

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ: X-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Кувшинова Е.В.¹, Куртасова Л.М.², Борисов А.Г.¹, Шмидт А.Р.³,
Герасимова Т.А.¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

³ КГАУЗ «Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Красноярск, Россия

Резюме. Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это генетически детерминированные дефекты одного или нескольких звеньев иммунной системы, препятствующие нормальному осуществлению иммунных функций.

Имунодефициты, при которых значительно нарушено антителообразование, являются наиболее часто встречаемыми и составляют около 50% от общего количества ПИДС.

Описан клинический случай первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС): X-сцепленная агаммаглобулинемия у мальчика 8 лет. Результаты молекулярно-генетического исследования: ген ВТК (ex 1-19) версия генома GRCh38.p5, версия транскрипта ENST00000308731 выявлена однонуклеотидная замена с.1027С > Т в гомозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона р.Gln343Ter (р.Q343*).

Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние, В-клетки, иммуноглобулины, агаммаглобулинемия

CLINICAL CASE OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA

Kuvshinova E.V.^a, Kurtasova L.M.^b, Borisov A.G.^a, Schmidt A.R.^c,
Gerasimova T.A.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. A clinical case of primary immunodeficiency state (PIDS) is described: X-linked agammaglobulinemia in the boy of 8 years old. The results of molecular genetic studies: gene btk (ex 1-19) genome version GRCh38.p5, transcript version ENST00000308731 single nucleotide substitution identified c.1027C > T in homozygous state

Адрес для переписки:

Куртасова Людмила Михайловна
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
Тел.: 8 (391) 220-13-95.
Факс: 8 (391) 221-16-38.
E-mail: kurtasova.lm@mail.ru

Address for correspondence:

Kurtasova Ludmila M.
Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasenetsky Medical University
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznyak str., 1.
Phone: 7 (391) 220-13-95.
Fax: 7 (391) 221-16-38.
E-mail: kurtasova.lm@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Кувшинова, Л.М. Куртасова, А.Г. Борисов, А.Р. Шмидт, Т.А. Герасимова «Клинический случай первичного иммунодефицитного состояния: X-сцепленная агаммаглобулинемия» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 2. С. 379-382.
doi: 10.15789/1563-0625-CCO-1837
© Кувшинова Е.В. и соавт., 2020

For citation:

E.V. Kuvshinova, L.M. Kurtasova, A.G. Borisov, A.R. Schmidt, T.A. Gerasimova "Clinical case of primary immunodeficiency: X-linked agammaglobulinemia", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 379-382.
doi: 10.15789/1563-0625-CCO-1837
DOI: 10.15789/1563-0625-CCO-1837

leading to premature stop codon p.Gln343Ter (p.Q343*). The presented clinical case reflects the low alertness of pediatricians for PIDS. At the same time, a delay in diagnosis and prescription of treatment aggravates the prognosis of the disease course and reduces the quality of the patient life.

Keywords: primary immune deficiency state, B cells, immunoglobulins, agammaglobulinemia

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это генетически детерминированные дефекты одного или нескольких звеньев иммунной системы, препятствующие нормальному осуществлению иммунных функций [1].

Клиническая манифестация при большинстве ПИДС происходит на первом и втором году жизни, но диагностируются они чаще в школьном возрасте. В диагностике многих синдромов ПИДС ведущее место занимают клинические признаки. Однако полиморфизм проявлений и наличие общих признаков при различных заболеваниях затрудняют диагностику ПИДС и часто приводят к врачебным ошибкам не только в отношении диагноза, но и лечения, которое порой оказывается не только малоэффективным, но и способствует ухудшению состояния больного.

Имунодефициты, при которых значительно нарушено антителообразование, являются наиболее часто встречаемыми и составляют около 50% от общего количества ПИДС [1, 2].

Агаммаглобулинемия может являться следствием дефектов генов, сцепленных с X-хромосомой, или наследоваться по аутосомно-рецессивному признаку [1, 3]. Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой, впервые была описана Брутоном в 1952 году. Это сцепленное с полом, рецессивное по типу наследования заболевание, которое встречается преимущественно у мальчиков. Генетический дефект локализован на длинном плече X-хромосомы в положении Xq 21.2-22. Моногенный дефект является результатом мутации сигнальной трансдукторной молекулы, кодируемой геном *btk* (*b* — В-лимфоциты и болезнь Брутона, *tk* — тирозинкиназа) [1, 3]. Для большинства пациентов характерны повторные бактериальные инфекции с раннего возраста, чаще отиты, синуситы, пневмонии. Наиболее частой патогенной флорой являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Заболевание проявляется резким снижением (вплоть до полного отсутствия) в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов и является результатом блокады дифференцировки и созревания пре-В-клеток [1, 2].

