioasă și care debutează la domiciliu, la un subiect cu plămâni în prealabil sănătoși. La pacientul tratat în ambulatoriu, în mod uzual, pneumonia nu se complică, rezultatul fiind recuperarea completă a arhitecturii și a funcției pulmonare normale. Cu toate acestea, pe baza unor studii făcute la pacienții cu pneumonie pneumococică se constată apariția complicațiilor la aproximativ 40 până la 70 la sută dintre copiii spitalizați.<sup>3</sup> Cele mai frecvente complicații sunt reprezentate de: pleurezia serofibrinoasă, empiem, pneumonia necrotizantă, abces pulmonar și sepsis.

Pleurezia parapneumonică este definită drept un revărsat pleural de tip exsudativ, asociat unei infecții pulmonare. Poate evolua către formarea de septuri în interiorul revărsatului, ce interferează cu curgerea liberă a fluidului. Septurile pot fi detectate prin imagistică (ultrasonografie sau tomografie computerizată). Întreg evenimentul este cauzat de acumularea de reziduuri proteice, în interiorul fluidului, pe măsură ce boala progresează. Empiemul reprezintă acumularea de puroi la nivelul cavității pleurale. Pleureziile se dezvoltă la 2 până la 12 la sută dintre pacienții pediatrici diagnosticați cu pneumonie și la aproximativ 28 la sută în cazul celor care necesită spitalizare.<sup>4</sup> Rata mortalității este scăzută, însă poate fi mai mare la sugari. Majoritatea deceselor se datorează pneumoniei acute sau sepsisului, comparativ cu boala pleurală.<sup>3</sup>

Inconstant, anumite pneumonii pot avea o evoluție ce asociază necroza parenchimului și formarea abcesului pulmonar, în acest caz mortalitatea la copil este scăzută, 90-95 la sută din abcesele primare evoluează favorabil sub tratamentul instituit.<sup>3</sup>

Sepsisul este un sindrom clinic care complică o infecție severă și se caracterizează prin sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), dereglare a mecanismelor sistemului imun, tulburări microcirculatorii și disfuncții ale diferitelor organe. În acest sindrom, țesuturile care nu sunt implicate în leziunea sau infecția inițială prezintă semne cardinale de inflamație, incluzând vasodilatația, permeabilitatea microvasculară crescută și acumularea de leucocite.<sup>5</sup>

Deși inflamația este un răspuns esențial al gazdei, debutul și progresia sepsisului se axează pe fenomenul de dereglare a răspunsului imun normal, de obicei cu o creștere atât a mediatorilor proinflamatori cât și a celor antiinflamatorii, inițierea unui lanț de evenimente care duce la distrucție tisulară generalizată. Studiile din literatură susțin o stare de supresie imună, dobândită la unii pacienți, care poate apărea simultan sau imediat după răspunsul inițial proinflamator. Acest răspuns necorespunzător al gazdei este mai degrabă responsabil de insuficiența multiplă de organe, comparativ cu agentul infecțios primar.<sup>5</sup>

Recunoașterea timpurie a semnelor și simptomelor sepsisului este crucială pentru a asigura recuperarea completă a pacientului, decisivă pentru această etapă fiind identificarea copiilor cu risc special, agenții patogeni cel mai frecvent implicați și manifestările clinice. Definiția, epidemiologia, fiziopatologia și diagnosticul sindromului de răspuns inflamator sistemic și a sepsisului la copil vor fi abordate pe parcursul acestei cercetări.

Severitatea pneumoniei acute comunitare poate varia de la forme aproape asimptomatice până la șoc septic și insuficiență multiplă de organe, în ciuda tratamentului corespunzător, unul dintre posibilele indicii care explică acest fenomen poate fi variabilitatea genetică ce influențează răspunsul gazdei, crescând astfel posibilitatea unei evoluții severe a procesului infecțios, cel mai bun exemplu fiind reprezentat de sindroamele de imunodeficiență primară. Pe parcursul anilor, medicii au dezvoltat numeroase sisteme pentru a evalua gradul de risc, severitatea și prognosticul bolii, în cazul pacienților diagnosticați cu pneumonie acută comunitară. Aceste sisteme de cuantificare cu rol în îmbunătățirea deciziilor pentru îngrijirea bolnavului sunt mai bine dezvoltate în patologia adultului și mai puțin structurate în pediatrie. Prin urmare, procedurile au fost optimizate prin includerea mai multor biomarkeri în scopul diferențierii infecțiilor virale de cele bacteriene, pentru a restricționa durata terapiei cu antibiotice și pentru a funcționa ca indicatori prognostici. Odată cu avansarea tehnologică, acești biomarkeri au perspective tot mai mari de a ajuta medicul în a lua mult mai ușor decizii critice la pacienții diagnosticați cu pneumonie acută comunitară, mai mult decât atât, combinația mai multor markeri biologici care reflectă diferite căi fiziopatologice poate îmbunătăți gestionarea acesteia în viitor.

Susceptibilitatea pentru pneumonia acută comunitară este condiționată de vârstă, copiii fiind grupul cel mai des afectat de această patologie.<sup>6</sup> Importanța răspunsului imun în combaterea acestor infecții este deja bine cunoscută. Spre deosebire de răspunsul imun dobândit, care necesită de la câteva ore până la câteva zile să reacționeze, răspunsul imun înăscut este prima linie de apărare a organismului ce acționează imediat, în câteva minute prin: polimorfonucleare, sistemul complement și un grup selectiv de celule care posedă capacități citotoxice.<sup>7</sup> Sistemul imun înăscut fiind prima barieră defensivă, este esențial în oprirea trecerii microorganismelor, care colonizează nazofaringele, la nivelul zonelor sterile din căile respiratorii inferioare.<sup>8</sup> Magnitudinea răspunsului adaptativ variază în funcție de vârstă, ajungând la maturitate la vârsta de aproximativ doi ani, deși poate dura și mai mult, fiind implicați numeroși factori, pentru ca acest proces să se dezvolte pe deplin. Prin urmare, la pacientul pediatric, inițial lupta împotriva infecțiilor se bazează, în principal, pe sistemul imunitar înăscut.

Mannose-binding lectine (MBL) este o glicoproteină polimorfă care face parte din familia colectinelor, proteine ce sunt caracterizate prin prezența în aceeași subunitate atât a unor structuri colagenice cât și a unor domenii de lectine, fiind sintetizată în ficat.<sup>9</sup> MBL a fost prima proteină descoperită că ar avea un rol important în inițierea căii lectinelor de activare a sistemului complement. Această etapă este foarte asemănătoare căii clasice, modul prin care diferă este doar declanșarea, fiind activată atunci când în mediul intern pătrund microorganisme cu multiple resturi polizaharidice de tip manoză.<sup>9</sup> Deficitul de mannose-binding lectine a fost asociat cu o susceptibilitate crescută față de boli infecțioase, în special cele care afectează aparatul respirator. Cu toate acestea, ipoteza rămâne controversată, deoarece unele studii nu constată o relație semnificativă între deficitul de mannose-binding lectine și apariția complicațiilor la pacienții cu pneumonie acută comunitară. Scopul acestei cercetări a fost evaluarea rolului deficitului de mannose-binding lectine în patologia respiratorie. Informațiile

obținute ar putea fi utile pentru proiectarea unor noi strategii de prevenire, evaluare a prognosticului și de a preconiza eventual un tratament personalizat pentru pacienți, pe baza analizei anterioare a interacțiunilor gazdă-patogen.

## **I. Partea generală: Stadiul actual al cunoașterii**

### **1. Pneumonia acută comunitară**

#### **1.1. Definiție:**

Studiul efectuat se concentrează asupra noțiunii de pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană care, conform literaturii de specialitate, este definită la rândul ei ca fiind sub aspect histopatologic, caracterizată de leziuni de alveolită fibrino-leucocitară, clinic prin sindrom de condensare parenchimotoasă, iar radiologic prin apariția unor opacități lobulare.

#### **1.2. Epidemiologie:**

În anul 2016, pneumonia a reprezentat aproximativ 16% din cele 5,6 milioane de decese înregistrate la copiii sub cinci ani, fiind cauza decesului a aproximativ 890.000 de copii, majoritatea acestora având vârsta sub 2 ani.<sup>10</sup> Incidența mediană globală estimată a pneumoniei, în anul 2016, la pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani este de 0,22 episoade/copil/an, din care 11,5% sunt îmbolnăviri suficient de severe pentru a fi necesară spitalizarea.

În România, aproximativ 28% dintre decesele care apar în perioada de sugar sunt produse de afecțiuni ale aparatului respirator, pneumoniile având o incidență de 45 de cazuri la 1000 de sugari/an, fenomen ce se reduce odată cu înaintarea în vârstă.<sup>11</sup>

### **2. Pleurezia parapneumonică**

#### **2.1. Definiție:**

În diferite circumstanțe de natură patologică, poate apărea o acumulare excesivă de fluid în cavitatea pleurală, prin alterarea echilibrului forțelor Starling cu formarea de transsudate sau prin alterarea permeabilității membranelor pleurale cu formare de exsudate. La pacientul pediatric, prezența lichidului pleural este, în majoritatea cazurilor, consecința unei pneumonii, reprezentând o afecțiune inflamatorie a pleurei caracterizată prin acumularea unei colecții anormale de lichid în spațiul pleural, pleurezia parapneumonică.<sup>12</sup>

#### **2.2. Epidemiologie:**

Principalele cauze care determină acumularea de lichid în cavitatea pleurală la copil sunt:<sup>13</sup>

- infecțiile (50-70%);
- insuficiența cardiacă (5-15%);
- malignitățile (10-15%), limfomul Non-Hodgkin fiind cauza cea mai comună.

În America de Nord, studiile statistice efectuate au raportat cazuri de empiem la 0,6-2% dintre copiii diagnosticați cu pneumonie bacteriană. Un alt aspect de subliniat este fenomenul de creștere a incidenței empiemului de la 1 caz din 100.000 copii în anul 1996, la 14 cazuri din 100.000 copii în anul 2006. Și în Europa se constată o creștere a frecvenței pleureziei

parapneumonice, studiile efectuate în Spania și Franța susținând această ipoteză. În Spania incidența a crescut de la 1,7 cazuri din 100.000 copii în anul 1999, la 8,5 cazuri din 100.000 copii în 2004, iar în Franța de la 0,5 cazuri din 100.000 copii în 1995, la 13 cazuri din 100.000 copii în anul 2003.<sup>14,15,16</sup>

Este de observat creșterea prevalenței empiemului în țările industrializate în ciuda administrării vaccinului antipneumococic și a vaccinului conjugat pentru *Haemophilus influenzae*. În prezent, *Staphylococcus aureus* reprezintă însă cel mai frecvent germene implicat în etiologia empiemului în țările în curs de dezvoltare, iar MRSA este principalul răspunzător de producerea pleureziilor purulente în țările dezvoltate.<sup>17</sup>

### **3. Abcesul pulmonar**

#### **3.1. Definiție:**

Abcesul pulmonar reprezintă o infecție ce distruge parenchimul pulmonar, ducând la formarea de cavități cu perete gros și necroză centrală, ce poate avea ca rezultat zone localizate, compuse din detritusuri necrotice și lichid. Acestea pot fi unice sau multiple și sunt împărțite în primare și secundare. Abcesul primar apare la copilul sănătos în prealabil, iar cel secundar la pacientul ce asociază comorbidități (afecțiuni neurologice, imunodeficiențe, fibroză chistică, malformații pulmonare). Se pot dezvolta în orice zonă din plămân, dar cel mai frecvent, sunt localizate în lobi inferiori. Această afecțiune pulmonară poate apărea în urma aspirației, poate fi complicație a unei pneumonii, rezultat al răspândirii hematogene a bacteriilor sau a unei infecții de la un organ învecinat.<sup>18,19</sup>

