

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

***IgA: NOI PERSPECTIVE DE DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGHIILE ASOCIATE
POPULAȚIEI PEDIATRICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MOROȘAN ELENA

Student-doctorand:

OPRIȚESCU SÎNZIANA

CUPRINS

INTRODUCERE.....	4
I. PARTEA GENERALĂ.....	6
1. Definirea și clasificarea purperei Henoch–Schönlein	6
1.1. Profilul epidemiologic și manifestări clinice.....	6
1.2. Diagnosticul și tratamentul medicamentos.....	7
1.3. Rolul și caracterizarea IgA în patogeneză	7
2. Rolul și caracterizarea imunoglobulinei E în patogeneză	9
2.1. Nivelurile serice crescute de IgE la nivelul populației pediatrice	9
2.2. Niveluri crescute de IgE și susceptibilitatea la infecții.....	9
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	11
3. Impactul infecțiilor asupra caracteristicilor clinice și a corelațiilor imunologice în purpura Henoch–Schönlein.....	11
3.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice	11
3.2. Materiale și metode	11
3.3. Rezultate	11
3.4. Discuții	12
3.5. Concluzii.....	13
4. Legătura dintre nivelurile crescute de IgE și erorile imune înnăscute la copiii cu infecții recurente	14
4.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice	14
4.2. Materiale și metode	14
4.4. Discuții	16
5. Nivelurile serice de IgE și IgA în purpura Henoch–Schönlein: aspecte clinice și corelații imunologice	17

5.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice	17
5.2. Materiale și metode	17
5.5. Concluzii.....	19
6. Profilul imunologic al pacienților cu HSP și hiper-IgE seric total: relația dintre IgE și subclasele IgA1/IgA2	20
6.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice	20
6.2. Materiale și metode	20
6.3. Rezultate	21
6.4. Discuții	21
6.5. Concluzii.....	22
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	23
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	26
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE	32

INTRODUCERE

Patologia imunologică pediatrică reprezintă, în prezent, un domeniu aflat într-o dinamică accelerată, atât prin creșterea frecvenței cazurilor, cât și prin complexitatea mecanismelor implicate. Dezvoltările recente din imunologia moleculară au permis o înțelegere mai profundă a mecanismelor implicate în activarea răspunsului imun, conturând totodată noi direcții de cercetare privind rolul diferitelor clase de imunoglobuline în inițierea și menținerea proceselor inflamatorii.

În acest context, vasculita IgA (IgAV), cunoscută în mod tradițional sub denumirea de purpură Henoch–Schönlein (HSP), ocupă un loc central în patologia pediatrică, fiind cea mai frecventă formă de vasculită sistemică la copil. Afecțiunea se caracterizează prin implicarea vaselor mici, în absența trombocitopeniei, și prin depunerea de complexe imune cu predominanță de IgA la nivelul pereților vasculari. Expresia clinică este variabilă, incluzând leziuni purpurice palpabile, predominant la nivelul membrelor inferioare, manifestări articulare de tip artralgie sau artritic, simptome digestive și, nu în ultimul rând, afectare renală cu grade diferite de severitate. Din punct de vedere epidemiologic, incidența bolii este estimată între 3 și 27 de cazuri la 100.000 de copii, cu un maxim de frecvență în intervalul de vârstă 3–15 ani, majoritatea cazurilor debutând înaintea vârstei de 10 ani [1-6].

În pofida interesului susținut acordat acestei patologii, mecanismele sale patogenice nu sunt pe deplin elucidate. Datele histopatologice și serologice susțin caracterul imun-mediat al bolii, evidențiind depunerea de complexe imune ce conțin IgA la nivel vascular, infiltratul neutrofilic al vaselor mici, fenomenul de leucocitoclasie și o activare intensă a cascadelor proinflamatorii. Rolul imunoglobulinei A este bine stabilit, în special în forma sa cu deficit de galactozilare, însă implicarea altor izotipuri, în mod particular a imunoglobulinei E, rămâne insuficient clarificată și continuă să constituie un subiect de interes [7, 8].

Pornind de la aceste premise, prezenta teză a fost fundamentată pe două ipoteze de lucru principale. Prima vizează rolul infecțiilor recurente și al expunerii repetate la tratamente medicamentoase în copilărie, considerate factori declanșatori ai bolii prin activarea sistemului IgA și formarea de complexe imune circulante cu depunere la nivel vascular. Cea de-a doua ipoteză explorează posibilul rol patogenic al imunoglobulinei E în cadrul HSP, în special la pacienții pediatrici cu infecții recurente, dar fără evidență de sensibilizare alergică, sugerând necesitatea investigării unor posibile erori înnăscute ale imunității.

În concordanță cu aceste direcții, obiectivele lucrării au fost orientate către analiza relațiilor clinico-imunologice la pacienții pediatrici cu HSP, în funcție de contextul infecțios, evaluarea impactului infecțiilor recurente asupra nivelurilor serice de IgE, caracterizarea subclaselor IgA1 și IgA2 și aprecierea valorii lor diagnostice, precum și identificarea unor potențiali biomarkeri utili în stratificarea riscului și monitorizarea evoluției bolii.

Cercetarea a fost realizată în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București, un centru de referință în pediatrie la nivel național, și a inclus patru studii clinice originale: trei studii retrospective longitudinale desfășurate pe o perioadă de cinci ani și un studiu prospectiv de cohortă. Alegerea unui design mixt a urmărit depășirea limitărilor fiecărei abordări în parte și obținerea unei perspective cât mai cuprinzătoare asupra dinamicii markerilor imunologici.

Din punct de vedere metodologic, componenta retrospectivă a permis analiza unui număr important de cazuri pe o durată extinsă, oferind robustețe rezultatelor, în timp ce studiul prospectiv a adus un plus de acuratețe prin investigarea subclaselor IgA, parametri care nu sunt incluși în mod curent în evaluările de rutină. Deși variabilele socio-economice nu au fost integrate în analiză, ceea ce limitează explorarea unor potențiali factori de confuzie, accentul a fost plasat în mod deliberat pe corelațiile dintre parametrii serologici și expresia clinică a bolii.

Lucrarea este structurată în două secțiuni principale: o parte generală, care sintetizează critic datele actuale din literatura de specialitate referitoare la HSP și la rolul imunoglobulinelor IgA și IgE, și o parte dedicată contribuțiilor personale, în care sunt prezentate cele patru studii originale. Rezultatele obținute au fost valorificate prin publicarea a trei articole în reviste internaționale indexate ISI (Biomedicines IF=3,9; Antibodies IF=4,7; International Journal of Molecular Sciences IF=4,9), contribuind astfel la diseminarea și validarea științifică a concluziilor formulate.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Definirea și clasificarea purperei Henoch–Schönlein

1.1. Profilul epidemiologic și manifestări clinice

Vasculita IgA (IgAV), cunoscută și sub denumirea clasică de purpură Henoch–Schönlein (HSP), este încadrată în categoria vasculitelor sistemice non-granulomatoase ale vaselor mici, afectând în principal arteriolele, capilarele și venulele. Conform clasificării elaborate de grupurile EULAR/PReS/PRINTO (Ankara, 2008), această entitate aparține vasculitelor caracterizate prin depuneri predominante de IgA. Diagnosticul se bazează pe prezența unui criteriu major obligatoriu, purpura palpabilă sau peteșiile, în absența trombocitopeniei, localizate în special la nivelul membrelor inferioare, la care se adaugă cel puțin una dintre următoarele manifestări: durere abdominală, afectare articulară de tip artralgie sau artritic, confirmarea histologică a unei vasculite leucocitoclastice ori evidențierea unei glomerulonefrite proliferative cu depozite dominante de IgA [4, 5, 9, 10].