Описание клинического случая

Пациент П., 8 лет. Анамнез жизни: ребенок от V беременности (I — разрешилась родами, II, III — мед. аборт, IV — трубная беременность), протекавшей без особенностей. Роды вторые, самостоятельные в срок 40-41 нед. Масса при рождении 4480 г, длина тела 56 см. ВСГ вакцинирован в род. доме, рубчик 5 мм. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Естествен-

ное вскармливание получал до трех месяцев, затем переведен на искусственное вскармливание. Прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми инфекционными заболеваниями. Травм и операций не было.

Семейный анамнез: со слов мамы гематологическими и иммунологическими заболеваниями неотягощен. Старший ребенок (сестра) в семье здоров.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 месяца перенес острое респираторное заболевание (ОРЗ) с гнойным конъюнктивитом, с 5 месяцев отмечаются признаки нарушения противоинфекционной защиты (частые ОРЗ, сопровождавшиеся гноетечением из ушей, энтероколитами, 8 мес. — баланопостит, 1 г. 2 мес. — рожистое воспаление кожи в области лица). С двух лет наблюдаются эпизоды распространенной язвенной формы пиодермии, рецидивирующие бронхиты с длительным кашлем и слизисто-гнойной мокротой, гнойные отиты, синуситы. С декабря 2016 года по март 2017 года три эпизода средне- и нижнедолевой пневмонии справа. Лечился в стационаре по месту жительства. R-логически без положительного эффекта и после очередного ухудшения был госпитализирован в детское отделение легочно-аллергологического центра НИИ медицинских проблем Севера Федерального исследовательского центра КНЦ СО РАН.

Проведено обследование: в клиническом анализе крови отмечалась выраженная лейкопения ($2,2 \times 10^9/\text{л}$) с нейтропенией (2%), промиелоциты (3%), СОЭ 37 мм/час. R-графия органов грудной клетки в двух проекциях: правосторонняя полисегментарная пневмония в средней и нижней долях правого легкого. По сравнению с предыдущей R-граммой без динамики.

МСКТ: в S 4,5 справа определяется участок гиповентиляции легочной ткани с элементами фиброза. В структуре изменений определяются деформированные расширенные бронхи. В S 10, частично S 9 — участок консолидации с тяжистыми контурами, с наличием плохо визуализируемых просветов бронхов. Легочный интерстиций вокруг изменений уплотнен по типу матового стекла. Слева — без очаговых инфильтративных изменений. Трахея не изменена. Лимфоузлы не увеличены. Жидкости в плевральной полости нет. Средостение структурное.

ФБС: диффузный эндобронхит с умеренно выраженной слизисто-гнойной гиперсекрецией.

R-графия придаточных пазух носа: двухсторонний верхнечелюстной синусит.

УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия.

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ

TABLE 1. MUTATION RESULT

Ген Gene	Версия генома Genome version	Версия транскрипта Transcript version	Результат Result
Ген ВТК Gene ВТК (ex 1-19)	GRCh38.p5	ENST00000308731	Выявлена однонуклеотидная замена с.1027С>Т в гемизиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона p.Gln343Ter (p.Q343*). Данная замена описана в научной литературе (HGMD-PUB-LIC:CM012740) как патогенная при гипогаммаглобулинемии [4] A single nucleotide substitution c.1027C> T was detected in a hemizygous state, leading to the appearance of premature stop codon p.Gln343Ter (p.Q343*). This replacement is described in the scientific literature (HGMD-PUBLIC: CM012740) as pathogenic in hypogammaglobulinemia

В отделении больной получал антибактериальную терапию цефалоспоридами внутривенно. Обращала на себя внимание длительная санация бронхиального дерева. Необходимо отметить гипоплазию миндалин и лимфатических узлов. При выписке 10.03.2017 г. отмечалась положительная динамика. Ребенок не лихорадит, кашель продуктивный, в легких выслушиваются непостоянные влажные хрипы.

Через три дня (13.03.2017) после выписки состояние пациента ухудшается, отмечается стойкая лихорадка, нарастают симптомы интоксикации, одышка. Ребенок госпитализируется в стационар по месту жительства, получает антибактериальную терапию (сумамед и внутривенно цефепим). Состояние продолжает ухудшаться и 16.03.2017 г. пациент санавиацией доставлен в детское отделение НИИ медицинских проблем Севера.

