

Клинический случай аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-51-55>

Статья поступила 11.07.2023
Статья принята в печать 05.10.2023
УДК 616-092.11

**Конфликт интересов:**

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Негоднова Е. В., Искандярова М. С., Тягушева Е. Н., Радаева О. А., Фоминова Г. В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, Россия

Негоднова Елена Валерьевна — старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог, ORCID ID: 0000-0002-1581-618X, email: el.negodnova@gmail.com.

Искандярова Мария Сергеевна — старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог, ORCID ID: 0000-0001-9465-7668, e-mail: mariademyashkina@yandex.ru.

Тягушева Евгения Николаевна — студентка 4-го курса, ORCID ID: 0000-0002-1193-3178, e-mail: evgenia.tyagusheva@yandex.ru.

Радаева Ольга Александровна — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог, ORCID ID: 0000-0003-1383-2474, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru.

Фоминова Галина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора А. П. Марусова, ORCID ID: 0009-0004-8757-7976, e-mail: fominovamed@gmail.com.

Аннотация

Введение. Первичная агаммаглобулинемия является результатом специфических изменений в В-клетках, которые приводят к низкой выработке антител. Предварительный диагноз устанавливается при наличии в анамнезе частых бактериальных инфекций (отиты, синуситы, абсцессы кожи), в том числе тяжелого течения, в некоторых случаях вызванных условно-патогенной флорой и атипичными микобактериями; низкого уровня иммуноглобулинов. Основными симптомами первичного иммунодефицита у ребенка из данного клинического примера являлись частые рецидивирующие бронхообструкции с развитием пневмонии.

Изложение клинического случая. В публикации представлен клинический случай аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток у ребенка 2 лет 7 мес. В период наблюдения с 4 мес. до 2 лет 7 мес. у ребенка наблюдались 3 эпизода пневмонии, 3 эпизода гнойного среднего отита. Ребенок неоднократно проходил стационарное лечение, где в качестве лечения получал антибиотики широкого спектра действия. На основании обследования (IgA (0,02 г/л), IgG (0,3 г/л), IgM (0,07 г/л) и отсутствие CD19⁺-клеток) был выставлен диагноз «Первичный иммунодефицит, агаммаглобулинемия», который в последующем был подтвержден в Российской детской клинической больнице (РДКБ) г. Москвы. С момента постановки диагноза ребенок получает ВВИГ в дозе 7,5 г и антибактериальную терапию.

Заключение. Раннее распознавание и диагностика этих состояний имеют решающее значение для улучшения результатов и предотвращения осложнений.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, агаммаглобулинемия, аутосомно-рецессивная форма, дефицит В-клеток.

Благодарность. Авторы выражают признательность врачу аллергологу-иммунологу ГБУЗ РМ «ДРКБ» Е. А. Филиппичевой за помощь в сборе информации при подготовке рукописи статьи.

Для цитирования: Негоднова ЕВ, Искандярова МС, Тягушева ЕН, Радаева ОА, Фоминова ГВ. Клинический случай аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 4: 51–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-51-55>

Для корреспонденции:

Искандярова Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва».

Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.

E-mail: mariademyashkina@yandex.ru.

For correspondence:

Maria S. Iskandryarova, Senior lecturer of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical immunology and Allergology N. P. Ogarev Mordovia State University.

Address: 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russia.

E-mail: echuryukina@mail.ru. mariademyashkina@yandex.ru.

A clinical case of autosomal recessive agammaglobulinemia with B-cell deficiency

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-51-55>

Received 11.07.2023

The article is accepted for publication 05.10.2023

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Elena V. Negodnova, Maria S. Iskandyarova, Evgenia N. Tyagusheva, Olga A. Radaeva, Galina V. Fominova

N. P. Ogarev Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russia

Elena Valerievna Negodnova — Senior lecturer of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical immunology and Allergology, allergist-immunologist, ORCID ID: 0000-0002-1581-618X, email: el.negodnova@gmail.com.

Maria Sergeevna Iskandyarova — Senior lecturer of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical immunology and Allergology, allergist-immunologist, ORCID ID: 0000-0001-9465-7668, e-mail: mariademyashkina@yandex.ru.

Evgenia Nikolaevna Tyagusheva — 4th year student, ORCID ID: 0000-0002-1193-3178, e-mail: evgenia.tyagusheva@yandex.ru.

Olga Aleksandrovna Radaeva — Doctor of Sci., head of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in clinical Immunology and Allergology, allergist-immunologist, ORCID ID: 0000-0003-1383-2474, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru.

Galina Vladimirovna Fominova — Cand. of Sci., Associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor A. P. Marusov, ORCID ID: 0009-0004-8757-7976, e-mail: fominovamed@gmail.com.