Din punct de vedere epidemiologic, frecvența bolii în populația pediatrică este variabilă, fiind estimată între 3 și 27 de cazuri la 100.000 de copii, cu diferențe notabile între diverse regiuni geografice. Incidența maximă se înregistrează în intervalul de vârstă 3–15 ani, majoritatea covârșitoare a cazurilor debutând înainte de împlinirea vârstei de 10 ani. Se remarcă, de asemenea, o distribuție sezonieră caracteristică, cu o incidență crescută în lunile de toamnă și iarnă, aspect ce reflectă probabil asocierea cu infecțiile respiratorii frecvente în aceste perioade. În ceea ce privește distribuția pe sexe, există o ușoară predominanță la băieți, raportul fiind de aproximativ 1,5:1 [6]. Expresia clinică a bolii este dominată de câteva manifestări caracteristice. Leziunile purpurice palpabile reprezintă elementul constant, fiind prezente practic în toate cazurile, cu localizare preferențială la nivelul membrelor inferioare și al regiunii fesiere, mai rar extinzându-se la membrele superioare sau la nivel facial. Afectarea articulară apare la aproximativ trei sferturi dintre pacienți și se manifestă, de regulă, sub forma unei artrite sau artralгии oligoarticulare, interesând predominant articulațiile mari; această implicare este, în general, nedistructivă și autolimitantă. Simptomatologia digestivă, prezentă la aproximativ două treimi dintre cazuri, se exprimă prin dureri abdominale difuze și poate evolua, în situații mai rare, către complicații precum invaginația intestinală, întâlnită la un procent redus de pacienți [2, 3, 11, 12].

Afectarea renală, a cărei frecvență variază între 20% și 55%, prezintă o paletă largă de manifestări, de la hematurie microscopică izolată până la forme severe de glomerulonefrită

rapid progresivă, cu impact major asupra prognosticului pe termen lung. În mod excepțional, pot apărea și complicații rare, dar potențial severe, precum implicarea sistemului nervos central prin vasculită cerebrală, hemoragia testiculară sau afectarea pulmonară de tip hemoragic interstițial. [4, 13-19]

1.2. Diagnosticul și tratamentul medicamentos

În prezent, nu sunt disponibile teste serologice specifice pentru diagnosticul HSP. Deși nivelul seric al IgA total este adesea crescut, utilitatea sa diagnostică și prognostică nu a fost confirmată în mod concludent. Contribuțiile recente din literatura de specialitate sugerează că scăderea fracțiunii IgA1, precum și prezența formelor deficitare de galactozilare (Gd-IgA1), ar putea permite diferențierea între formele de boală cu afectare renală și cele fără implicare renală, conturând astfel direcții promițătoare pentru identificarea unor biomarkeri specifici. Evaluarea paraclinică este completată prin examenul de urină, util pentru evidențierea hematuriei și proteinuriei, ecografia abdominală, indicată în aprecierea complicațiilor gastrointestinale, precum și prin biopsia cutanată sau renală, rezervată cazurilor atipice ori celor cu manifestări incomplete [5, 15, 16, 20-22]. Examenul histopatologic cutanat evidențiază o vasculită leucocitoclastică caracterizată prin depuneri de IgA și fracțiuni ale complementului (C3) la nivelul vaselor dermice de calibru mic, identificate prin imunofluorescență directă, cu o specificitate foarte înaltă atunci când rezultatele sunt corelate cu tabloul clinic. La nivel renal, biopsia indicată în formele severe relevă un tipar de glomerulonefrită mezangială cu depuneri difuze de IgA, similar nefropatiei IgA de tip Berger, însă integrat într-un context sistemic [14, 15, 21-25].

Abordarea terapeutică în HSP este în principal simptomatică și individualizată în funcție de severitatea manifestărilor clinice. În absența afectării renale, managementul constă în administrarea de analgezice, antihistaminice și măsuri de susținere. Corticoterapia este rezervată formelor moderate sau severe, în special în prezența afectării gastrointestinale sau renale, fără dovezi clare privind eficiența sa în prevenirea progresiei nefropatiei. Terapiile imunosupresoare, precum ciclofosfamida, azatioprina sau micofenolatul mofetil, sunt indicate în cazurile de nefrită cu evoluție rapid progresivă. În prezent, nu există un consens internațional unanim privind standardizarea unui protocol terapeutic în această afecțiune [9, 20, 26-34].

1.3. Rolul și caracterizarea IgA în patogeneză

IgA constituie izotipul imunoglobulinic caracterizat prin cea mai intensă rată de sinteză zilnică la nivelul sistemului mucosal, depășind din punct de vedere cantitativ totalul celorlalte clase de imunoglobuline. Timpul său de înjumătățire serică este relativ scurt, fiind estimat la aproximativ 5–6 zile. Din punct de vedere structural și funcțional, IgA este reprezentată de două subclase majore: IgA1, predominantă în compartimentul seric (aproximativ 90%) și sintetizată în principal la nivelul ganglionilor limfatici regionali, și IgA2, caracterizată printr-o rezistență crescută la acțiunea proteazelor bacteriene, predominantă la nivelul mucoaselor tractului gastrointestinal distal și al arborelui respirator inferior [4, 8, 35, 36].

Mecanismul patogenetic central implicat în purpura Henoch–Schönlein este reprezentat de alterarea procesului de O-glicozilare a IgA1, concretizată prin hipogalactozilare (Gd-IgA1) la nivelul regiunii hinge. Această modificare structurală determină creșterea susceptibilității moleculei la formarea de complexe imune circulante. Complexele astfel generate, constituite din Gd-IgA1 și anticorpi specifici de tip IgG sau IgA anti-Gd-IgA1, prezintă tropism pentru depunerea la nivelul mesaninului renal și al vaselor de calibru mic. Depozitarea acestora conduce la activarea cascadei complementului, predominant pe calea alternă, și la inițierea unui răspuns inflamator vascular [22, 37-44].

Procesul inflamator este amplificat de eliberarea citokinelor proinflamatorii, precum TNF- α , IL-6, IL-17 și IL-23, care contribuie la perpetuarea răspunsului imun. În paralel, factorii de activare ai limfocitelor B, respectiv BAFF (B-cell activating factor) și APRIL (A proliferation-inducing ligand), stimulează sinteza de IgA la nivelul țesuturilor limfoide asociate mucoaselor, susținând astfel mecanismele patogenice implicate [45, 46].

2. Rolul și caracterizarea imunoglobulinei E în patogenează

2.1. Nivelurile serice crescute de IgE la nivelul populației pediatrice

IgE reprezintă izotipul imunoglobulinic caracterizat prin cea mai redusă concentrație serică în condiții fiziologice (în general <100 UI/mL la copil, cu variații dependente de vârstă), dar cu un potențial biologic remarcabil la nivel molecular. Aceasta mediază reacțiile de hipersensibilitate imediată (tip I) prin interacțiunea cu receptorii de înaltă afinitate FcεRI exprimați pe suprafața mastocitelor și bazofilelor. Din punct de vedere ontogenetic, nivelurile serice de IgE cresc progresiv de la naștere până la vârsta adultă, atingând valori maxime în perioada adolescenței. Creșterea concentrațiilor serice de IgE (hiper-IgE), definită prin valori >200 UI/mL la copil sau peste 1000 UI/mL în formele severe, este asociată în mod clasic cu afecțiuni alergice mediate IgE, precum astmul bronșic, rinita alergică, dermatita atopică sau alergiile alimentare. Cu toate acestea, date recente evidențiază faptul că o proporție semnificativă a cazurilor de hiper-IgE nu are substrat alergic demonstrabil, caracterizându-se prin rezultate negative la testarea alergenică. În aceste situații, creșterea IgE poate reflecta prezența unor infecții parazitare, episoade infecțioase bacteriene sau virale recurente ori poate semnala existența unor erori înnăscute ale imunității [7, 20, 26, 47-52].