R-логически определяется инфильтрация слева в нижней доле легкого. Бактериальный посев мокроты: обильный рост *Candida albicans* и *Streptococcus mitis*.

Проведено иммунологическое обследование. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило резкое снижение количества В-лимфоцитов (CD19⁺, % – 0,1; CD19⁺, 10⁹/л – 0,0028; норма – 12-22%; 0,3-0,5 соответственно). Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgA – 0,0 мг/мл; IgG – 0,0 мг/мл; IgM – 0,03 мг/мл; IgE – 2,4 мг/мл. Антитела IgG к дифтерийному анатоксину < 0,1 МЕ/л; антитела IgG к столбнячному анатоксину < 0,1 МЕ/л.

Проведена антимикробная терапия: внутривенно меропенем 1,0 г 10 дней; ко-тримоксазол 3 дня в неделю 480 мг. Выписан на 17-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обоснование клинического диагноза

Пациент мужского пола, манифестация тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций в первые два года жизни, множественные очаги

инфекции, гипоплазия лимфоидной ткани, «следы» поствакцинальных специфических антител класса G к дифтерийному и столбнячному анатоксинам, экстремально низкое содержание CD19⁺ клеток в периферической крови и сывороточных иммуноглобулинов (A, M, G). Все вышеизложенное позволило поставить диагноз «первичное иммунодефицитное состояние: агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток, генетически неуточненная».

Для верификации диагноза и решения вопроса о заместительной терапии пациент госпитализирован в отделение иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогочева Минздрава России, где было проведено молекулярно-генетическое исследование (табл. 1).

Изосерологическое исследование: группа крови: группа В (III), резус-фактор – положительный, Kell: отрицательный, Phenotype: C-c-E-e-K-ctl DiaClon: C(+)/E(-)/e(+), антиген Cw: отрицательный, антиген K (Челано): положительный. Прямая проба Кумбса: отрицательно.

Клинический диагноз

Основной: первичное иммунодефицитное состояние: X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Осложнения: бронхоэктатическая болезнь. ДН0.

В настоящее время состояние ребенка стабильное, не лихорадит, очагов инфекции нет. Пациенту проводится регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения, с обязательным ежемесячным контролем предтрансфузионных цифр IgG в сыворотке крови.

Заключение

Данный клинический случай демонстрируется с целью обратить внимание прежде всего пе-

диатров и врачей общей практики на первичные иммунодефицитные состояния у детей. Следует признать, что первичные иммунодефициты встречаются чаще, чем принято считать. Учитывая, что агаммаглобулинемия на сегодняшний день является заболеванием с необратимым нарушением функций иммунной системы, с высо-

ким риском развития тяжелых жизнеугрожающих бактериальных инфекций и аутоиммунных процессов, необходимо своевременно диагностировать данное состояние и назначить адекватную заместительную и антимикробную терапию больным детям, улучшая, таким образом, качество их жизни.

Список литературы / References

1. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 5-6. С. 467-476. [Kondratenko I.V. Primary Immunodeficiencies. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 5-6, pp. 467-476. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476.
2. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 505-512. [Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Kozlov I.G., Prodeus A.P., Korsunskiy A.A. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases PID and early diagnosis options. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 505-512. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
3. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2017. Т. 4, № 3. С. 51-57. [Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2017, Vol. 4, no. 3, pp. 51-57. (In Russ.)]
4. Wang Y., Kanegane H., Sanal O., Ersoy F., Tezcan I., Futatani T., Tsukada S., Miyawaki T. Bruton tyrosine kinase gene mutations in Turkish patients with presumed X-linked agammaglobulinemia. *Hum. Mutat.*, 2001, Vol. 18, no. 4, p. 356.

Авторы:

Кувшинова Е.В. — врач аллерголог-иммунолог II детского отделения легочно-аллергологического центра ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Куртасова Л.М. — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Борисов А.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Шмидт А.Р. — врач-педиатр лечебно-консультативного отделения КГАУЗ «Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Красноярск, Россия

Герасимова Т.А. — заведующая II детским отделением легочно-аллергологического центра ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Authors:

Kuvshinova E.V., Allergist-Immunologist, II Children's Department, Pulmonary-Allergological Center, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Kurtasova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasensky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Cellular-Molecular Physiology and Pathology Laboratory, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Schmidt A.R., Pediatrician, Medical Advisory Department, Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gerasimova T.A., Head, II Children's Department, Pulmonary-Allergological Center, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 25.07.2019

Отправлена на доработку 27.09.2019

Принята к печати 10.01.2020

Received 25.07.2019

Revision received 27.09.2019

Accepted 10.01.2020