#### **3.2. Epidemiologie:**

Frecvența, incidența și prevalența abcesului pulmonar nu sunt atât de bine documentate, datele din literatură arătând o scădere în ultimele decenii, fenomen ce se datorează noilor clase de antibiotice dar și posibilităților mai rapide de diagnostic și de instituire precoce a terapiilor corespunzătoare. Frecvența abcesului pulmonar variază și în funcție de comorbidități, apărând în special la pacienți cu factori de risc pentru aspirație, gazde imunocompromise sau în context de malignitate.<sup>20</sup>

### **4. Sepsis**

#### **4.1. Definiție:**

Sepsisul definește o stare clinico-biologică gravă, ce afectează pacientul pediatric, indiferent de problemele subiacente, fiind unul dintre principalele cauze de mortalitate la copil. Acesta apare când răspunsul organismului la o agresiune infecțioasă este caracterizat de activare necontrolată a sistemului imunitar, rezultatul fiind modificarea expresiei și activității mediatorilor endogeni ai inflamației, coagulării și metabolismului.<sup>21</sup>

Șocul septic este un subtip de sepsis în care pacienții dezvoltă disfuncție cardiovasculară, tulburări metabolice și celulare, rezultând apariția hipotensiunii (tensiune arterială medie de 65 mmHg) și a unui nivel de acid lactic peste 2mmol/L, deși se efectuează reechilibrare hidroelectrolitică și tratament vasopresor.<sup>22</sup> Diagnosticul, monitorizarea și tratamentul pacienților pediatrici cu sepsis precum și stratificarea în funcție de gravitate și prognostic necesită criterii și definiții precise. În prezent, acestea sunt bazate pe evaluarea disfuncțiilor de organ (Scor APACHE, SOFA, MODS), dar aceste scoruri de cuantificare sunt formulate pentru

adult și nu pentru pacientul pediatric. Unele dintre acestea prezintă avantajul simplității, dar toate sunt extrem de nespecifice și nu permit stratificarea precisă și formularea rapidă a prognosticului răspunsului gazdei la infecție.<sup>23</sup>

#### **4.2. Epidemiologie:**

Datele din literatură emise despre epidemiologia sepsisului și a șocului septic, nu sunt suficient de bine documentate, deoarece încă nu sunt elaborate definiții și criterii bine stabilite, acestea fiind în continuă dezbateră. Un alt aspect important de subliniat, este faptul că în literatura de specialitate nu sunt realizate suficiente studii prospective, iar majoritatea informațiilor sunt strânse pe baza diagnosticilor de externare de la diferite spitale din lume, ce nu folosesc un protocol standardizat pentru pacientul pediatric.<sup>24</sup>

### **5. Mannose-binding lectine**

#### **5.1. Mannose-binding lectine – date generale:**

Mannose-binding lectine a fost prima proteină descoperită că ar avea un rol în inițierea căii lectinelor, ea fiind sintetizată în ficat. Această cale este foarte asemănătoare căii clasice de activare a sistemului complement, diferind doar declanșarea. Ea este activată atunci când în mediul intern pătrund microorganisme cu multiple resturi polizaharidice de tip manoză.<sup>43,44</sup> Structurile repetitive zaharidice sunt recunoscute de o lectină care este un receptor solubil de tip „pattern recognition receptor” (PRR) și este asemănătoare din punct de vedere structural cu fracțiunea C1q din calea clasică, servind drept componentă de recunoaștere. Această colectină fixează la rândul ei serin proteaze („mannose associated serum protease” sau MASP) ce au rol similar fracțiunilor C1r și C1s, astfel încât se formează un complex molecular MBL-MASP asemănător cu C1qC1sC1r pe care se fixează fracțiunea C4, ulterior mecanismele fiind identice cu cele ale căii clasice de activare a sistemului complement. Studiile din literatură au raportat că mannose-binding lectine reacționează cu o varietate largă de microorganisme.<sup>25,26</sup>

Un alt rol important al sistemului imun este reprezentat de recunoașterea self-ului deteriorat, iar conform literaturii de specialitate, se constată descrierea legării mannose-binding lectine de celule apoptotice, întregul proces putând facilita eliminarea de celule alterate.<sup>25-26</sup>

În plasmă, mannose-binding lectine se găsește în complexe cu cele trei serin-proteaze a căii lectinelor: MASP-1, MASP-2 și MASP-3 și cu cele două proteine asociate, MAp19 și MAp44.<sup>27-31</sup> Grupul serin-proteazelor sau MASPs sunt similare din punct de vedere conformațional și funcțional cu fracțiunile C1r și C1s. Dincolo de abilitățile complexelor MBL/MASPs de activare a sistemului complement, se constată și alte fenomene cum ar fi interacțiunea dintre mannose-binding lectine și diferite tipuri de proteine membranare, exemplificată de interacțiunea cu Receptor-1 de complement (CR1, CD35), cu molecule chaperon (calreticulină) și cu lipoproteine cu densitate mică - proteina CD91.<sup>32-35</sup> Astfel de interacțiuni pot facilita înglobarea de celule apoptotice, ele fiind sesizate de macrofage printr-un complex de calreticulină/CD91.

## **5.2. Mannose-binding lectine – rol în fagocitoză:**

Glicoproteina polimorfă supranumită și mannose-binding lectine recunoaște structurile de carbohidrați de pe suprafața non-selfului, reprezentați de manoză, fructoză, L-fucoză, N-acetil-glucozamină. Fenomenul de oligomerizare a MBL, permite legarea rapidă și puternică de structurile repetitive de carbohidrați, acestea fiind prezente pe suprafața unei varietăți de microorganisme ce includ specii de: *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*. Mannose-binding lectine are capacitatea de a modifica eficiența absorbției și expresia altor receptori cu rol important în funcția de fagocitoză.<sup>36,37</sup>

Activarea sistemului complement, cu ajutorul serin proteazelor asociate mannose-binding lectine (grupul MASP), are ca rezultat depunerea acestuia pe suprafața microbială, ce poate duce la fagocitoză, prin intermediul receptorilor de complement.<sup>38</sup>

În urma studiilor efectuate pe animale de laborator, s-a observat inhibarea creșterii bacteriene determinată de activarea sistemului complement pe calea MBL asociată enzimelor MASPs, fără a fi hiperstimulat procesul de fagocitoză. Acest fenomen susține afirmația conform căreia răspunsurile specifice induse de mannose-binding lectine pot fi direct dependente de natura țintei microbiene. S-a constatat că mannose-binding lectine poate influența, de asemenea, expresia altor receptori de tip „pattern recognition receptor”, așa cum este demonstrat de capacitatea acestuia de a crește distrugerea *Staphylococcus aureus* prin reglarea în amonte a receptorului scavenger de tip A (SR-A).<sup>39</sup> O altă ipoteză este că mannose-binding lectine funcționează exact ca o opsonină prin legarea de structurile de carbohidrați ce aparțin patogenilor, ulterior interacționând cu receptori MBL de pe suprafața fagocitelor, promovând apoptoza microbilor și stimularea răspunsului imun.

Acest proces a fost descris pentru prima dată de Kuhlman, care a observat conexiunea dintre mannose-binding lectine și structura membranei celulare a *Salmonella montevideo*, ce a dus la o reacție puternică a funcției fagocitare a monocitelor; prin urmare MBL poate interacționa direct cu receptorul/receptorii de pe suprafața acestor celule. Pe parcursul anilor au fost propuși mai mulți posibili receptori (exemplu calreticulina), dar concluziile încă sunt dezbătute în literatura de specialitate. Un studiu recent a dovedit că mannose-binding lectine, modifică răspunsul citokinelor prin cooperarea cu structura TLR/6 din interior fagozomului.<sup>40-41</sup>

Stimularea fagocitozei prin această metodă nu facilitează apariția sindromului de răspuns inflamator sistemic. Studiile efectuate despre conexiunea dintre sistemul complement și fagocitoză, demonstrează importanța acestor două sisteme în a oferi mediul celular adecvat, pentru a facilita cooperarea între molecule cu rol în apărarea antiinfecțioasă.

## **5.3. Riscul infecțios al deficitului de mannose-binding lectine:**

Haplotipul scăzut sau nul a genei MBL 2 determină un risc crescut de infecții severe în special la grupe de vârstă extremă, un exemplu putând fi nou-născutul, deoarece imunitatea adaptativă încă nu este activă.<sup>42</sup> Un studiu efectuat pe 365 de nou-născuți diagnosticați cu infecții severe, a demonstrat că aproximativ 104 dintre aceștia, diagnosticați cu unul sau mai multe episoade de sepsis, au prezentat un nivel scăzut de mannose-binding lectine; în mod similar, Schlapbach și colaboratorii, ce au efectuat numeroase cercetări la nou-născuți cu deficit de mannose-binding lectine au concluzionat că un nivel seric scăzut de MBL este un factor de susceptibilitate ridicat pentru infecție severă cu germeni gram negativi.<sup>43,44</sup> De asemenea, în

timpul copilăriei, deficiența activității biologice a mannose-binding lectine este legată de o incidență mare și morbiditate crescută pentru boli infecțioase precum bronșiolită, infecție pneumococică sau meningococică. Această ipoteză este valabilă și la pacientul în stare critică, unde deficitul de mannose-binding lectine predispozează la sepsis și eventual la șoc septic.

O cercetare efectuată pe o sută de pacienți pediatrici, internați într-o unitate de terapie intensivă, a demonstrat că deficitul de mannose-binding lectine este un factor important în progresia sepsisului către șoc septic, în timp ce un alt studiu realizat pe parcursul tratamentului chimioterapic la pacienți diagnosticați cu leucemie, a demonstrat o creștere semnificativă a susceptibilității la infecții bacteriene, la cei cu nivel seric scăzut de mannose-binding lectine.<sup>45,46</sup> Un subiect interesant este rolul mannose-binding lectine ca factor ce modifică fenotipul la pacientul cu fibroză chistică. De foarte mult timp este cunoscut faptul că expresia clinică a mucoviscidozei este foarte heterogenă, inclusiv în cadrul pacienților cu același genotip. Unele studii din literatură indică faptul că activitatea redusă a MBL sau MASP-2 în ser, pot fi responsabile pentru dezvoltarea coloniilor bacteriene la nivel pulmonar; o meta-analiză dovedește o legătură între dezvoltarea timpurie a colonizării pulmonare cu *Pseudomonas aeruginosa* cu reducerea funcției pulmonare și deficitul de mannose-binding lectine.<sup>47</sup>

#### **5.4. Manifestări clinice ale deficitului de mannose-binding lectine:**

Una dintre caracteristicile cardinale ale imunodeficiențelor severe este asocierea unui defect în apărarea gazdelor cu infecția cauzată de microorganisme specifice. Pacientul cu deficiență severă de imunoglobuline are un risc crescut de infecție cu organisme încapsulate, comparativ deficitul de mannose-binding lectine nu are o relație atât de strânsă cu o infecție specifică și este adesea prezent în absența unor simptome clare de natură infecțioasă.