2.2. Niveluri crescute de IgE și susceptibilitatea la infecții

Sindromul hiper-IgE (HIES) constituie o formă particulară de imunodeficiență primară, caracterizată prin valori extrem de crescute ale IgE (adesea >2000 UI/mL), susceptibilitate crescută la infecții bacteriene și fungice recurente și manifestări cutanate specifice, precum eczeme sau abcese recidivante. Forma autosomal-dominantă este asociată cu mutații dominante negative ale genei STAT3, care alterează calea de semnalizare JAK–STAT și determină un deficit al răspunsului mediat de celulele Th17, inclusiv reducerea producției de IL-17. Forma autosomal-recesivă, corelată frecvent cu mutații ale genei DOCK8, se caracterizează printr-o susceptibilitate crescută la infecții virale [53-59].

Din perspectivă imunologică, polarizarea răspunsului de tip Th2, mediată prin citokine precum IL-4, IL-13 și IL-5, favorizează atât comutarea izotipică a limfocitelor B către producția de IgE, cât și apariția eozinofiliei. În plus, infecțiile recurente, fie virale, fie bacteriene, pot activa aceste căi Th2 independent de un mecanism alergic, explicând astfel formele de hiper-IgE non-alergică observate la copilul cu patologie infecțioasă frecventă [20, 26, 60].

În contextul HSP, dovezi recente sugerează un posibil rol adjuvant al IgE în patogeneză, prin mecanisme care implică activarea mastocitelor, creșterea permeabilității vasculare și amplificarea inflamației eozinofilice [8, 61-63].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Impactul infecțiilor asupra caracteristicilor clinice și a corelațiilor imunologice în purpura Henoch–Schönlein

3.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice

Demersul de cercetare a profilului imunologic din HSP a fost fundamentat pe ipoteza conform căreia prezența infecțiilor concomitente, înregistrate ca diagnostic secundar, influențează profilul imunologic al pacienților pediatrici cu HSP, cu impact asupra nivelurilor serice ale imunoglobulinelor, frecvenței recurențelor și conduitei terapeutice. În acest context, au fost definite următoarele obiective specifice: caracterizarea epidemiologică și clinică a cohorții studiate; analiza comparativă a parametrilor imunologici (IgA, IgG, IgM, C3, C4) la pacienții cu și fără infecții asociate; evaluarea dinamicii acestor markeri între momentul internării și controlul efectuat la 30 de zile; precum și aprecierea performanței diagnostice a imunoglobulinelor prin analiza curbelor ROC.

3.2. Materiale și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv longitudinal, desfășurat pe parcursul a cinci ani (2018–2023), în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București. Au fost incluși pacienți pediatrici diagnosticați cu HSP conform criteriilor EULAR/PRINTO/PReS (Ankara, 2008), ulterior clasificați în funcție de prezența sau absența unei patologii infecțioase concomitente la momentul internării. Lotul final a cuprins 144 de pacienți. [64]

Analiza a vizat parametrii hemoleucogramei complete, profilul imunologic (IgA, IgG, IgM, fracțiunile complementului C3 și C4, fibrinogen), markerii inflamatori (proteina C reactivă, procalcitonina, viteza de sedimentare a hematiilor), precum și datele clinice relevante, incluzând distribuția leziunilor cutanate, manifestările sistemice, tratamentul administrat și rata recurențelor. Recoltarea probelor biologice s-a realizat în două momente: la internare și la 30 de zile postexternare. Analiza statistică a inclus teste t pentru eșantioane perechi și independente, coeficienți de corelație Pearson, analiza componentelor principale (PCA) și evaluarea curbelor ROC.

3.3. Rezultate

Cohorta analizată a inclus 144 de pacienți, evidențiindu-se o distribuție sezonieră predominantă în lunile de toamnă (28,47%) și iarnă, în timp ce sezonul estival a înregistrat

cea mai redusă incidență a cazurilor și absența formelor ușoare sau a recurențelor. Din punct de vedere clinic, localizarea inițială a purperei a fost predominant la nivelul membrelor inferioare, în special la pacienții cu antecedente de infecții respiratorii, sugerând o corelație între topografia leziunilor și tipul de factor declanșator.

Analiza profilului imunologic prin PCA (KMO=0,636; testul Bartlett $\chi^2=188,711$; $p<0,001$) a evidențiat existența a patru componente independente. Corelațiile Pearson au indicat asocieri pozitive moderate între IgA și IgG, respectiv între IgA și IgM. La momentul inițial, aproximativ o treime dintre pacienți prezentau valori crescute ale IgA și IgM, în timp ce creșterea IgG a fost mai puțin frecventă. Evaluarea longitudinală a arătat o creștere semnificativă a IgG la 30 de zile la pacienții cu infecții asociate, sugerând rolul acestuia ca marker al răspunsului imun adaptativ tardiv.

Din punct de vedere clinic, cele mai frecvente manifestări au fost afectarea articulară, simptomatologia digestivă și implicarea renală. Formele severe s-au asociat frecvent cu trombocitoză și hipoalbuminemie, iar toți pacienții cu HSP sever și infecție concomitentă au prezentat afectare renală. Rata recurențelor a fost semnificativ mai mare la pacienții cu infecții asociate, episoadele recurente fiind observate exclusiv în acest subgrup. Infecția cu streptococ beta-hemolitic de grup A a fost identificată la aproximativ un sfert dintre pacienți.

Analiza ROC a evidențiat utilitatea IgA în diferențierea pacienților în funcție de prezența infecției secundare, în timp ce IgG a demonstrat o specificitate superioară în identificarea infecției în faza acută. Din punct de vedere terapeutic, antibioticele au fost administrate la peste jumătate dintre pacienți, cele mai frecvent utilizate fiind ceftriaxona și azitromicina.

3.4. Discuții

Rezultatele obținute susțin ipoteza conform căreia infecțiile concomitente influențează semnificativ profilul imunologic în HSP. Creșterea IgA la pacienții cu infecție activă reflectă activarea sistemului imun de la nivelul mucoaselor, mecanism central în patogenia bolii, și poate explica frecvența crescută a recurențelor în acest subgrup. Dinamica IgG, caracterizată prin valori inițial reduse urmate de creșteri semnificative post-terapeutice, este sugestivă pentru rolul său în răspunsul imun adaptativ, conferindu-i o utilitate superioară în identificarea infecțiilor secundare.

Normalizarea rapidă a IgM după tratament confirmă rolul său de marker al fazei acute a răspunsului imun. Distribuția sezonieră a recurențelor, cu predominanță în sezonul rece, se corelează cu incidența crescută a infecțiilor respiratorii, susținând ipoteza unui mecanism declanșator infecțios. De asemenea, prevalența infecției cu streptococ beta-hemolitic de grup A consolidează rolul acestuia ca factor etiologic major, în concordanță cu datele din literatura de specialitate [61, 65, 66].