Această caracteristică a determinat ca unele voci în domeniul imunologiei clinice să afirme clar, faptul că deficiența de mannose-binding lectine nu are o semnificație clinică importantă, dimpotrivă este un aspect minor. Sprijinul pentru această perspectivă provine dintr-un studiu din Danemarca, efectuat pe adulți, în care nu s-a găsit impactul deficitului de mannose-binding lectine asupra riscului de morbiditate sau deces.<sup>48</sup>

Cu toate acestea, există numeroase cercetări, ce arată că mannose-binding lectine are o influență importantă asupra riscului de dobândire a infecțiilor, în special la copilul mic. Într-adevăr, două meta-analize, demonstrează că deficitul de mannose-binding lectine predispozează copilul la o varietate de infecții, cu afectare preferențială a aparatului respirator.<sup>49,50</sup> Studiul asupra impactului clinic a deficitului de mannose-binding lectine, efectuat pe parcursul a două decenii la Spitalul „Great Ormond Street” din Londra, a ajutat la identificarea unei cohorte de pacienți, ale căror probleme sunt cel mai probabil cauzate de o deficiență a acestei glicoproteine. Tipic ne aflăm în fața unui copil cu un istoric de infecții repetate, de obicei a tractului respirator superior sau inferior, aceste infecții apărând până la achiziția de răspunsuri eficiente a imunității de tip adaptativ. În ciuda infecțiilor frecvente, majoritatea copiilor se dezvoltă corespunzător și rareori au nevoie de internare în spital, dar necesită adesea multiple administrări de antibiotice și atenție frecventă din partea asistenței medicale. Deși etiologia infecțiilor este adesea necunoscută, antibioticele profilactice sunt de obicei benefice, o componentă bacteriană fiind implicată în multe dintre infecții. Acest tipar de infecții recurente scade de obicei sau dispare odată cu vârsta și servește pentru evidențierea importanței sistemului imunitar înăscut în protejarea copiilor înainte de maturizarea imunității adaptative.

## 5.5. Rolul mannose-binding lectine în procesul inflamator:

Conform datelor din literatură, nivelul din ser al mannose-binding lectine este asociat cu dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS), sepsisului și a șocului septic.

În această cercetare au fost evaluate studii efectuate atât la pacientul pediatric, cât și la populația adultă. În urma datelor analizate se constată următoarele: copiii cu alele variate pentru gena MBL 2 au avut un risc crescut (și de șapte ori mai mare), de a dezvolta șoc septic în termen de 48 de ore de la internarea pe secțiile de terapie intensivă.<sup>51</sup>

Aceste rezultate au fost independente de comorbidități, vârstă, sex, etnie și nu au fost limitate doar la copilul diagnosticat cu un proces infecțios sever. În studiile efectuate la pacienți pediatrici, a fost asociată posesia haplotipului mannose-binding lectine de tip sălbatic, cu o reducere de 50% a riscului de a dezvolta șoc septic, în timp ce, toți pacienții care erau fie homozigoți pentru o regiune structurală, fie heterozigoți cu un promotor de expresie scăzut, au dezvoltat șoc septic și insuficiență multiplă de organe.

În cercetarea întreprinsă de Garred în Danemarca pe 272 pacienți adulți, diagnosticați cu sindrom de răspuns inflamator sistemic, prezența deficitului genei MBL 2 a fost asociat cu dezvoltarea sepsisului și a șocului septic.<sup>52</sup>

Având în vedere diferența mare între pacienții din aceste studii, surprinzător, s-a remarcat o concordanță între rezultatele acestora, astfel încât, ambele analize au indicat o asociere între deficitul de mannose-binding lectine și creșterea frecvenței și a severității sepsisului. Studiul pentru adulți a demonstrat și un risc crescut de deces, în timp ce în studiul pediatric a existat o tendință pentru creșterea severității bolii.

Mecanismul prin care mannose-binding lectine influențează evoluția și prognosticul pacientului, încă este dezbătut de specialiștii în domeniu, nefiind suficient de clar. O supoziție ar fi că deficitul de mannose-binding lectine ar putea altera răspunsul gazdei față de microorganism sau produși microbieni, cu potențialul de a crește severitatea bolii. Acest deficit ar putea avea, de asemenea, un efect asupra dezvoltării unui răspuns inflamator sistemic la distanță față de leziunea primară. Ambele mecanisme pot fi implicate și este foarte probabil să influențeze răspunsul inflamator față de leziunea inițială.

Au fost mai multe rapoarte ce au descris modificări ale răspunsului inflamator determinat de mannose-binding lectine. Primul raport efectuat de Soell și colaboratorii a arătat încetinirea producției de factor de necroză tumorală de către monocite, ca răspuns la polimeri de rhamnoză streptococici, o moleculă legată de lipopolizaharidele bacteriilor gram negative; în mod similar mannose-binding lectine scade producția de factor de necroză tumorală ca răspuns la glicoproteinele membranei criptococului.<sup>53,54</sup>

În contrast, în ciuda dovezilor că mannose-binding lectine poate reduce fagocitoza în infecția cu *Candida*, eliberarea de factor de necroză tumorală a fost crescută după expunerea monocitelor la acest organism. În mod similar, creșterea concentrațiilor de MBL a condus la eliberări crescute de TNF și interleukina 6 de către monocite în infecția cu *Leishmania chagasi*.<sup>55</sup> Aceste studii indică un rol complex al mannose-binding lectine în procesul inflamator. Din date experimentale, se pare că efectul mannose-binding lectine asupra producției de citokine depinde de concentrația acesteia din ser. În momentul creșterii concentrației de mannose-binding lectine, inițial există o mărire a producției de citokine de către

monocite, marcantă pentru interleukina 1 și interleukina 6. Însă la concentrații ale mannose-binding lectine peste 4000 ng/ml, secreția de factor de necroză tumorală, interleukină 1 și interleukină 6, este suprimată. Există o similitudine între paternurile citokinelor proinflamatorii produse ca răspuns față de leziunea inițială, răspunsul compensator anti-inflamator și efectul prevăzut al producției de citokine, în contextul creșterii concentrației de mannose-binding lectine.<sup>56,57</sup>

În concluzie, în funcție de concentrația din ser, mannose-binding lectine poate determina suprimarea citokinelor pro-inflamatorii și promovarea producției de citokine cu rol antiinflamator (interleukina 10). Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul și mecanismul mannose-binding lectine în infecțiile severe.<sup>56,57</sup>

## **II. Partea specială: Contribuția personală**

### **6. Scopul, ipoteza și obiectivele studiului**

#### **6.1. Scopul studiului:**

Scopul cercetării este înțelegerea rolului mannose-binding lectine în patologia respiratorie și impactul deficitului acestei proteine de fază acută, în context intrainfecțios.

#### **6.2. Ipoteza de lucru:**

Pacientul cu nivel scăzut de mannose-binding lectine în ser prezintă un risc crescut de infecție respiratorie formă severă, prin urmare, dozarea mannose-binding lectine poate fi utilizată pentru a identifica pe cei predispuși la infecții severe sau recurente.

#### **6.3. Obiectivul cercetării:**

Obiectivul principal al acestui studiu este de a demonstra o corelație între deficitul de mannose-binding lectine și severitatea manifestărilor clinice, apariția de complicații și o etapă mai lungă de recuperare la copilul diagnosticat cu pneumonie acută comunitară. O confirmare suplimentară a acestei asocieri dintre pneumonia acută comunitară și deficitul de mannose-binding lectine, poate deschide o cale către practicarea medicinei personalizate, în care medicul pediatru va evalua riscul de apariție a complicațiilor pneumoniei nu numai în funcție de trăsăturile clinice, epidemiologice și microbiologice ale episodului infecțios, ci și în funcție de factori predictivi derivați din caracteristicile imunologice ale gazdei.

### **7. Material și metodă**

Unitatea de analiză - a fost reprezentată de populația de pacienți diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană, înregistrați în baza de date a Secției „Pediatrie I”, din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Skłodowska Curie”. Unitatea de înregistrare a datelor - utilizată pentru colectarea informațiilor, a fost reprezentată de fișa de observație a pacientului, aflată în baza de date a Secției „Pediatrie I”.

#### **7.1. Tipul de cercetare:**

Strategia folosită a constat în studiul medical de tip cantitativ, transversal, descriptiv și prospectiv, iar metoda de cercetare: observația, ancheta și analiza de conținut. Colectarea

datelor a presupus cercetarea literaturii de specialitate, analiza ulterioară a foilor de observație urmată de sistematizarea într-o bază de date proprie, pe baza criteriilor urmărite, a pacienților internați în perioada 1.01.2017 – 31.05.2019, cu vârste cuprinse între 6 luni și 18 ani, diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană. La debutul infecției, s-a dozat mannose-binding lectine din sânge venos, prin testul imunisorbant legat de enzimă - ELISA. Cercetarea a fost aprobată de Consiliul local de etică medicală.

## **7.2. Metode și tehnici de prelucrare și interpretare a datelor:**

În cadrul Secției „Pediatrie I” din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Sklodowska Curie”, în perioada ianuarie 2017 - mai 2019, s-a efectuat un studiu prospectiv pe un total de 204 pacienți.

Criteriile de includere în lotul de studiu (n=204) au fost:

- vârstă cuprinsă între 6 luni-18 ani;
- diagnosticul de pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană;
- dozarea mannose-binding lectine în primele 72 de ore de la internare.

Criteriile de excludere:

- vârstă peste 18 ani;
- diagnosticul de pneumonie acută comunitară virală;
- pacienți diagnosticați cu astm bronșic;
- > 4 episoade de otită pe an;
- > 2 episoade de sinuzită pe an;
- > 2 luni de tratament antibiotic;
- abcese cutanate sau profunde, recurente;
- micoză cutanată sau orală persistentă;
- > 2 infecții centrale (ex. meningită);
- istoric familial de imunodeficiență primară;
- infecții gastrointestinale, genitourinare recurente;
- pacienți diagnosticați cu fibroză chistică;
- pacienți diagnosticați cu bronhodisplazie pulmonară;
- pacienți diagnosticați cu bronșiectazie, anterior includerii în studiu;
- pacienți cu istoric de sepsis;
- patologie autoimună;
- pacienți diagnosticați cu patologie neurologică cronică ce predispune la sindrom de aspirație și implicit pneumonie de aspirație (boli neuromusculare, retard neuropsihomotor, tetrapareză spastică etc.);
- pacienți diagnosticați anterior cu imunodeficiență primară combinată;
- pacienți diagnosticați în prealabil cu imunodeficiență primară bine definită (Sindromul Wiskott-Aldrich, defectele de reparare ale ADN-lui, defecte ale timusului, anomalia Di George, Sindromul Comel-Netherton etc.);
- pacienți diagnosticați anterior cu: imunodeficiențe predominant anticorpice, boli ale dereglării imune (sindroame de limfocitopenie hemofagocitică familială, defecte congenitale cantitative și/sau funcționale ale fagocitozei, defecte de diferențiere a neutrofilelor, defecte de motilitate, defecte ale imunității congenitale etc.), defecte

congenitale ale fagocitului, defecte ale imunității înnăscute, boli autoinflamatorii, deficiențe ale sistemului complement.

Recomandări pentru determinarea mannose-binding lectine: evaluarea pacienților (copii sau adulți) cu istoric de infecție recurentă, mai ales în prezența unui status imun aparent normal (formula leucocitară normală, imunoglobuline serice normale, fracțiunile C3 și C4 în limite normale). La toți pacienții incluși în studiu, la debutul infecției, s-a dozat mannose-binding lectine din sânge venos prin metoda ELISA, un nivel scăzut fiind considerată o valoare sub 450 ng/ml. Testul imunosorbant legat de enzimă (ELISA) este un test de biochimie analitică, utilizat frecvent pentru a detecta prezența unui ligand, (în mod obișnuit o proteină) într-o probă lichidă, folosind anticorpi îndreptați împotriva proteinei ce trebuie măsurată.<sup>58</sup>

## 8. Rezultate

Rezultatele prezentate în cele ce urmează, au fost obținute în urma elaborării unei baze de date ce a inclus 204 pacienți pediatrici, diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană, cărora li s-a recoltat din ser, la debutul bolii, mannose-binding lectine. Informațiile au fost preluate din arhiva Secției „Pediatrie I”, din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Sklodowska Curie”, în perioada 1.01.2017-31.05.2019. A fost efectuată analiză statistică și grafice folosind programul SPSS 25 (IBM SPSS, Chicago, IL) și Analyse IT 5.4 (Microsoft Office Excel Add-on, Leeds, UK).

### 8.1. Caracteristicile cohorței în funcție de valoarea mannose-binding lectine:

Tabel 1: Caracteristicile cohorței în funcție de valoarea mannose-binding lectine

Parametru	MBL scăzut (n=37) Primul grup	MBL normal (n=167) Al doilea grup	Valoare „p”
Gen masculin	16 (43,24%)	85 (50,89%)	0,39
Vârstă (luni)	42 [18,7; 70,3]	42 [24; 74,7]	0,6
Percentila greutate	50 [10; 50]	50 [50; 50]	0,01
Percentila talie	50 [25; 50]	50 [50; 50]	0,01
Simptom asociat anterior internării	31 (83,78%)	64 (38,32%)	<0,01
- inapetență	8 (21,2%)	29 (17,36%)	-
- vărsături	8 (21,2%)	18 (10,77%)	-
- somnolență	11 (29,72%)	7 (4,19%)	-
- dureri abdominale	2 (5,4%)	7 (4,19%)	-
- agitație psihomotorie	0 (0%)	2 (1,19%)	-
- epistaxis	0 (0%)	1 (0,59%)	-
- scaune modificate	1 (2,7%)	0 (0%)	-
- convulsie febrilă	1 (2,7%)	0 (0%)	-
Vaccinare completă	34 (91,89%)	162 (97%)	0,14
Vaccinare antipneumococică	3 (8,1%)	5 (2,99%)	0,14
Comorbidități	14 (37,83%)	36 (21,55%)	<0,01
- falimentul creșterii	7 (18,91%)	17 (10,17%)	0,13
- prematuritate	3 (8,1%)	15 (8,98%)	0,86
- malformație cardiacă	4 (10,81%)	4 (2,39%)	0,01

- malformație pulmonară	3 (8,1%)	4 (2,39%)	0,08
- pneumopatie recurentă	3 (8,1%)	1 (0,59%)	<0,01
Episoade IACRS/an	6 [4,7; 7]	4 [3; 4]	<0,01
Episoade IACRI/an	2 [2; 2]	0 [0; 1]	<0,01
Scor Carmeli			<0,01
1	3 (8,1%)	33 (19,76%)	
2	16 (43,24%)	100 (59,88%)	
3	18 (48,64%)	34 (20,35%)	
SpO2 (%)	92 [89; 97]	97 [94; 98]	<0,01
Frecvență respiratorie	45 [30; 50]	30 [25; 35]	<0,01
Percentila FR	95 [75; 99]	75 [50; 90]	<0,01
Percentila AV	90 [75; 90]	50 [50; 75]	<0,01
Percentila TAS	50 [50; 50]	50 [50; 50]	<0,01
Diureză (-ml/kg/oră)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	<0,01
Simptome respiratorii			<0,01
- crize de apnee	1 (2,7%)	2 (1,19%)	
- SFR	11 (29,72%)	12 (7,18%)	
Simptome cardiovasculare			<0,01
- cianoză	6 (16,21%)	2 (1,19%)	
- TRC > 2 sec	1 (2,7%)	2 (1,19%)	
Simptome gastrointestinale			<0,01
- vărsături alimentare	9 (24,32%)	16 (9,58%)	
- scaune modificate	6 (16,21%)	12 (7,18%)	
Mannose-binding lectine	250 [76; 292]	2300 [1245; 3250]	<0,01
Leucocite	21000 [16.086; 28.453]	17.000 [11.833; 22.783]	0,011
PMN%	82 [75,7; 85]	75 [64; 80]	<0,01
PLT	326 [265; 417]	337 [270; 416]	0,69
CRP	155 [107; 333]	90 [50; 153]	<0,01
Procalcitonină			<0,01
> 10	17 (45,94%)	17 (10,17%)	
2-10	9 (24,32%)	20 (11,97%)	
0.5-2	6 (16,21%)	32 (19,16%)	
<0,5	5 (13,51%)	98 (58,68%)	
IgA			0,44
crescut	3 (8,1%)	7 (4,19%)	
IgG			0,01
crescut	3 (8,1%)	2 (1,19%)	
IgM			0,16
crescut	4 (10,81%)	6 (3,59%)	
IgE	15 [11; 21]	17 [12;27]	0,66
C3 mg/dl (n=96)	147 [129; 164]	147[134; 162]	0,65
C4 mg/dl (n=96)	27,5 [21; 35]	23 [17; 28,3]	0,15
Examen radiologic			<0,01
- consolidare unilobară	18 (48,64%)	128 (76,64%)	

- abces pulmonar	4 (10,81%)	0 (0%)	
- pleurezie serofibrinoasă	5 (13,51%)	22 (13,17%)	
- empiem	6 (16,21%)	3 (8,1%)	
- consolidare multilobară	4 (10,81%)	14 (8,38%)	
CAP sever	21 (56,75%)	22 (13,17%)	<0,01
Insuficiență respiratorie acută	20 (54,05%)	22 (13,17%)	<0,01
Complicații locale	18 (48,64%)	39 (23,35%)	<0,01
- pleurezie serofibrinoasă	6 (16,21%)	26 (15,56%)	
- empiem	5 (13,51%)	8 (4,78%)	
- abces	5 (13,51%)	2 (1,19%)	
- piopneumotorax	1 (2,7%)	1 (0,59%)	
- scizurită	1 (2,7%)	1 (0,59%)	
- pneumonie necrotizantă	0 (0%)	1 (0,59%)	
Complicații generale	31 (83,78%)	65 (38,92%)	<0,01
- SIRS	5 (13,51%)	30 (17,96%)	
- sepsis	19 (51,35%)	30 (17,96%)	
- sepsis sever	4 (10,81%)	4 (2,39%)	
- șoc septic	2 (5,4%)	0 (0%)	
- MSOF	1 (2,7%)	1 (0,59%)	
Scorul CURB			<0,01
0	7 (18,91%)	99 (59,28%)	
1	25 (67,56%)	64 (38,32%)	
2	5 (13,51%)	3 (1,76%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	1 (0,59%)	
Scorul PIRO	3 [2; 4]	1 [0; 2]	<0,01
Antibioterapie utilizată			
Ceftriaxonă	22 (59,45%)	153 (91,61%)	<0,01
-durată tratament ceftriaxonă	7 [1; 14]	7 [5; 7]	0,7
Meropenem	17 (45,94%)	19 (11,37%)	<0,01
-durată tratament meropenem	14 [7; 15,7]	14 [7,2; 14]	0,53
Vancomicină	26 (70,27%)	59 (35,32%)	<0,01
-durată tratament vancomicină	7 [5,9; 15]	7 [5; 14]	0,3
Clindamicină	10 (27,02%)	7 (4,19%)	<0,01
-durată tratament clindamicină	7 [6,6; 14]	6 [2,5; 11,2]	0,31
Piperacilină/tazobactam	5 (13,51%)	3 (1,76%)	<0,01
-durată tratament Tazocin	14 [5; 14]	11 [6; 16]	1
Imipenem	3 (8,1%)	1 (0,59%)	<0,01
-durată tratament imipenem	14 [3,2; 14]	5 [5; 5]	1
Amikacină	2 (5,4%)	0 (0%)	<0,01
-durată tratament amikacină	5,5 [2; 9]	-	-
Durată totală antibioterapie	14 [10; 21]	7 [5,2; 10]	<0,01
Asocieri de antibiotice	2 [2; 4]	1 [1; 2]	<0,01
Oxygenoterapie	19 (51,35%)	22 (13,17%)	<0,01
Durată oxigenoterapie	3 [2; 5]	2 [1; 3]	<0,01

Intervenție chirurgicală	9 (24,32%)	7 (4,19%)	<0,01
- drenaj	3 (8,1%)	4 (4,19%)	
- rezecție chirurgicală	4 (10,81%)	1 (0,59%)	
- toracotomie+decorticare	2 (5,4%)	2 (1,19%)	
Admisie terapie intensivă	8 (21,62%)	4 (2,39%)	<0,01
IOT+VM	8 (21,62%)	4 (2,39%)	<0,01
Durață admisie terapie intensivă	1 [1; 5,5]	2,5 [1; 4,6]	0,93
Exitus	2 (5,4%)	1 (0,59%)	0,02
Total zile de internare	14 [10; 21]	7 [5,2; 10]	<0,01
Sechele < 6 luni	10 (27,02%)	10 (5,98%)	<0,01
Sechele > 6 luni			<0,01
Episoade IACRS/an	6 [5; 7]	3 [3; 4]	<0,01
Episoade IACRI/an	2 [1;2]	0 [0; 1]	<0,01

## 9. Discuții

### 9.1. Caracteristicile coortei în funcție de valoarea mannose-binding lectine:

Conform datelor obținute din literatura de specialitate, putem afirma că mannose-binding lectine joacă un rol important în imunitatea înăscută, având capacitatea de a activa sistemul complement pe calea lectinelor, promovând opsonofagocitoza și modulând cascada inflamației.<sup>59</sup>

Rolul mannose-binding lectine în patologia respiratorie, este un subiect în continuă dezbateră, aceasta având o funcție esențială în imunitatea înăscută, dar și într-o mulțime de alte procese biologice, inclusiv carcinogeneza, aterogeneza și clearance-ul celulelor apoptotice.

Nivelurile de activitate ale MBL sunt heterogene în populația generală, iar valoarea optimă este diferită în funcție de vârstă și contextul de mediu. La nou-născut și în copilărie, o activitate ridicată a mannose-binding lectine protejează împotriva infecțiilor și a sepsisului; la vârsta adultă, activitatea optimă a acestei proteine conferă protecție împotriva cancerului și a riscului de boli cardiovasculare.<sup>60</sup>

Interesul pentru potențialul rol pe care îl are mannose binding lectine în fiziopatologia pneumoniei comunitare acute, a fost încurajat de constatarea că, pacienții cu deficit homozigot al genei MBL 2 aveau un risc crescut de infecție respiratorie acută inferioară. Deși mai multe studii nu au reușit să confirme acest rezultat, o meta-analiză a tuturor acestor cercetări au arătat o asociere semnificativă între genotipurile cu deficiență a genei MBL 2 și susceptibilitatea la boala pneumococică.<sup>60</sup>

Garcia-Laorden și colaboratorii<sup>61</sup> au evidențiat în studiul lor că deficitul de mannose-binding lectine predispune pacientul, diagnosticat cu pneumonie acută comunitară, la o formă a bolii, greafată de complicații și un prognostic mai prost, dar această ipoteză nu a fost confirmată în lucrarea publicată de Endeman și asociații acestuia.<sup>62</sup>

Scopul prezentului studiu, este de a înțelege rolul mannose-binding lectine în patologia respiratorie și corelația dintre deficitul de MBL, manifestările clinice, apariția de complicații și o etapă mai lungă de recuperare, la copilul diagnosticat cu pneumonie acută comunitară.

Au fost studiați 204 pacienți pediatrici, toți diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană. Dintre aceștia, s-a constatat că 18,13% au avut o valoare scăzută a mannose-binding lectine ( $\leq 450$  ng/ml), restul de 81,87% au avut rezultate în limite normale. Caracteristicile coortei au fost analizate în funcție de intervalul de referință a mannose-binding lectine, astfel încât s-au format două categorii: primul grup este constituit din pacienți cu valoare scăzută a mannose-binding lectine (n=37), iar al doilea grup este format din pacienți cu valori normale (n=164).