3.5. Concluzii

Infecțiile concomitente se asociază cu modificări semnificative ale profilului imunologic, în special prin creșterea IgA și a riscului de recurență. IgG se conturează ca un marker mai fidel al infecției secundare în faza acută, datorită dinamicii sale post-terapeutice specifice. În acest context, instituirea antibioterapiei țintite este esențială în cazurile cu etiologie bacteriană confirmată. Distribuția sezonieră a cazurilor și asocierea frecventă cu infecția streptococică susțin rolul factorilor infecțioși în declanșarea și evoluția HSP.

4. Legătura dintre nivelurile crescute de IgE și erorile imune înnăscute la copiii cu infecții recurente

4.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice

În cadrul acestui capitol, studiul pornește de la ipoteza că valorile crescute ale IgE la copiii cu infecții recurente, în absența unei sensibilizări alergice documentate, nu trebuie interpretate exclusiv în cheia atopiei, ci pot semnala existența unor erori înnăscute ale imunității. În mod particular, se are în vedere posibilitatea încadrării acestor cazuri în spectrul sindromului hiper-IgE sau al altor forme de imunodeficiență primară [7, 20, 26, 67].

Luând în considerare aspectele anterior menționate, obiectivele urmărite au fost definite astfel încât să permită o caracterizare cât mai nuanțată a fenomenului: stabilirea prevalenței și conturarea profilului hiper-IgE în rândul copiilor cu infecții recurente; analiza relației dintre nivelurile serice de IgE și parametrii hemoleucogramei complete; evaluarea reactivității la alergeni specifici și identificarea proporției de cazuri cu hiper-IgE în absența sensibilizării (pan-negativitate); precum și aprecierea valorii diagnostice a IgE prin analiza curbelor ROC.

4.2. Materiale și metode

Cercetarea a fost concepută ca un studiu retrospectiv, incluzând un lot de 200 de pacienți pediatrici cu infecții recurente, definite prin apariția a cel puțin două episoade infecțioase bacteriene sau virale în ultimele șase luni. Toți pacienții au fost evaluați într-un centru pediatric de referință, respectiv Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București.

Au fost stabilite criterii de excludere riguroase, fiind omise din analiză cazurile cu vârsta sub un an, cele fără determinări complete ale IgE sau fără testare alergologică, precum și pacienții cu antecedente de infecție COVID-19 sau test pozitiv la momentul internării. Distribuția pe sexe a fost relativ echilibrată, cu o ușoară predominanță a sexului masculin, iar vârsta medie a lotului a fost de $7,91 \pm 4,65$ ani.

Pentru fiecare pacient s-au efectuat determinări ale IgE serice totale, interpretate în funcție de valorile de referință corespunzătoare vârstei, precum și testarea sensibilizării la alergeni respiratori și alimentari prin paneluri standardizate. Panelul respirator a inclus alergeni frecvenți precum polenurile (*Phleum pratense*, *Artemisia*, *Ambrosia*, *Betula*), acarienii din praful de casă, epiteliile animale și mucegaiurile, în timp ce panelul alimentar

a cuprins alergeni uzuali precum arahidele, alunele, grâul, glutenul, soia, laptele de vacă, ouăle, peștele și crustaceele. Corelațiile dintre IgE și parametrii hemoleucogramei complete (neutrofile, limfocite, eozinofile, bazofile, trombocite și hemoglobină) au fost analizate prin metode statistice adecvate, respectiv coeficienți de corelație Pearson și Spearman.

4.3. Rezultate

Analiza datelor a evidențiat faptul că 60% dintre pacienții incluși în studiu au prezentat valori crescute ale IgE serice, fiind încadrați în categoria „pozitivi”. Intervalul valorilor a fost larg, de la valori nedetectabile până la valori foarte crescute, cu un maxim de 3298 UI/mL, înregistrat la un pacient cu episod de șoc anafilactic medicamentos. Un subgrup distinct, reprezentând 8,5% din lot, a prezentat valori peste pragul de 1000 UI/mL, situație care ridică suspiciunea unor patologii din spectrul hiper-IgE și impune investigații suplimentare.

Distribuția pe grupe de vârstă a arătat o concentrare mai mare a cazurilor în intervalul 1–5 ani, în timp ce, raportat la proporția de cazuri pozitive, grupul adolescenților a înregistrat cea mai mare pondere relativă. În ceea ce privește mediul de proveniență, s-a constatat o predominanță a pacienților din mediul urban, unde proporția cazurilor cu hiper-IgE a fost mai ridicată comparativ cu mediul rural, sugerând o posibilă influență a factorilor de mediu și a expunerii diferite.

Evaluarea sensibilizării alergice a evidențiat faptul că majoritatea pacienților, inclusiv o proporție importantă dintre cei cu valori crescute ale IgE, nu au prezentat reactivitate la panelul standard de alergeni (atât respirator cât și alimentar). În cazurile pozitive, sensibilizarea a fost predominant orientată către alergeni respiratori, în timp ce alergiile alimentare au fost identificate exclusiv în rândul pacienților cu IgE crescut. Din punct de vedere clinic, diagnosticele asociate au fost variate, cele mai frecvente fiind infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și pneumonie bacteriană, urmate patologii cu tropism alergic precum astm, urticarie alergică și dermatită atopică.

Analiza corelațiilor statistice nu a evidențiat asocieri semnificative între nivelurile IgE și parametrii hemoleucogramei, inclusiv eozinofilele, ceea ce sugerează că hiper-IgE nu reflectă în mod direct un răspuns inflamator acut. Evaluarea performanței diagnostice a IgE a indicat o sensibilitate ridicată, dar o specificitate moderată, susținând utilizarea sa ca instrument de screening, mai degrabă decât ca test confirmator.

4.4. Discuții

Proporția ridicată a hiper-IgE în rândul copiilor cu infecții recurente, asociată cu absența sensibilizării alergice la un număr semnificativ de pacienți, reprezintă unul dintre rezultatele centrale ale studiului. Acest fapt susține ideea că valorile crescute ale IgE nu pot fi explicate exclusiv prin mecanisme alergice clasice. În plus, lipsa corelației cu eozinofilele, considerate markeri tipici ai atopiei, întărește ipoteza unui mecanism diferit, independent de răspunsul alergic convențional.

Este posibil ca infecțiile recurente să determine o activare imunologică de tip Th2 persistentă, capabilă să mențină niveluri crescute de IgE în absența unei sensibilizări specifice. În acest context, hiper-IgE ar putea reflecta mai degrabă un status de stimulare imunologică cronică decât o reacție alergică propriu-zisă.

Un alt aspect relevant îl constituie rolul potențial al deficitului de vitamina D, frecvent întâlnit la acești pacienți, ca factor modulator al răspunsului imun. Asocierea dintre hipovitaminoza D și susceptibilitatea crescută la infecții și boli alergice este bine documentată, iar monitorizarea și corectarea acestui deficit ar putea avea implicații practice în managementul acestor cazuri.

4.5. Concluzii

Rezultatele studiului susțin faptul că hiper-IgE cu caracter non-alergic este frecvent întâlnită la copiii cu infecții recurente și ar trebui să ridice suspiciunea unor posibile erori înnăscute ale imunității. Valorile foarte crescute ale IgE, în special cele care depășesc pragul de 1000 UI/mL, impun o evaluare suplimentară, inclusiv investigații genetice orientate către sindromul hiper-IgE.