În cele două loturi studiate în paralel, au fost determinate procentele în funcție de gen, astfel încât în primul grup preponderent este sexul feminin cu 56,76%, iar în cel de-al doilea grup predominant este sexul masculin cu 50,89% dintre pacienți. A fost analizată și distribuția pacienților în funcție de vârsta la care a fost formulat diagnosticul pozitiv și se observă în ambele categorii, vârsta medie de 42 de luni. Utilizând indicele ponderal, indicele statural și indicele nutrițional au fost diagnosticați cu malnutriție ușoară sau medie un procent de 29,08% din totalul de 204 pacienți, dintre aceștia 18,91% sunt repartizați în primul grup și 10,17% în cel de-al doilea grup. De menționat din categoria pacienților fără deficit de mannose-binding lectine, o proporție de 2,43% au fost diagnosticați cu obezitate gradul I.

Pentru interpretarea exactă a evoluției pneumoniei acute comunitare, au fost notate în baza de date, simptomele prezentate de pacient anterior internării (exceptând febră și tuse). În lotul pacienților cu deficit de mannose-binding lectine, se observă că un procent de 83,78% au prezentat simptome asociate, cele mai frecvente fiind inapetența, starea de somnolență și prezența de vărsături alimentare. Comparativ, doar 38,32% dintre pacienții fără deficit de mannose-binding lectine au prezentat simptome asociate.

Din punct de vedere al statusului vaccinal constatăm că, un procent de 91,89% pacienți din primul grup, au fost vaccinați conform schemei elaborate de Ministerul Sănătății, iar în al doilea grup 97%. Dintre copiii cu deficit de mannose-binding lectine, 8,1% au fost vaccinați antipneumococic, comparativ cu 2,99% dintre cei cu valori normale ale MBL. Având în vedere procentul copiilor vaccinați, considerăm că acesta nu are valoare statistică și nu influențează statusul imunologic al pacienților diagnosticați cu deficit de mannose-binding lectine.

Un impact clinic important în evoluția și prognosticul pneumoniei, este reprezentat de existența comorbidităților subiacente. Noțiunea de comorbiditate descrie efectul tuturor celorlalte afecțiuni pe care le poate avea un pacient, în afară de condiția de interes principală.

Tabel 2: Comorbidități

Parametru	MBL scăzut (n=37)	MBL normal (n=167)	Valoare „p”
Comorbidități	14 (37,83%)	36 (21,55%)	<0,01
- falimentul creșterii	7 (18,91%)	17 (10,17%)	0,13
- prematuritate	3 (8,1%)	15 (8,98%)	0,86
- malformație cardiacă	4 (10,81%)	4 (2,39%)	0,01
- malformație pulmonară	3 (8,1%)	4 (2,39%)	0,08
- pneumopatie recurentă	3 (8,1%)	1 (0,59%)	<0,01

La pacienții diagnosticați cu CAP, se observă o corelație între valorile scăzute ale mannose-binding lectine și un istoric încărcat de infecții de căi aeriene superioare și inferioare. În urma evaluării istoricului episoadelor de infecție de căi aeriene superioare, anterior internării și implicit includerii în studiu, observăm o medie de șase pe an în primul grup și de patru pe an, în al doilea grup. În ceea ce privește episoadele de infecție de căi aeriene inferioare, anterior internării, constatăm o medie de două pe an, la pacienții diagnosticați cu deficit de mannose-binding lectine, comparativ cu zero pe an, la copii cu valoarea MBL în limite normale.

Sunt utilizați ca factori predictivi pentru evoluție și prognostic, elemente ale examenului clinic reprezentate de: frecvența respiratorie, saturație în oxigen, frecvența cardiacă, valoarea tensiunii arteriale sistolice, diureză pe 24 de ore, gravitatea simptomatologiei respiratorii, asocierea de tulburări cardiovasculare și digestive.

Copiii cu deficit de mannose-binding lectine, au prezentat valoarea medie a saturației în oxigen egală cu 92%, cu un nivel minim înregistrat de 60%. Comparativ, pacienții fără deficit imun au înregistrat o valoare medie de 96% și un minim de 72%. Același tipar se observă și la evaluarea frecvenței respiratorii, mediana în primul grup fiind de 45 respirații pe minut, comparativ cu cel de-al doilea grup, cu 30 respirații pe minut. Mediana percentilei pentru vârstă a frecvenței respiratorii în primul grup este 95, iar în grupul secund este egală cu 75.

Un alt reper în evaluarea pacienților, este reprezentat de frecvența cardiacă. În lotul copiilor cu deficit de mannose-binding lectine, se observă o valoare a mediane percentilei pentru vârstă a frecvenței cardiace egală cu 90, comparativ cu 50 în cazul lotului de pacienți cu valori normale. Distribuția pacienților în ambele loturi, în funcție de percentila pentru vârstă a tensiunii arteriale sistolice și diureza înregistrată pe 24 de ore, este identică pentru ambele categorii de pacienți.

Având în vedere datele descrise mai sus putem afirma că pacientul diagnosticat cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană și deficit de mannose-binding lectine, este la risc de a asocia mai frecvent dificultăți respiratorii, spre deosebire de populația fără deficit imun. Noțiunea este încă o dată confirmată de faptul că, dintre pacienții ce au înregistrat un nivel al mannose-binding lectine sub 450ng/ml, 29,72% au dezvoltat sindrom funcțional respirator, comparativ cu 7,18% dintre pacienții cu valori normale ale MBL. În mod similar, 2,7% dintre copiii diagnosticați cu deficit imun, au prezentat episoade de apnee intermitentă, comparativ cu 1,19% fără deficit imun.

Distribuția pacienților în funcție de simptome și semne cardiovasculare evidențiază - în primul grup un procentaj de 16,21% prezintă cianoză periferică sau generalizată și 2,7% timp de recolorare capilară peste două secunde. În al doilea grup o proporție de 1,19% prezintă cianoză, respectiv 1,19% tulburări de vascularizație periferică. În urma evaluării distribuției pacienților în funcție de simptome de natură digestivă, se observă că 24,32%, respectiv 16,21% prezintă vărsături alimentare și scaune diareice în primul grup, versus 9,58%, respectiv 7,18% în al doilea grup.

În concluzie, putem susține faptul că în lotul pacienților diagnosticați cu pneumonie acută comunitară și deficit de mannose-binding lectine, simptomatologia este mai pregnantă, asociind frecvent semne de insuficiență respiratorie acută cu creșterea efortului respirator (geamăt, bătăi de aripi nazale, tiraj suprasternal, intercostal, balans toraco-abdominal), în cazul formelor

severe fiind prezente și crize de apnee intermitentă, tahicardie, hipotensiune arterială, vărsături alimentare, scaune diareice, inclusiv modificarea statusului mental.

Următoarea etapă în evaluarea pacienților este reprezentată de efectuarea analizelor de laborator și a investigațiilor imagistice. Din lotul total de 204 pacienți incluși în studiu, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani, diagnosticați cu pneumonie acută comunitară, 37 au avut valoarea mannose-binding lectine sub pragul de 450 ng/ml, dintre aceștia 24,32% au avut un nivel situat sub 50 ng/ml, ceea ce reprezintă un deficit total al acestei molecule. Un nivel scăzut de mannose-binding lectine în ser (<450 ng/ml), se asociază cu o predispoziție crescută pentru infecții bacteriene, iar o valoare sub 50 ng/ml reprezintă un defect homozigot evident din punct de vedere clinic.<sup>106</sup> Distribuția valorii mannose-binding lectine la pacienții fără deficit imun, evidențiază o valoare medie de 2300 ng/ml, cu un maxim de 4150 ng/ml.

În urma efectuării hemogramei cu formulă leucocitară completă, observăm următoarele distribuții:

- în funcție de numărul de leucocite/mmc, în primul grup mediana este egală cu 21.000/mmc, iar în al doilea grup mediana este 17.000/mmc;
- în funcție de procentul de neutrofile, mediana în primul grup egală cu 82%, iar în al doilea grup este 75%;
- în funcție de procentul de limfocite se observă o mediană de 9% în primul grup și de 15% în grupul secund;
- în funcție de numărul de trombocite/mmc, în primul grup mediana este de 326.000/mmc, comparativ cu 337.000/mmc în grupul fără deficit imun;

Proteina C reactivă (CRP) este un reactant de fază acută, care crește rapid, dar nespecific, ca răspuns la leziuni tisulare și inflamație. Rolul fiziologic al CRP este complex, fiind un factor major de opsonizare, accelerând fagocitarea antigenelor și a microorganismelor. Distribuția în funcție de valoarea CRP, relevă la pacienții cu deficit de mannose-binding lectine o mediană de 155mg/dl, comparativ cei cu MBL în limite normale, prezintă mediana egală cu 90mg/dl.

În lotul studiat în funcție de valoarea procalcitoninei se observă:

- dintre pacienții cu deficit de mannose-binding lectine, 13,51% au avut o valoare sub 0,5 ng/ml, comparativ cu 58,68% pacienți fără deficit imun;
- 16,21% pacienți au avut o valoare între 0,5-2 ng/ml în primul grup, în paralel cu 19,16% în al doilea grup;
- 24,32% pacienți au avut o valoare între 2-10 ng/ml în primul grup, comparativ cu 11,97% în grupul secund;
- dintre pacienții cu deficit de MBL 45,94% au prezentat o valoare peste 10ng/ml, iar în grupul fără tulburări de natură imună s-a notat un procent de 10,17%.

Un procent de 10,81% dintre pacienții diagnosticați cu deficit de mannose-binding lectine au asociat retenție azotată, comparativ cu 0,59% pacienți fără deficit imun; 13,51% dintre copiii cu deficit imun au prezentat sindrom de hepatocitoliză, comparativ cu 2,39% din lotul sănătos; iar cu hiperbilirubinemie și acid lactic crescut au fost diagnosticați 18,91% pacienți din primul grup, în paralel cu 2,99% din cel de-al doilea grup.

Distribuția în funcție de imunogramă:

- în primul grup 8,1% prezintă creșteri ale IgA, comparativ cu 4,19% din grupul secund;

- 10,81% pacienți din primul grup prezintă creșteri ale IgM, comparativ cu 3,59% din grupul numărul doi.
- 8,1% pacienți din primul grup prezintă creșteri ale IgG, comparativ cu 1,19% din grupul secund.

Distribuția lotului cercetat în funcție de valoarea imunoglobulinei E relevă: pacienții cu nivelul MBL scăzut prezintă mediana de 15 [2; 2.400], iar la cei cu MBL în limite normale mediana este de 4 [17; 1.500]. În lotul studiat sunt doi pacienți cu valori ale Ig E peste 2.000 UI/ml, la care se recomandă teste pentru diagnosticarea posibilelor parazitoze sau alergii, rezultatul acestora nefiind disponibil pe parcursul efectuării prezentei cercetări.

În cercetarea prezentă, pacienții incluși în studiu au avut valori normale ale imunogramei, iar mărirea nivelului de anticorpi din organism sunt reacție la agentul patogen implicat. A fost evaluată și funcția sistemului complement prin dozarea fracțiilor C3 și C4 la un număr total de 96 de pacienți, valorile calculate fiind în limite normale.

Examenul radiologic este necesar, acesta confirmând un diagnostic ce a fost conturat de anamneză și examenul clinic, radiografia pulmonară putând identifica diferite stadii evolutive ale pneumoniei. Utilă în formularea unui diagnostic cert, este și ecografia de torace, deoarece poate face diferența dintre un revărsat pleural și o îngroșare a pleurei și dintre prezența de lichid liber în cavitatea pleurală și o colecție loculată cu tendință la închistare. Tomografia pulmonară nu trebuie făcută de rutină, dar este de real folos în cazurile în care este indispensabil un diagnostic diferențial, în pneumoniile atipice, atât ca localizare cât și ca evoluție.

În lotul studiat, în urma efectuării examenului radiologic se constată:

- 48,64% dintre pacienții cu deficit de mannose-binding lectine au prezentat consolidare unilobară; 10,81% abces pulmonar; 13,51% pleurezie serofibrinoasă; 16,21% empiem și 10,81% consolidare multilobară.
- pacienții cu status imun normal au prezentat consolidare unilobară în 76,64% din cazuri; 13,17% pleurezie serofibrinoasă; 8,1% empiem și 8,38% consolidare multilobară.

În această etapă, pe baza elementelor din anamneză, tablou clinic, analize de laborator și investigații imagistice putem susține diagnosticul pozitiv de: pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană, deficit imun reprezentat de valoarea scăzută a mannose-binding lectine și prezența complicațiilor.

În urma analizei ghidului pneumoniei acute comunitare la copil, formulat de „The British Thoracic Society” în anul 2011, putem afirma că 56,75% dintre pacienți cu nivelul mannose-binding lectine sub 450ng/ml, au prezentat o formă severă de pneumonie, comparativ cu 13,17% dintre pacienții fără deficit imun.

Insuficiența respiratorie acută este definită de existența hipoxemiei asociată sau nu cu hipercapnie. În lotul analizat se observă în primul grup 54,05% dintre pacienți au fost diagnosticați cu insuficiență respiratorie acută, iar în al doilea grup doar 13,17% pacienți. Evoluția către ARDS a fost constatată la 4 pacienți din primul grup și la doi pacienți din grupul secund. O posibilă explicație pentru acest fenomen poate fi faptul că mannose-binding lectine influențează răspunsul inflamator față de leziunea inițială.

S-a demonstrat că mannose-binding lectine reduce eliberarea factorului de necroză tumorală și stimulează producerea de citokine antiinflamatorii, cum ar fi interleukina-10. Modularea TNF

de către MBL este dependentă de doză. Când în organism nivelul bazal al MBL este sub limita normală de 450ng/ml, creșterea concentrației mărește producția de citokine proinflamatorii. Dar atunci când în corp nivelul bazal de MBL este în limite normale și ulterior având în vedere că este proteină de fază acută, crește, nivelul mărit suprimă aceste citokine cu rol proinflamator. Este posibil ca la bolnavul critic, cu genotipuri ce produc o concentrație scăzută de MBL sau cu structură defectă, nivelul circulant să nu fie suficient de ridicat sau de eficient, pentru a trece de la intensificare la suprimarea răspunsului proinflamator al citokinelor. Sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga mecanismele posibile prin care genotipurile MBL 2 pot fi importante în leziunile pulmonare acute.<sup>63</sup>

Pneumonia acută comunitară poate avea o evoluție nefavorabilă cu asocierea de complicații locale, în cazul lotului studiat se înregistrează:

- în grupul diagnosticat cu deficit imun, se constată apariția de pleurezie serofibrinoasă la 16,21% din cazuri; empiem 13,51%; abces pulmonar 13,51%; piopneumotorax 2,7%; scizurită 2,7%;
- în grupul cu valoarea mannose-binding lectine în limite normale, se observă apariția de pleurezie serofibrinoasă la 15,56% din cazuri; empiem 4,78%; abces pulmonar 1,19%; piopneumotorax 0,59%; scizurită 0,59%.

Pe baza analizei datelor de statistică, se observă că pacienții diagnosticați cu deficit imun au asociat mai multe complicații locale, comparativ cu cei fără deficit de mannose-binding lectine.

Susceptibilitatea de a dezvolta o formă gravă de pneumonie se corelează cu vârsta, pacientul pediatric fiind cel mai expus în a dezvolta o formă severă de boală. În anul 2014, Munoz-Almagro și colaboratorii săi, realizează un studiu prospectiv cu durata de 2 ani, în care au fost introduși o sută patruzeci și șapte de pacienți. Dintre aceștia, copiii cu vârsta sub doi ani au prezentat o frecvență mai mare a genotipurilor cu MBL scăzut, comparativ cu alți pacienți, dezvoltând în cele din urmă, o formă de pneumonie acută grefată de complicații de tip empiem sau abces pulmonar.<sup>64</sup>

Importanța răspunsului imun în combaterea infecțiilor este bine cunoscută, dar acesta are nevoie de zile pentru a genera și extinde o reacție umorală și/sau celulară specifică împotriva agentului patogen. Spre deosebire de acesta, răspunsul înăscut acționează imediat, în câteva minute sau ore, acționând ca o barieră defensivă de primă linie. Este de asemenea cunoscut faptul că tipul și amploarea răspunsului imun adaptativ variază odată cu vârsta, ajungând la maturitate în primii ani de viață, prin urmare, la pacientul pediatric lupta împotriva infecțiilor se bazează în principal pe sistemul imunitar înăscut.<sup>64</sup>

În studiul de față se observă implicația deficitului de mannose-binding lectine în evoluția pneumoniei grefată de complicații, acest fenomen fiind similar cu alte cercetări efectuate pe animale de laborator, cu privire la rolul MBL în susceptibilitatea față de infecția pneumococică. O altă explicație prin care deficitul de mannose-binding lectine influențează evoluția și prognosticul în pneumonia acută comunitară de etiologie bacteriană, este bazată pe rolul său în procesul de apoptoză, sau capacitatea de a inhiba producția de citokine proinflamatorii induse de macrofage.<sup>65</sup>

Deși calea clasică a fost inițial propusă, ca principala responsabilă în procesul de opsonizare al bacteriilor, aceasta nu a compensat absența căii lectinelor. Același tipar s-a observat și în cazul căii alternative de activare al sistemului complement. În deficitul de mannose-binding lectine și MASP-2, animalele de laborator au fost foarte vulnerabile în fața infecției bacteriene și nu au

reușit să efectueze corespunzător procesul de opsonizare, prezentând perioade de supraviețuire și rate ale mortalității similare cu deficitul de fracțiune C1q și C4.<sup>66</sup>

În evoluția pneumoniilor severe, sunt notate pe lângă prezența complicațiilor locale și apariția celor sistemice reprezentate de sepsis, șoc septic și insuficiență multiplă de organe (MSOF).

În cadrul lotului studiat se consemnează:

- în grupul cu deficit de mannose-binding lectine un procent de 13,51% de pacienți au fost diagnosticați cu SIRS; 51,35% cu sepsis; 10,81% cu sepsis sever; șoc septic 5,4% și MSOF 2,7%;
- în grupul cu valoarea mannose-binding lectine în limite normale se notează 17,96% de pacienți au fost diagnosticați cu SIRS; 17,96% cu sepsis; 2,39% cu sepsis sever și MSOF 0,59%;

În studiul prezent se observă pe baza datelor din statistică, faptul că pacienții diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană și deficit de mannose-binding lectine au dezvoltat sepsis, șoc septic și insuficiență multiplă de organe mai frecvent, comparativ cu lotul fără deficit imun.

Au fost utilizate două tipuri de scoruri clinice: CURB și PIRO. Testul CURB poate fi folosit drept scor prognostic în pneumonia acută comunitară, iar testul PIRO este utilizat în literatură pentru stratificarea pacienților diagnosticați cu sepsis sau cu pneumonie acută comunitară, formă severă. Pacienții diagnosticați cu deficit de mannose-binding lectine, prezintă o valoare mai mare scorului CURB, comparativ cu cei la care se înregistrează o valoare normală. Același fenomen se observă și în cazul aplicării scorului PIRO, pacienții cu nivelul de mannose-binding lectine prezintă mediana egală cu trei, comparativ la cei cu MBL în limite normale mediana este egală cu unu.

Tratamentul pneumoniei acute comunitare de etiologie bacteriană include: terapia antibacteriană, tratamentul suportiv și al complicațiilor.

În lotul studiat se observă următoarele:

- 13,51% pacienți din primul grup, comparativ cu 62,27% din al doilea grup au fost tratați cu ceftriaxonă;
- 27,02% pacienți din primul grup, comparativ cu 23,35% din al doilea grup au fost tratați cu antibioterapie de asociere cu ceftriaxonă și vancomicină;
- 10,81% pacienți din primul grup, comparativ cu 1,19% din al doilea grup au avut nevoie de antibioterapie de asociere cu ceftriaxonă, vancomicină, ulterior meropenem și clindamicină;
- 13,51% pacienți din primul grup, comparativ cu 6,58% din al doilea grup au avut nevoie de antibioterapie de asociere cu meropenem și vancomicină;
- 8,10% pacienți din primul grup, comparativ cu 0,59% din al doilea grup au avut nevoie de antibioterapie de asociere cu meropenem, vancomicină și clindamicină.

În funcție de frecvența administrării de asocieri de antibiotice în lotul cercetat, pacienții ce fac parte din primul grup cu valoarea mannose-binding lectine sub 450 ng/ml au avut mediana 2 [1; 4], iar cei cu MBL în limite normale pentru vârstă au avut mediana 1 [1; 4], concluzia fiind că pacienții cu deficit imun au avut nevoie mai frecvent de asocieri de antibiotice pentru o evoluție favorabilă.

Din punct de vedere al duratei de administrare a tratamentului, față de populația de referință (MBL în limite normale), durata antibioterapiei este de două ori mai mare în cadrul pacienților cu deficit de mannose-binding lectine, media de administrare fiind de 14 zile. (7 versus 14)

Distribuția pacienților în funcție de administrarea de oxigenoterapie relevă: în primul grup 51,35% au necesitat acest tratament cu o durată medie de 3 zile, comparativ cu 13,17% din cel de-al doilea grup, durată medie de 2 zile.

Majoritatea pacienților incluși în studiu au avut o evoluție favorabilă sub tratament conservator, dar în anumite cazuri complicate a fost necesară toracotomie, decorticare, drenaj pleural și inclusiv rezecție chirurgicală. Distribuția pacienților în funcție de necesitatea sancțiunii chirurgicale relevă: în primul grup la 24,32% s-a intervenit chirurgical, comparativ cu 4,19% în al doilea grup.

Un parametru important în evaluarea statistică, este reprezentat de necesitatea spitalizării pe secția de terapie intensivă. Distribuția pacienților în funcție de admisia acestora pe secția de terapie intensivă denotă: din grupul celor diagnosticați cu pneumonie acută comunitară și deficit de mannose-binding lectine 21,32% au fost transferați, necesitând ventilație mecanică, comparativ cu doar 2,39% din grupul pacienților fără deficit imun. Din 204 pacienți înregistrați în studiu, s-a soldat cu deces la 5,4% pacienți din primul grup și la 0,59 din al doilea grup.

În funcție de numărul total de zile de spitalizare, în primul grup de pacienți mediana este de 14 zile, iar în al doilea grup de pacienți mediana este de 7 zile.

La majoritatea pacienților, prognosticul funcțional îndepărtat este bun, numărul cazurilor cu sechele fiind mic.

Distribuția pacienților în funcție de prezența de sechele sub 6 luni de la externare evidențiază:

- în primul grup 27,02% prezintă leziuni sechelare, reprezentate de pahipleurită, atelectază lob superior drept, artrită la nivelul articulației genunchiului stâng, pneumotorax, lobectomie, segmentectomie;
- în grupul secund se înregistrează un procent de 5,98% reprezentate de pahipleurită și lobectomie.