De asemenea, IgE se evidențiază ca un instrument util în screeningul acestor pacienți, deși capacitatea sa de confirmare diagnostică rămâne limitată. Absența unei corelații cu parametrii hemoleucogramei susține interpretarea IgE drept marker al unei activări imunologice cronice, independentă de procesele inflamatorii acute, aspect ce prezintă implicații relevante atât pentru evaluarea clinică, cât și pentru orientarea investigațiilor ulterioare.

5. Nivelurile serice de IgE și IgA în purpura Henoch–Schönlein: aspecte clinice și corelații imunologice

5.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice

Studiul de față este construit pe premisa că analiza integrată a imunoglobulinelor IgE și IgA poate evidenția tipare imunologice distincte în cadrul vasculitei IgA, cu potențiale implicații atât diagnostice, cât și prognostice. Dacă majoritatea cercetărilor anterioare s-au concentrat în principal asupra rolului IgA în patogeniza bolii, includerea IgE ca parametru complementar permite o abordare mai nuanțată a disfuncției imunologice caracteristice acestei patologii [64, 67, 68].

În acest context, obiectivele au fost orientate către evaluarea dinamicii celor două imunoglobuline în diferite momente ale evoluției bolii, respectiv la internare și după instituirea tratamentului, în corelație cu statusul infecțios. De asemenea, s-a urmărit stabilirea relației dintre profilul imunologic și severitatea clinică, analiza distribuției sezoniere a recidivelor, precum și caracterizarea strategiilor terapeutice utilizate în practică.

5.2. Materiale și metode

Studiul a avut un caracter retrospectiv și a inclus un lot de 138 de pacienți pediatrici diagnosticați cu HSP, evaluați într-un interval de cinci ani în cadrul aceluiași centru pediatric de referință. Pentru o analiză cât mai relevantă, pacienții au fost stratificați în funcție de prezența sau absența unei infecții secundare, precum și în funcție de severitatea manifestărilor clinice, fiind definite trei categorii: forme ușoare, moderate și severe.

Determinările imunologice au fost realizate în două etape distincte: la momentul internării, corespunzător fazei acute, și la aproximativ 30 de zile după externare, etapă considerată sugestivă pentru evoluția sub tratament. Analiza statistică a inclus metode adecvate tipului de date, precum testul t pentru eșantioane perechi și independente, analiza corelațiilor Pearson, evaluarea performanței diagnostice prin curbe ROC și analiza distribuției sezoniere.

5.3. Rezultate

Rezultatele obținute au evidențiat existența a două tipare imunologice distincte, sugerând comportamente diferite ale celor două imunoglobuline analizate. În ceea ce privește IgE, s-a observat o relativă stabilitate a valorilor între cele două momente de evaluare, în special la pacienții fără infecție secundară, unde, deși scăderea a fost

semnificativă din punct de vedere statistic, amplitudinea variației a rămas limitată. La pacienții cu infecție asociată, modificările au fost și mai reduse, sugerând faptul că prezența infecției contribuie la menținerea unui nivel relativ constant al IgE.

Comparativ, IgA a prezentat o dinamică mai pronunțată și dependentă de contextul infecțios. Astfel, la pacienții fără infecție secundară, variația valorilor între cele două etape a fost mai amplă comparativ cu cei cu infecție, unde modificările au fost mai atenuate. Analiza comparativă între grupuri a arătat că IgA diferențiază semnificativ pacienții doar în etapa post-terapeutică, în timp ce IgE a evidențiat diferențe constante între grupuri în ambele momente de evaluare.

Din punct de vedere clinic, forma moderată a reprezentat cea mai frecventă prezentare în cadrul cohortei. Analiza distribuției sezoniere a indicat un aspect particular: recidivele înregistrate în sezonul estival au fost observate exclusiv la pacienții cu antecedente de boală, sugerând o susceptibilitate particulară a acestora. În plus, s-a evidențiat o asociere între infecțiile respiratorii și localizarea predominantă a leziunilor purpurice la nivelul membrelor inferioare.

În ceea ce privește conduita terapeutică, antihistaminicele au fost utilizate aproape universal, fiind urmate ca frecvență de corticoterapie și antiinflamatoare nesteroidiene, în timp ce terapiile imunologice au fost rezervate cazurilor cu afectare renală semnificativă.

5.4. Discuții

Stabilitatea relativă a IgE pe parcursul evoluției bolii, atât în prezența, cât și în absența infecțiilor secundare, sugerează că nivelurile crescute ale acestei imunoglobuline nu sunt determinate direct de episoadele infecțioase acute. Într-o interpretare mai nuanțată, acestea par să reflecte un status de activare imunologică persistentă, posibil mediat prin mecanisme imunologice de tip Th2. Această observație are implicații practice importante, întrucât indică faptul că monitorizarea IgE nu oferă informații relevante privind răspunsul la tratament.

Pe de altă parte, variabilitatea mai accentuată a IgA, în special la pacienții fără infecție secundară, poate fi interpretată ca expresia unei activări imunologice mucoale de fond, care persistă și în perioada de remisiune. Asocierea dintre valorile IgA și severitatea afectării renale susține rolul central al acestei imunoglobuline în patogeneza bolii, sugerând că, deși influențată de contextul infecțios, dinamica sa nu este exclusiv dependentă de acesta.

5.5. Concluzii

Rezultatele obținute susțin existența unor roluri distincte ale IgE și IgA în cadrul vasculitei IgA. IgE se caracterizează printr-o stabilitate relativă, independentă de statusul infecțios acut, ceea ce o recomandă ca marker al unei activări imunologice cronice, dar nu ca instrument de monitorizare a evoluției sub tratament. În schimb, IgA prezintă variații semnificative corelate atât cu prezența infecției, cât și cu severitatea afectării, în special la nivel renal, confirmând implicarea sa directă în mecanismele patogenice ale bolii.

De asemenea, apariția recidivelor în sezonul estival exclusiv la pacienții cu antecedente sugerează rolul unor factori de expunere sau susceptibilitate individuală, aspect care merită explorat în studii viitoare.

6. Profilul imunologic al pacienților cu HSP și hiper-IgE seric total: relația dintre IgE și subclasele IgA1/IgA2

6.1. Introducere — Ipoteza de lucru și obiective specifice

În cadrul ultimului capitol din lucrare, ipoteza care a stat la baza acestui studiu pornește de la ideea că hiper-IgE se asociază cu modificări ale distribuției subclaselor IgA, în special prin inversarea raportului fiziologic IgA1/IgA2, caracterizat în mod normal prin predominanța IgA1 la nivel seric. În context patologic, se presupune o creștere relativă a IgA2, însoțită de eozinofilie ușoară, la copiii cu infecții recurente și/sau vasculită IgA. Din punct de vedere al mecanismelor, această asociere este explicată printr-o polarizare imunologică de tip Th2, mediată de citokine precum IL-4 și IL-13, care stimulează simultan producția de IgE și comutarea izotipică a limfocitelor B către IgA2 la nivelul mucoaselor [60, 62, 69-71].

Pornind de la aceste premise, obiectivele studiului au vizat compararea profilului combinat IgA1/IgA2 și IgE între pacienții cu HSP și cei cu infecții recurente în absența acestei patologii, evaluarea performanței diagnostice a subclaselor IgA prin analiza curbelor ROC, investigarea relațiilor dintre IgE și markerii inflamatori sistemici, inclusiv eozinofilele, precum și explorarea rolului vitaminei D ca posibil factor modulator al răspunsului imun.

6.2. Materiale și metode

Studiul a fost conceput ca o cercetare prospectivă de tip cohortă, desfășurată într-un singur centru. Lotul analizat a inclus 36 de pacienți pediatrici, împărțiți în două subgrupuri: pacienți diagnosticați cu HSP și hiper-IgE, care au constituit majoritatea cohortei, și un grup de pacienți cu infecții recurente în absența HSP.