Distribuția în funcție de prezența de sechele peste 6 luni de la externare relevă: în primul grup 18,91% pacienți prezintă leziuni sechelare reprezentate de pahipleurită, comparativ cu cel de-al doilea grup ce înregistrează un procent de 1,79%. În funcție de episoade ulterioare de infecție de căi aeriene superioare, pe parcursul perioadei de un an de la externare, observăm o distribuție neuniformă cu mediana de șase în primul grup, iar în al doilea grup mediana de trei. În urma cuantificării episoadelor de infecție de căi aeriene inferioare, pe parcursul perioadei de un an de la externare, observăm o distribuție neuniformă cu mediana de doi în primul grup, iar în al doilea grup mediana egală cu zero.

S-a încercat obținerea de corelații statistice între prezența de complicații generale, locale și leziuni sechelare, dar acestea sunt la limita semnificației statistice ( $p > 0,05$ ), singura asociere cu semnificație statistică (de tip hard endpoint), a valorii mannose-binding lectine este cu necesitatea internării în secția de terapie intensivă. Datorită numărului de pacienți evaluați, s-au introdus în model variabile după criterii clinice, biologice și de severitate, având în vedere caracterul observațional (și nu intervențional) al studiului, antibioterapia (deciziile terapeutice

asociate) și particularitățile acestora au fost evaluate doar din perspectivă descriptivă, tratamentul nu a fost administrat în funcție de valoarea mannose-binding lectine, ci în funcție de severitatea pneumoniei acute comunitare.

Pe baza modelului de regresie multivariabilă se observă că pentru decizia de transfer în secția de terapie intensivă, cel mai important factor clinic a fost saturația în oxigen cu OR 0,81 (CI 95% 0,688-0,956). Analiza statistică efectuată demonstrează că pentru decizia de transfer a pacienților în secția de terapie intensivă, este importantă clasificarea pneumoniei acute comunitare (conform ghidurilor BTS) ca având formă severă: OR 53 (CI 95% 6,614-424,732). În urma evaluării indicației de internare în secția de terapie intensivă, în corelație cu valoarea mannose-binding lectine, rezultatul fiind stratificat în funcție de saturația în oxigen și diagnosticul de pneumonie acută comunitară (CAP) formă severă, se observă cum deficitul de mannose-binding lectine crește riscul internării în secția de terapie intensivă și deci și al severității CAP cu un OR: 7,948.

## 10. Concluzii și contribuții personale

1. În studiul efectuat, 204 pacienți au fost diagnosticați cu pneumonie acută comunitară de etiologie bacteriană, dintre care 37 au asociat și deficit imun, reprezentat de o valoare scăzută a mannose-binding lectine, sub 450 ng/ml.
2. Copilul cu o valoare scăzută a mannose-binding lectine a asociat frecvent, anterior internării, simptome reprezentate de inapetență, somnolență și vărsături alimentare.
3. La copiii diagnosticați cu pneumonie acută comunitară, se observă o corelație între valorile scăzute ale mannose-binding lectine și un istoric încărcat de infecții de căi aeriene superioare și inferioare.
4. În lotul pacienților cu deficit imun, simptomatologia este mai pregnantă, asociind semne de insuficiență respiratorie acută cu creșterea efortului respirator, fiind prezente și episoade de apnee intermitentă, tahicardie, hipotensiune arterială, sindrom de deshidratare acută, inclusiv modificarea statusului mintal.
5. În urma analizei datelor de laborator, se observă că numărul de leucocite, neutrofile, valorile proteinei C reactive și a procalcitoninei sunt mult crescute la pacienții cu deficit de mannose-binding lectine, comparativ cu cei cu valori normale; acest aspect sugerând o posibilă corelație între parametrii ce indică infecție bacteriană severă și nivelul de mannose-binding lectine din ser.
6. Conform ghidului pneumoniei acute comunitare la copil, (redactat de „The British Thoracic Society”), putem afirma că pacienții cu deficit imun au asociat mai frecvent o formă severă de pneumonie, comparativ cu cei fără deficit imun; același fenomen se constată și în urma formulării diagnosticului de insuficiență respiratorie acută și sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS).
7. Pe baza analizei datelor statistice se observă că pacienții cu o valoare a mannose-binding lectine sub 450ng/ml au asociat mai multe complicații locale, reprezentate de pleurezie serofibrinoasă, empiem și abces pulmonar. Susceptibilitatea de a dezvolta o formă gravă de pneumonie se corelează cu vârsta, având în vedere imaturitatea sistemului imun.
8. În evoluția pneumoniilor severe sunt notate, pe lângă prezența complicațiilor locale și apariția celor sistemice reprezentate de sepsis, sepsis sever, șoc septic și insuficiență multiplă de organe. Sepsisul este declanșat de stimuli bacterieni, dar este întreținut și

modulat de o multitudine de mediatori endogeni, activați într-o cascadă de evenimente imunologice complexe. În grupul pacienților cu deficit de mannose-binding lectine au fost mai mulți pacienți diagnosticați cu complicații sistemice, comparativ cu pacienți fără deficit imun. O valoare a MBL peste 500ng/ml în ser, este necesară pentru a putea executa funcția de opsonofagocitoză, iar un nivel sub 400ng/ml este un factor important, ce predispune pacientul pediatric la dezvoltarea sepsisului și în cele din urmă a șocului septic. Aceste noțiuni sunt confirmate și de rezultatele obținute în studiul prezent, având în vedere că un procent de 51,35% dintre pacienții diagnosticați cu pneumonie acută și deficit de mannose-binding lectine au dezvoltat sepsis și 5,4% șoc septic.

9. Pentru o evaluare cât mai simplă și amplă s-au utilizat două scoruri de gravitate, adaptate patologiei pediatrice reprezentate de CURB și PIRO. Aplicând aceste sisteme de cuantificare, se observă o relație între prognosticul negativ dat de aceste modele și deficitul de mannose-binding lectine.
10. Pacienții cu deficit imun au necesitat antibioterapie complexă, nefiind suficient un singur antibiotic, motiv pentru care au fost administrate mai multe antibiotice simultan. Față de populația de referință, durata antibioterapiei este de două ori mai mare, media fiind de 14 zile.
11. Același fenomen se observă și în cazul tratamentului suportiv, pacienții cu deficit imun au necesitat oxigenoterapie, în medie trei zile, comparativ cu două zile la pacienții cu mannose-binding lectine în limite normale.
12. Majoritatea pacienților incluși în studiu au avut o evoluție favorabilă sub tratament conservator, dar în anumite cazuri complicate, a fost necesară toracotomie, decorticare, drenaj pleural și inclusiv rezecție chirurgicală. La pacienții cu deficit imun s-a intervenit de șase ori mai mult comparativ cu grupul fără deficit.
13. Pe baza analizei statistice semnalăm, faptul că pacienții cu deficit de mannose-binding lectine au avut o evoluție lent favorabilă, frecvență crescută a complicațiilor și a necesității intervenției chirurgicale și o șansă mai mare de a ajunge pe secția de terapie intensivă, fiind ventilați mecanic. Dintre cei cu deficit de mannose-binding lectine, 21,62% au fost internați pe secția de terapie intensivă, comparativ cu 2,39% dintre pacienții cu MBL în limite normale.
14. În funcție de numărul total de zile de internare, pacienții diagnosticați cu pneumonie acută și deficit de mannose-binding lectine au fost internați în medie 14 zile, comparativ cu șapte zile, în lotul martor.
15. La copilul cu pneumonie bacteriană necomplicată, se observă evoluția favorabilă sub tratamentul administrat în primele 48-96 de ore, cu îmbunătățirea semnificativă a simptomatologiei: scăderea febrei, a intensității tusei, tahipneei și a durerilor toracice. Prognosticul depinde de integritatea mecanismelor de apărare a gazdei, vârsta copilului, virulența germenilor și localizarea infecției. Evoluția este mai gravă în cazul apariției complicațiilor, pacienții cu deficite imune având un prognostic rezervat.
16. Distribuția pacienților în funcție de prezența de sechele sub 6 luni de la externare, evidențiază că pacienții cu deficit de mannose-binding lectine, în proporție de 27,02% prezintă leziuni sechelare, reprezentate de pahipleurită, atelectază, artrită, pneumotorax, lobectomie, segmentectomie, comparativ cu populația de referință la care se înregistrează sechele în procent de 5,98%; același tipar se observă și în cazul sechelilor cu durată peste 6 luni, pacienții cu deficit de mannose-binding lectine asociază mai des leziuni sechelare, reprezentate în principal de pahipleurită.

17. În funcție de episoadele ulterioare de infecții de căi aeriene superioare, pe parcursul perioadei de un an de la externare, observăm o medie de șase în grupul cu mannose-binding lectine sub limita normalului, comparativ cu o medie de trei în grupul secund. În urma cuantificării episoadelor de infecții de căi aeriene inferioare, pe parcursul perioadei de un an de la externare, observăm o medie de două episoade pe an în primul grup, iar în al doilea grup aceasta fiind egală cu zero.
18. Pe baza modelului de regresie multivariabilă se observă că pentru decizia de transfer în secția de terapie intensivă, cel mai important factor clinic a fost saturația în oxigen. Analiza datelor statistice, demonstrează că pentru decizia de transfer a pacienților în secția de terapie intensivă, este importantă clasificarea pneumoniei acute comunitare ca având formă severă. În urma evaluării indicației de spitalizare în secția de terapie intensivă, în corelație cu valoarea mannose-binding lectine, rezultatul fiind stratificat în funcție de saturația în oxigen și diagnosticul de pneumonie acută comunitară formă severă, se observă cum deficitul de mannose-binding lectine crește riscul spitalizării în secția de terapie intensivă, deci și a severității pneumoniei acute comunitare.
19. Această cercetare sugerează o corelație între deficitul de mannose-binding lectine și manifestările clinice, apariția de complicații și o etapă mai lungă de recuperare la copilul diagnosticat cu pneumonie acută comunitară. O confirmare suplimentară a acestei asocieri dintre pneumonia acută comunitară și deficitul de mannose-binding lectine, poate deschide o cale către practicarea medicinei personalizate în care medici pediatri vor evalua riscul de apariție al complicațiilor pneumoniei nu numai în funcție de caracteristicile clinice, epidemiologice și microbiologice ale episodului infecțios, ci și în funcție de factori predictivi derivați de la caracteristicile imune a gazdei.
20. Direcțiile viitoare de cercetare în acest domeniu pot include: clarificarea modelului de activare a complementului, determinarea gradului de implicare a celor trei căi de activare și efectele nocive ce pot apărea.
21. Pacienții cu niveluri plasmatiche scăzute de mannose-binding lectine, prezintă risc crescut de infecții respiratorii severe. Prin urmare, dozarea mannose binding lectine poate fi utilizată pentru a identifica pe cei care sunt predispuși la infecții severe sau recurente. Copilul cu valori scăzute de mannose-binding lectine, ar trebui să primească vaccinări profilactice, mai ales față de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.

## Bibliografie:

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
2. William J. Barson, Sheldon L. Kaplan, Mary M. Torchia; Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology; UpToDate2020; 2020
3. Elaine I. Tuomanen, Sheldon L. Kaplan, Morven S. Edwards, Mary M. Torchia; Pneumococcal pneumonia in children; UpToDate2019; 2019
4. Ibrahim A. Janahi, Khoulood Fakhoury, Gregory Reddin, Alison G. Hoppin; Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children; UpToDate2020; 2020
5. Wendy J. Pomerantz, MS Scott L. Weiss, Susan B. Torrey, Sheldon L. Kaplan, Adrienne G. Randolph, James F. Wiley; Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis; 2020 UpToDate; 2020
6. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al.; Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates; Lancet; 374; 893–902; 2009
7. Jules A. Hoffmann, Fotis C. Kafatos, Charles A. Janeway Jr., R. A. B. Ezekowitz et al.; Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity; Science 21 May 1999; Vol. 284, Issue 5418; 1313-1318; 1999
8. Bateman S.L., Seed PC.; Progression to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy; Pediatrics; 126: 137–150; 2010
9. Turner, M.W.; Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system; Immunol. Today; 17; 532–540; 1996
10. <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
11. <https://www.csid.ro/health/sanata/pneumonia-principala-cauza-de-mortalitate-infantila-in-intreaga-lume-8963702>
12. Ernst Eber, Fabio Midulla; Pediatric Respiratory Medicine - First Edition; Editura: European Respiratory Society; 258-265; 2013
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507720/>
14. Li S.T., Tancredi D.J.; Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine; Pediatrics; 125(1):26-33; 2010
15. Calbo E., Diaz A., Canadell E. et al.; Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine; Clin Microbiol Infect; 12(9):867-72; 2006
16. Desrumaux A., Francois P., Pascal C., et al.; Epidemiology and clinical characteristics of childhood parapneumonic empyemas; Arch Pediatr.; 14(11):1298-303; 2007
17. Mihaela Bălgrădean; Infecții severe în patologia pediatrică; Editura Universitară Carol Davila; Pagini: 178-191; 2013
18. Robert M. Kliegman; Nelson TEXTBOOK of PEDIATRICS - Edition 20; Elsevier; 2096-2098; 2016
19. Ernst Eber, Fabio Midulla; Pediatric Respiratory Medicine - First Edition; European Respiratory Society; 263-265; 2013
20. Michael A. Ward; Empyema and abscess pneumonia ; Medscape; 2015
21. Tatsuya Kawasaki; Update on pediatric sepsis: a review; Journal of Intensive Care; 5:47; 2017
22. Mary Beth Flynn Makic, Elizabeth Bridges; Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions; AJN; Volum 118, Nr 2; 34-39; 2018
23. Fethi Gul, Mustafa Kemal Arslantas, Ismail cinel, Anand Kumar; Changing definitions of sepsis; Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.; 45: 129-38; 2017
24. Angus D.C., Wax R.S.; Epidemiology of sepsis: an update.; Crit. Care Med.; 29:S109-S116; 2001
25. Nauta, A.J., Raaschou-Jensen, N., Roos, A., Daha, M.R., Madsen, H.O., Borrias-Essers, M.C., Ryder, L.P., Koch, C., Garred, P.; Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells; Eur. J. Immunol; 33; 2853–2863; 2003.
26. Stuart, L.M., Takahashi, K., Shi, L., Savill, J., Ezekowitz, R.A.; Mannose-binding lectin-deficient mice display defective apoptotic cell clearance but no autoimmune phenotype; J. Immunol.; 174; 3220–3226; 2005
27. Matsushita, M., Fujita, T.; Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease; J. Exp. Med.; 176; 1497–1502; 1992
28. Thiel, S., Vorup-Jensen, T., Stover, C.M., Schwaebler, W., Laursen, S.B., Poulsen, K., Willis, A.C., Eggleton, P., Hansen, S., Holmskov, U., Reid, K.B., Jensenius, J.C.; A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement; Nature; 386; 506–510; 1997
29. Dahl, M.R., Thiel, S., Matsushita, M., Fujita, T., Willis, A.C., Christensen, T., Vorup-Jensen, T., Jensenius, J.C.; MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway; Immunity; 15; 127–135; 2001
30. Stover, C.M., Thiel, S., Thelen, M., Lynch, N.J., Vorup-Jensen, T., Jensenius, J.C., Schwaebler, W.J.; Two constituents of the initiation complex of the mannan-binding lectin activation pathway of complement are encoded by a single structural gene; J. Immunol.; 162; 3481–3490; 1999
31. Degen, S.E., Hansen, A.G., Steffensen, R., Jacobsen, C., Jensenius, J.C.; MAP44, a human protein associated with pattern recognition molecules of the complement system and regulating the lectin pathway of complement activation; J. Immunol.; 183; 7371–7378; 2009

32. Tenner, A.J., Robinson, S.L., Ezekowitz, R.A.; Mannose binding protein (MBP) enhances mononuclear phagocyte function via a receptor that contains the 126,000 M(r) component of the C1q receptor; *Immunity*; 3; 485–493; 1995
33. Ghiran, I., Barbashov, S.F., Klickstein, L.B., Tas, S.W., Jensenius, J.C., Nicholson-Weller, A.; Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin; *J. Exp. Med.*; 192; 1797–1808; 2000
34. Pagh, R., Duus, K., Laursen, I., Hansen, P.R., Mangor, J., Thielens, N., Arlaud, G.J., Kongerslev, L., Hojrup, P., Houen, G.; The chaperone and potential mannanbinding lectin (MBL) co-receptor calreticulin interacts with MBL through the binding site for MBL-associated serine proteases; *FEBS J.*; 275; 515–526; 2008
35. Duus, K., Thielens, N.M., Lacroix, M., Tacnet, P., Frachet, P., Holmskov, U., Houen, G.; CD91 interacts with mannan-binding lectin (MBL) through the MBL-associated serine protease-binding site; *FEBS J.*; 277; 4956–4964; 2010
36. Davies, J., Neth, O., Alton, E., Klein, N., Turner, M.; Differential binding of mannose-binding lectin to respiratory pathogens in cystic fibrosis; *Lancet*; 355; 1885–1886; 2000
37. Neth, O., Jack, D.L., Dodds, A.W., Holzels, H., Klein, N.J., Turner, M.W.; Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition; *Infect. Immun.*; 68; 688–693; 2000
38. Kawasaki, N., Kawasaki, T., Yamashina, I.; A serum lectin (mannan-binding protein) has complement-dependent bactericidal activity.; *J. Biochem.*; 106; 483–489; 1989
39. Ono, K., Nishitani, C., Mitsuzawa, H., Shimizu, T., Sano, H., Suzuki, H., Kodama, T., Fujii, N., Fukase, K., Hirata, K., Kuroki, Y.; Mannose-binding lectin augments the uptake of lipid A, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* by Kupffer cells through increased cell surface expression of scavenger receptor; *A. J. Immunol.*; 177; 5517–5523; 2006
40. Kuhlman, M., Joiner, K., Ezekowitz, R.A.; The human mannose-binding protein functions as an opsonin; *J. Exp. Med.*; 169; 1733–1745; 1989
41. Ip, W.K., Takahashi, K., Moore, K.J., Stuart, L.M., Ezekowitz, R.A.; Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome; *J. Exp. Med.*; 205; 169–181; 2008
42. Dommett RM, Klein N, Turner MW.; Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future; *Tissue Antigens*; 68:193–209; 2006
43. Auriti C, Prencipe G, Inglese R, Azzari C, Ronchetti MP, Tozzi A, et al.; Role of mannose binding lectin in nosocomial sepsis in critically ill neonates; *Hum. Immunol.*; 71: 1084–8; 2010
44. Schlapbach LJ, Mattmann M, Thiel S, Boillat C, Otth M, Nelle M, et al.; Differential role of the lectin pathway of complement activation in susceptibility to neonatal sepsis; *Clin Infect Dis*; 51:153–62; 2010
45. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ.; Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin; *Intensive Care Med*; 2004
46. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S.; Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy; *Lancet*; 2001
47. Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, Kilpatrick DC; Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: a review and meta-analysis; *Glycobiology*; 2011
48. Dahl, M., Tybjaerg-Hansen, A., Schnohr, P., Nordestgaard, B.G.; A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency; *J. Exp. Med.*; 199; 1391–1399; 2004
49. Koch, A., Melbye, M., Sorensen, P., Homoe, P., Madsen, H.O., Molbak, K., Hansen, C.H., Andersen, L.H., Hahn, G.W., Garred, P.; Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood; *JAMA*; 285; 1316–1321; 2001
50. Summerfield, J.A., Sumiya, M., Levin, M., Turner, M.W.; Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series; *BMJ*; 314; 1229–1232; 1997
51. Fidler, K.J., Wilson, P., Davies, J.C., Turner, M.W., Peters, M.J., Klein, N.J.; Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin; *Intensive Care Med.*; 30; 1438–1445; 2004
52. Garred, P., Størm, J.J., Quist, L., Taaning, E., Madsen, H.O.; Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome; *J. Infect. Dis.*; 188; 1394–1403; 2003
53. Soell, M., Lett, E., Holveck, F., Scholler, M., Wachsmann, D., Klein, J.P.; Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release; *J. Immunol.*; 154; 851–860; 1995
54. Chaka, W., Verheul, A.F., Vaishnav, V.V., Cherniak, R., Scharringa, J., Verhoef, J., Snippe, H., Hoepelman, A.I.; Induction of TNFalpha in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of *Cryptococcus neoformans* involves human mannose binding protein; *J. Immunol.*; 159; 2979–2985; 1997
55. Kitz, D.J., Stahl, P.D., Little, J.R.; The effect of a mannose binding protein on macrophage interactions with *Candida albicans*; *Cell. Mol. Biol.*; 38; 407–412; 1992
56. Jack, D.L., Read, R.C., Tenner, A.J., Frosch, M., Turner, M.W., Klein, N.J.; Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B; *J. Infect. Dis.*; 184; 1152–1162; 2001

57. Sprong, T., Jack, D.L., Klein, N.J., Turner, M.W., van der Ley, P., Steeghs, L., Jacobs, L., van der Meer, J.W.M., van Deuren, M.; Mannose Binding Lectin enhances IL-1b and IL-10 induction by nonlipopolysaccharide (LPS) components of *Neisseria meningitidis*; *Cytokine*; 28; 59–66; 2004
58. Rudolf M Lequin; Enzyme Immunoassay/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA); *Clinical Chemistry*; 51 (12); 2415–8; 2005
59. Krieger, M.; The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense; *Curr. Opin. Lipidol.*; 8; 275–280; 1997
60. Manuela Scorza, Renato Liguori, Ausilia Elce, Francesco Salvatore, Giuseppe Castaldo; Biological role of mannose binding lectin: From newborns to centenarians; *Clinica Chimica Acta*; 451; 78–81; 2015
61. Garcia-Laorden MI, Sole-Violan J, De Castro FR, Aspa J, Briones ML, Garcia-Saavedra A et al.; Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults; *J. Allergy. Clin. Immunol.*; 122:368–74; 374.e1–2; 2008
62. Endeman H, Herpers BL, de Jong BA, Voorn GP, Grutters JC, van Velzen-Blad H et al.; Mannose-binding lectin genotypes in susceptibility to community-acquired pneumonia; *Chest*; 134; 1135–40; 2008
63. Michelle N Gong, Wei Zhou, Paige L Williams, B Taylor Thompson, Lucille Pothier, David C Christiani; Polymorphisms in the Mannose Binding lectin-2 Gene and Acute Respiratory Distress Syndrome; *Crit. Care Med.*; 35(1); 48-56; 2007
64. C. Muñoz-Almagro, C. Bautista, M. T. Arias, R. Boixeda, E. Del Amo, C. Borrás; High Prevalence of Genetically-Determined Mannose Binding Lectin Deficiency in Young Children With Invasive Pneumococcal Disease; *Clin. Microbiol. Infect.*; 20 (10); 2014
65. M. Isabel Garcia-Laorden et al.; The Rol of mannose-binding lectine in pneumococcal infections; *ERJ*; 41; 2012
66. Marcia H. Beltrame, Angelica B. W. Boldt; MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases; *Molecular Immunology*; 67; 85–100; 2015