Criteriile de excludere au fost riguros stabilite și au inclus antecedentele de infecție COVID-19, testarea pozitivă pentru SARS-CoV-2 la momentul internării, vârsta sub un an și absența determinărilor biologice complete. Evaluarea imunologică a fost extinsă și a inclus determinarea subclaselor IgA (IgA1 și IgA2), a IgE totale, precum și a altor parametri relevanți, precum IgG, IgM, fracțiunile complementului (C3, C4), numărul absolut de eozinofile, markerii inflamatori sistemici (CRP, VSH, procalcitonină), nivelul seric al vitaminei D și prezența anticorpilor p-ANCA.

Analiza statistică a fost realizată utilizând metode adecvate tipului de date, incluzând corelații Pearson, testul neparametric Mann–Whitney, analiza curbelor ROC și compararea ariilor de sub curbă (AUC), pentru evaluarea performanței diagnostice a markerilor studiați.

6.3. Rezultate

Rezultatele au evidențiat o modificare semnificativă a raportului fiziologic dintre subclasele IgA, caracterizată prin predominanța IgA2, în contrast cu distribuția normală în care IgA1 reprezintă fracțiunea majoritară. Această inversare sugerează un răspuns adaptativ al sistemului imun, în care IgA2, cunoscută pentru rezistența sa crescută la degradarea enzimatică bacteriană, devine preferențial exprimată în contextul stimulării antigenice mucoale repetate.

Analiza performanței diagnostice a indicat că IgA2 prezintă cea mai bună acuratețe dintre markerii evaluați, cu valori foarte ridicate ale ariei de sub curbă, reflectând o capacitate superioară de discriminare între diferitele stări imunologice. Comparativ, IgA1 și IgG au prezentat performanțe mai reduse, iar IgE, deși relevant din punct de vedere patogenic, nu s-a evidențiat ca marker diagnostic de primă linie.

În ceea ce privește corelațiile biologice, IgE nu a demonstrat asocieri semnificative cu markerii inflamatori sistemici sau cu eozinofilele, confirmând caracterul său independent față de inflamația acută. În schimb, deficitul de vitamina D a fost frecvent întâlnit în cohortă, sugerând un posibil rol modulator asupra răspunsului imun. De asemenea, diferențele observate la nivelul VSH și p-ANCA între subgrupuri indică existența unor profiluri inflamatorii distincte, corespunzătoare contextelor clinice diferite.

6.4. Discuții

Observația centrală a studiului este reprezentată de inversarea raportului IgA1/IgA2, care poate fi interpretată ca expresia unei adaptări a sistemului imun la presiunea antigenică persistentă la nivelul mucoaselor. Din perspectivă imunologică, IgA2 este produsă predominant în teritorii expuse constant la flora microbiană, iar selecția sa preferențială în contextul infecțiilor recurente sugerează un mecanism de protecție adaptativă, similar celui descris în alte patologii inflamatorii cronice.

În pofida limitărilor metodologice, în special a dimensiunii reduse a eșantionului, care a restrâns puterea analizelor statistice și a limitat validarea formală a asocierilor observate, studiul de față aduce o contribuție relevantă la înțelegerea particularităților profilului imunologic în contextul hiper-IgE asociat infecțiilor recurente. Dezechilibrele de distribuție

între subgrupuri, precum și absența unor markeri imunologici esențiali, în special citokinele implicate în răspunsul de tip Th2, impun o interpretare prudentă a rezultatelor și evidențiază necesitatea aprofundării acestor observații în cadre experimentale mai extinse. Totodată, caracterul unicentric și lipsa unui lot de control sănătos limitează gradul de generalizare și comparabilitatea cu valorile populaționale de referință.

Cu toate acestea, datele obținute conturează un profil imunologic sugestiv, caracterizat prin modificări ale raportului IgA1/IgA2 și asocierea cu valori crescute ale IgE, susținând ipoteza unei activări imunologice particulare, posibil mediate prin mecanisme de tip Th2. Aceste constatări, deși predominant descriptive, oferă un cadru conceptual util pentru orientarea investigațiilor viitoare și pentru rafinarea abordării diagnostice în practica clinică.

Direcțiile de cercetare ulterioare ar trebui să vizeze extinderea cohortelor de studiu, cu o stratificare adecvată în funcție de caracteristicile clinice și imunologice relevante, precum și includerea unui grup de control comparabil. Integrarea determinărilor serice de citokine și dezvoltarea unor studii longitudinale ar permite nu doar validarea ipotezelor actuale, ci și o mai bună înțelegere a dinamicii răspunsului imun în timp. În acest context, aprofundarea rolului subclaselor IgA, în special al IgA2, ar putea contribui la identificarea unor biomarkeri utili atât în evaluarea diagnostică, cât și în monitorizarea evoluției pacienților.

6.5. Concluzii

Rezultatele obținute evidențiază rolul particular al subclasei IgA2 ca marker cu valoare diagnostică superioară, sugerând implicarea sa directă în procesele de stimulare imunologică de la nivelul mucoaselor. Inversarea raportului IgA1/IgA2 apare ca un indicator al adaptării la expunerea antigenică repetată, în special în contextul infecțiilor recurente.

De asemenea, datele confirmă faptul că IgE nu se corelează cu markerii inflamatori sistemici sau cu eozinofilele, susținând interpretarea sa ca indicator al unei activări imunologice cronice de tip Th2, distinctă de răspunsul inflamator acut. În consecință, includerea determinării subclaselor IgA în evaluarea imunologică standard a copilului cu HSP poate aduce un beneficiu real în practica clinică, atât din perspectivă diagnostică, cât și în înțelegerea mecanismelor patogenice implicate.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Prezenta teză abordează, prin intermediul a patru studii clinice originale, dintre care trei au avut un design retrospectiv longitudinal, iar unul a fost conceput ca studiu prospectiv de cohortă, impactul infecțiilor recurente asupra profilului imunologic la copilul diagnosticat cu purpură Henoch–Schönlein (HSP/IgAV). Totodată, cercetarea a urmărit elucidarea rolului imunoglobulinei E și al subclaselor IgA1 și IgA2 în mecanismele patogenice implicate în această afecțiune. Obiectivele formulate inițial au fost atinse în totalitate, în limitele metodologice impuse de caracterul predominant retrospectiv al investigațiilor.

Concluzii generale

Rezultatele primului studiu (Capitolul 3) indică faptul că infecțiile concomitente determină o creștere semnificativă a nivelului seric de IgA și se asociază cu o frecvență mai mare a recidivelor în HSP. În același timp, IgG s-a dovedit a fi un marker mai sensibil al infecțiilor secundare comparativ cu IgA în faza acută, evidențiindu-se printr-o dinamică ascendentă post-terapeutică. Distribuția sezonieră a cazurilor, precum și asocierea frecventă cu infecția streptococică, susțin ipoteza unui factor declanșator infecțios în patogeneza bolii.

În cadrul celui de-al doilea studiu (Capitolul 4), s-a demonstrat că un procent semnificativ dintre copiii cu infecții recurente prezintă hiper-IgE, predominant în absența unui substrat alergic obiectivat, fapt susținut de negativitatea testării alergologice standard. Valorile extrem de crescute ale IgE observate într-un subgrup de pacienți au impus luarea în considerare a unor erori înnăscute de imunitate. Absența corelațiilor între IgE și parametrii hemoleucogramei întărește ipoteza unei activări imunologice cronice independente de inflamația acută [7, 20, 26].

Rezultatele studiului al treilea (Capitolul 5) evidențiază faptul că IgE se comportă ca un marker relativ stabil al activării imunologice de tip Th2 în HSP, fără a fi influențată semnificativ de statusul infecțios acut. Spre deosebire de aceasta, IgA prezintă variații corelate cu severitatea afectării, în special la nivel renal. De asemenea, s-a observat că recidivele în sezonul estival apar exclusiv la pacienții cu antecedente de boală, sugerând existența unei susceptibilități individuale persistente [68].

În cel de-al patrulea studiu (Capitolul 6), a fost identificată o inversare a raportului fiziologic IgA1/IgA2, fiind demonstrată predominanța IgA2. Totodată, această subclasă s-a remarcat printr-o performanță diagnostică superioară comparativ cu ceilalți markeri analizați. Independența IgE față de markerii inflamatori sistemici confirmă rolul său de

indicator al unei activări imunologice cronice, distincte de răspunsul inflamator acut [71, 72].

Limitările principale ale tezei sunt reprezentate de natura retrospectivă a majorității datelor, care implică un potențial risc de bias informațional, dimensiunea relativ redusă a lotului prospectiv, caracterul unicentric al studiilor și absența determinărilor directe ale profilului citokinic. În acest context, direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să includă dezvoltarea unor studii prospective multicentrice, cu monitorizarea dinamică a markerilor imunologici, integrarea analizei citokinelor relevante, evaluarea genetică a pacienților cu suspiciune de imunodeficiențe și validarea extinsă a rolului IgA2 ca biomarker.

Contribuții personale

- **C1.** Realizarea unei caracterizări clinico-imunologice detaliate a pacienților pediatrici cu HSP, în funcție de statusul infecțios, și evidențierea rolului IgG ca marker relevant al infecțiilor secundare (Capitolul 3).
- **C2.** Definirea unui profil de risc pentru erorile înnăscute de imunitate la copiii cu infecții recurente și hiper-IgE, demonstrând predominanța mecanismelor non-alergice în această categorie de pacienți (Capitolul 4).
- **C3.** Analiza integrată a relației dintre IgE și IgA în corelație cu severitatea clinică, evidențiind rolul distinct al IgE ca marker al activării imunologice de fond, independent de infecțiile acute (Capitolul 5).
- **C4.** Identificarea inversării raportului IgA1/IgA2 și validarea IgA2 ca marker diagnostic cu performanță superioară, precum și formularea unui model patogenic integrativ bazat pe polarizarea Th2 și adaptarea imunologică de la nivelul mucoaselor (Capitolul 6).
- **C5.** Elaborarea unui protocol standardizat de recoltare și analiză imunologică, incluzând determinarea subclaselor IgA, cu aplicabilitate în cercetări clinice ulterioare (Capitolele 3–6).
- **C6.** Diseminarea rezultatelor prin publicarea a trei articole în reviste internaționale indexate, contribuind la creșterea vizibilității științifice a temei abordate (Capitolele 3–5).

Prin ansamblul rezultatelor obținute, teza contribuie semnificativ la aprofundarea înțelegerii mecanismelor imunologice implicate în purpura Henoch–Schönlein la copil. Sunt aduse argumente în favoarea reinterpretării hiper-IgE ca marker al activării imunologice cronice de tip Th2, este susținut rolul IgA2 ca biomarker diagnostic de valoare superioară și

este propus un model conceptual integrator, cu potențial de aplicare în practica clinică și de dezvoltare în cercetări viitoare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Penido, M. and L.M.P. Palma, IgA vasculitis in children. *J Bras Nefrol*, 2022. *44*(1): p. 3-5;
2. Leung, A.K.C., B. Barankin, and K.F. Leong, Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*, 2020. *16*(4): p. 265-276;
3. Jennette, J.C., et al., 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013. *65*(1): p. 1-11;
4. Pillebout, E. and C. Sunderkötter, IgA vasculitis. *Seminars in Immunopathology*, 2021. *43*(5): p. 729-738;
5. Goldstein, A.R., et al., Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*, 1992. *339*(8788): p. 280-2;
6. Ruan, J.W., et al., Serum immunoglobulin profiles in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Immunol*, 2022. *96*(3): p. e13191;
7. He, X., et al., The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2013. *33*(6): p. 1387-95;
8. Oruc, Z., et al., IgA Structure Variations Associate with Immune Stimulations and IgA Mesangial Deposition. *J Am Soc Nephrol*, 2016. *27*(9): p. 2748-61;
9. Ozen, S., et al., EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*, 2006. *65*(7): p. 936-41;
10. Ruperto, N., et al., EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*, 2010. *69*(5): p. 790-7;
11. Liu, C., et al., Analysis of children with Henoch--Schonlein purpura secondary to infection. *Clinical Rheumatology*, 2022. *41*(3): p. 803-810;
12. Jauhola, O., et al., Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*, 2010. *95*(11): p. 871-6;
13. Peru, H., et al., Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol*, 2008. *27*(9): p. 1087-92;
14. Allen, A., S. Harper, and J. Feehally, Origin and structure of pathogenic IgA in IgA nephropathy. *Biochem Soc Trans*, 1997. *25*(2): p. 486-90;

15. Berthoux, F., et al., Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2012. *23*(9): p. 1579-87;
16. Boyd, J.K. and J. Barratt, Inherited IgA glycosylation pattern in IgA nephropathy and HSP nephritis: where do we go next? *Kidney Int*, 2011. *80*(1): p. 8-10;
17. Davin, J.C., I.J. Ten Berge, and J.J. Weening, What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int*, 2001. *59*(3): p. 823-34;
18. Donadio, J.V. and J.P. Grande, IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 2002. *347*(10): p. 738-48;
19. Farooq, H., et al., The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2022. *17*(1): p. 1-13;
20. Ruperto, N., et al., EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*, 2010. *69*(5): p. 790-7;
21. Audemard-Verger, A., et al., IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev*, 2015. *14*(7): p. 579-85;
22. Chen, P., et al., Plasma Galactose-Deficient IgA1 and C3 and CKD Progression in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019. *14*(10): p. 1458-1465;
23. Trapani, S., et al., Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. *35*(3): p. 143-53;
24. Trimarchi, H., et al., Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, 2017. *91*(5): p. 1014-1021;
25. Xia, M., et al., Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of IgAN mesangial cells through the mTOR signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020. *80*: p. 106125;
26. Piram, M., et al., Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture--recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology*, 2017. *56*(8): p. 1358-1366;

27. Dudley, J., et al., Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child*, 2013. *98*(10): p. 756-63;
28. Jauhola, O., et al., Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*, 2011. *26*(12): p. 2159-66;
29. Ronkainen, J., et al., Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2006. *149*(2): p. 241-7;
30. Hahn, D., et al., Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. *2015*(8): p. Cd005128;
31. Du, Y., et al., Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*, 2012. *27*(5): p. 765-71;
32. Wang, D., et al., Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide therapy for Henoch schonlein purpura nephritis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2024. *103*(30): p. e39059;
33. Bech, A.P., L.J. Reichert, and J.W. Cohen Tervaert, Dapsone for the treatment of chronic IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). *Neth J Med*, 2013. *71*(4): p. 220-1;
34. Mazille, N., D. Lipsker, and M. Fischbach, Traitement par la dapsone des formes cutanées chroniques du purpura rhumatoïde : à propos de 3 cas. *Archives de Pédiatrie*, 2011. *18*(11): p. 1201-1204;
35. Pillebout, E., Purpura rhumatoïde de l'adulte. *La Presse Médicale*, 2008. *37*(12): p. 1773-1778;
36. Kauffmann, R.H., et al., Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med*, 1980. *69*(6): p. 859-66;
37. Novak, J., et al., Aberrant glycosylation of IgA1 and anti-glycan antibodies in IgA nephropathy: role of mucosal immune system. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011. *72*: p. 60-3;
38. Knoppova, B., et al., The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol*, 2016. *7*: p. 117;

39. Floege, J., T. Rauen, and S.C.W. Tang, Current treatment of IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, 2021. *43*(5): p. 717-728;
40. Parums, D.V., A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. *Med Sci Monit*, 2024. *30*: p. e943912;
41. Song, Y., et al., Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol*, 2021. *12*: p. 771619;
42. Ohyama, Y., et al., Analysis of O-glycoforms of the IgA1 hinge region by sequential deglycosylation. *Sci Rep*, 2020. *10*(1): p. 671;
43. Reily, C., et al., Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019. *15*(6): p. 346-366;
44. Suzuki, H., et al., Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem*, 2014. *289*(8): p. 5330-9;
45. Piram, M. and A. Mahr, Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. *25*(2): p. 171-8;
46. Piram, M., et al., Vaccination and Risk of Childhood IgA Vasculitis. *Pediatrics*, 2018. *142*(5) ;
47. Sutton, B.J., et al., IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies (Basel)*, 2019. *8*(1) ;
48. Wurzburg, B.A., S.C. Garman, and T.S. Jardetzky, Structure of the human IgE-Fc C epsilon 3-C epsilon 4 reveals conformational flexibility in the antibody effector domains. *Immunity*, 2000. *13*(3): p. 375-85;
49. Dhaliwal, B., et al., Crystal structure of IgE bound to its B-cell receptor CD23 reveals a mechanism of reciprocal allosteric inhibition with high affinity receptor FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. *109*(31): p. 12686-91;
50. Plomp, R., et al., Site-specific N-glycosylation analysis of human immunoglobulin e. *J Proteome Res*, 2014. *13*(2): p. 536-46;
51. Waechter, C.J. and W.J. Lennarz, The role of polyprenol-linked sugars in glycoprotein synthesis. *Annu Rev Biochem*, 1976. *45*: p. 95-112;

52. Snider, M.D., L.A. Sultzman, and P.W. Robbins, Transmembrane location of oligosaccharide-lipid synthesis in microsomal vesicles. *Cell*, 1980. *21*(2): p. 385-92;
53. Rigante, D., et al., Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch--Schönlein purpura? *Autoimmunity Reviews*, 2013. *12*(10): p. 1016-1021;
54. Bergerson, J.R.E. and A.F. Freeman, An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019. *39*(1): p. 49-61;
55. AlYafie, R., et al., The genetics of hyper IgE syndromes. *Front Immunol*, 2025. *16*: p. 1516068;
56. Hashemi, H., et al., Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*, 2017. *22*: p. 53;
57. Minegishi, Y., et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007. *448*(7157): p. 1058-62;
58. Mogensen, T.H., STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties. *Jakstat*, 2013. *2*(2): p. e23435;
59. Tangye, S.G., et al., Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*, 2022. *42*(7): p. 1473-1507;
60. Gut, W., et al., RSV respiratory infection in children under 5 y.o.--dynamics of the immune response Th1/Th2 and IgE. *Przegl Epidemiol*, 2013. *67*(1): p. 17-22, 105-9;
61. Bardana, E.J., Jr., Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*, 2004. *59 Suppl 78*: p. 25-9;
62. Gould, H.J. and B.J. Sutton, IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*, 2008. *8*(3): p. 205-17;
63. Ferastraoar, D., G. Jordakieva, and E. Jensen-Jarolim, The other side of the coin: IgE deficiency, a susceptibility factor for malignancy occurrence. *World Allergy Organ J*, 2021. *14*(1): p. 100505;

64. Opreșcu, S., et al., The Impact of Infectious Diseases on Clinical Characteristics and Immunological Correlations in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: A Five-Year Retrospective Study. *Biomedicines*, 2025. 13(1): p. 113;
65. Matteson, E.L., Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki. *Arthritis Care Res*, 2000. *13*(4): p. 237-45;
66. Fries, J.F., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*, 1990. *33*(8): p. 1135-6;
67. Opreșcu, S., et al., Elevated Immunoglobulin E Serum Levels: Possible Underlying Factors That Can Cause an Inborn Error of Immunity in the Pediatric Population with Recurrent Infections. *Antibodies*, 2024. 13(2): p. 47;
68. Opreșcu, S., et al., Serum IgE and IgA Levels in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: Clinical Characteristics and Immunological Correlations in the Context of Infectious Diseases – A Five-Year Retrospective Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025. 26(13): p. 6053;
69. Ogulur, I., et al., Type 2 immunity in allergic diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 2025. *22*(3): p. 211-242;
70. Castagnoli, R., et al., Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J*, 2021. *14*(2): p. 100513;
71. Steffen, U., et al., IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat Commun*, 2020. *11*(1): p. 120;
72. Elabscience. Human IgA1 (Immunoglobulin A1) ELISA Kit (E-EL-H6239). 2025 [cited 02.03.2026]; Available from: <https://www.elabscience.com/p/human-iga1-immunoglobulin-a1-elisa-kit-e-el-h6239>;

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. **Oprîțescu, S.**, Nițescu, G. V., Golumbeanu, M., Boghițoiu, D., Ioniță, E. I., Ușurelu, D.-A., Lucaci, C., Negoită, A., & Moroșan, E. (2025). The Impact of Infectious Diseases on Clinical Characteristics and Immunological Correlations in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: A Five-Year Retrospective Study. *Biomedicines*, 13(1), 113. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010113>

Factor de impact: 3,9 | Indexare: PubMed, PMC, Scopus, Web of Science (SCIE — Current Contents Life Sciences, Biological Abstracts, BIOSIS Previews) | (Capitol 3)

2. **Oprîțescu, S.**, Nițescu, G. V., Cîrnațu, D., Trifunșchi, S., Munteanu, M., Golumbeanu, M., Boghițoiu, D., Dărbăban, A. M., Ilie, E. I., & Moroșan, E. (2024). Elevated Immunoglobulin E Serum Levels: Possible Underlying Factors That Can Cause an Inborn Error of Immunity in the Pediatric Population with Recurrent Infections. *Antibodies*, 13(2), 47. <https://doi.org/10.3390/antib13020047>

Factor de impact: 4,7 | Indexare: PubMed, PMC, Scopus, Embase, Reaxys, Web of Science (ESCI) | (Capitol 4)

3. **Oprîțescu, S.**, Nițescu, G. V., Golumbeanu, M., Boghițoiu, D., Ioniță, E. I., Licu, M., Chirigiu, L.-M.-E., Popovici, V., Marin, L.-M., & Moroșan, E. (2025). Serum IgE and IgA Levels in Pediatric Henoch–Schönlein Purpura: Clinical Characteristics and Immunological Correlations in the Context of Infectious Diseases — A Five-Year Retrospective Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6053. <https://doi.org/10.3390/ijms26136053>

Factor de impact: 4,9 | Indexare: PubMed, MEDLINE, PMC, Scopus, Embase, Reaxys, Web of Science (SCIE — Current Contents Physical, Chemical & Earth Sciences) | (Capitol 5)