Annotation

Background. Primary agammaglobulinemia is the result of specific changes in B-cells that lead to low antibody production. A preliminary diagnosis is established if there is a history of frequent bacterial infections (otitis media, sinusitis, skin abscesses), including severe course, in some cases caused by opportunistic flora and atypical mycobacteria; low levels of immunoglobulins. The main symptoms of primary immunodeficiency in a child from this clinical example were frequent recidivating bronchial obstruction with the development of pneumonia.

Presentation of the clinical case. The publication presents a clinical case of autosomal recessive agammaglobulinemia with B-cell deficiency in a child of 2 years, 7 months. During the follow-up period from 4 months to 2 months, 7 months, the child had 3 episodes of pneumonia, 3 episodes of purulent otitis media. The child repeatedly underwent inpatient treatment, where he received broad-spectrum antibiotics as treatment. Based on the examination (IgA (0.02 g/l), IgG (0.3 g/l), IgM (0.07 g/l) and the absence of CD19⁺ cells), the diagnosis of "Primary immunodeficiency, agammaglobulinemia" was made, which was subsequently confirmed by the RDC of Moscow. From the moment of diagnosis, the child receives intravenous immunoglobulins at a dose of 7.5 g and antibacterial therapy.

Conclusion. Early recognition and diagnosis of these conditions is crucial to improve outcomes and prevent complications.

Keywords: Primary immunodeficiency, agammaglobulinemia, autosomal recessive form, children, clinical case.

Gratitude. The authors express their gratitude to E.A. Filipicheva, an allergist and immunologist at GBUZ RM "CRCH", for her help in collecting information during the preparation of the manuscript of the article.

For citation: Negodnova EV, Iskandyarova MS, Tyagusheva EN, Radaeva OA, Fominova GV. A clinical case of autosomal recessive agammaglobulinemia with B-cell deficiency. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 4: 51–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-51-55>

ВВЕДЕНИЕ. Агаммаглобулинемия является одним из видов первичного иммунодефицита, характеризующихся тяжелыми формами снижения уровня всех типов иммуноглобулинов в сыворотке крови и отсутствием В-клеток в крови [1, 2, 3, 4]. Распространенность агаммаглобулинемии варьируется от 1:100000 до 1:200000 [5]. Агаммаглобулинемию следует рассматривать подробно, уделяя особое внимание изучению анамнеза жизни и заболевания. У пациента часто отмечаются рецидивирующие бронхолегочные инфекции в возрасте до 5 лет, тяжелые бактериальные инфекции, такие как менингит или сепсис, аплазия лимфоидной

ткани [3, 6]. Лабораторные оценки включают анализ лейкоцитарной формулы, состояния клеточного звена иммунитета (иммунофенотипирование В- и Т-клеток), уровней γ -глобулинов, количественных уровней иммуноглобулинов в сыворотке (IgM, IgG, IgA, IgE) и специфических ответов антител как на белковые, так и на полисахаридные антигены, а также полноэкзомное секвенирование генома [3]. При иммунологическом исследовании агаммаглобулинемия проявляется в виде снижения уровня IgG в крови ниже 1,0 г/л в сочетании со снижением концентрации IgM ниже 0,2 г/л и уровня IgA ниже 0,1 г/л при нормальном или сни-

женном уровне периферических В-клеток [5]. На сегодняшний день сообщается о нескольких генах, дефект в которых может быть причиной агаммаглобулинемии: ВТК, IGНМ, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK и PIK3R1 [7]. Диагноз подтверждается генетическим анализом и обнаружением мутации, связанной с X- или аутосомно-рецессивной или доминантной хромосомой. X-сцепленная форма (XLA) характеризуется отсутствием циркулирующих В-клеток и выраженным снижением всех сывороточных иммуноглобулинов из-за мутаций в гене ВТК [2]. Единственное различие между аутосомно-рецессивной и XLA-агаммаглобулинемиями состоит в том, что первая возникает у лиц женского пола. Частота встречаемости: 1:100000–1:500000 населения [2, 5]. Наследственное расстройство иммунной системы, XLA, или болезнь Брутона поражает только мужчин [2].

Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия является редким типом первичного иммунодефицита, характеризующимся мутациями в генах, ответственных за раннюю дифференцировку и функцию В-клеток [8]. Они в основном связаны с дефектами в компонентах комплекса ВСR. Переход от про-В-клеток к пре-В-клеткам, наряду с последовательными перестройками генов иммуноглобулина и нормальным развитием В-клеток, требует поверхностной экспрессии функционального комплекса пре-ВСR. Как следствие, дефекты самой структуры ВСR, включая μ тяжелую цепь, суррогатные легкие цепи (VpreB и $\lambda 5$), гены Ig α (CD79) и Ig β (CD79B), которые образуют гетеродимерные трансмембранные сигнальные трансдукционные элементы, приводят к аутономным формам агаммаглобулинемии. После ВТК ген, кодирующий μ тяжелую цепь, IGНМ (расположенный на хромосоме 14q32.33) является вторым наиболее часто мутируемым геном у пациентов с агаммаглобулинемией, но по-прежнему составляет лишь около 5% пациентов [3, 9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка А., возраст 2 года 7 месяцев, поступила в приемное отделение детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) г. Саранска 10 декабря 2018 г. в 11:05 с жалобами на повышение температуры тела до 38,0 °С, малопродуктивный кашель с отхождением серозной мокроты, затрудненное дыхание в покое с участием вспомогательной мускулатуры, слабость и отсутствие аппетита.

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести, обострения бронхиальной астмы, наличия в крови антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловируса, токсоплазме, 2-х родов на сроке 39 недель. Родоразрешение путем естественных родов. Состояние при рождении тяжелое за счет снижения нервно-рефлекторной возбудимости. Вес при рождении 3250 г, рост 50 см. Оценка по шкале APGAR 7/7 баллов.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 4 месяцев родителями было отмечено повышение температуры тела до 38 °С, продуктивный кашель, вялость, отсутствие аппетита. С вышеописанными жалобами ребенок был госпитализирован в стационар, где по результатам физикального (при аускультации влажные мелкопузырчатые хрипы справа), лабораторного (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и умеренным увеличением количества нейтрофилов) и инструментального обследования (на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции на фоне усиленного легочного рисунка в нижнемедиальном отделе справа определяется малоинтенсивная инфильтрация) выставлен диагноз «Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести. ДН 0 ст.». На фоне антибактериального лечения (р-р цефтриаксона 130 мг + NaCl 0,9% 100 мл в/в 1 р/сутки в течение 7 дней; сусп. азитромицин 1,5 мл перорально 1 р/сутки в течение 5 дней): отмечается положительная динамика в виде нормализации температуры тела на 4-й день пребывания в стационаре. При повторном рентгенографическом исследовании на 14-й день: легочный рисунок усилен, обогащен, рентгенологических признаков инфильтративных изменений в легких не выявлено.

В 7 мес. эпизод повышения температуры тела до 39 °С, плаксивость, раздражительность, обильное выделение гноя из ушей, осмотрена оториноларингологом по месту жительства, выставлен диагноз «Острый гнойный средний отит» и в качестве лечения назначена симптоматическая терапия и антибиотик широкого спектра действия — сусп. цефиксим 3 мл перорально 1 р/сутки в течение 7 дней.

В 11 мес. (со слов родителей, без документального подтверждения) госпитализация в стационар с диагнозом «Левосторонняя бронхопневмония».

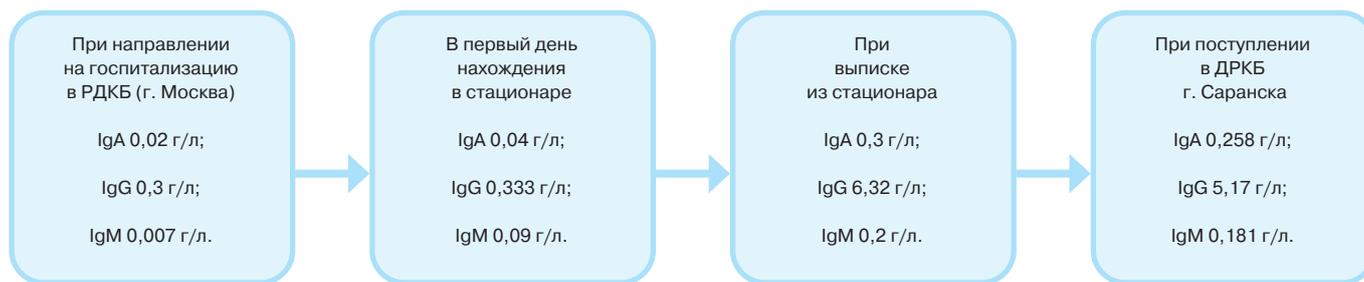


Рис. 1. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентки
 Fig. 1. Immunoglobulin levels in the patient's blood serum

По данным выписного эпикриза, с 1 года 5 мес. и в течение 2 месяцев госпитализация в детское отделение ДРКБ г. Саранска с диагнозом «Обструктивный бронхит, острый ларинготрахеит, стеноз гортани III ст., псевдомембранозный кандидоз, иммунная тромбоцитопеническая пурпура-осложненная кишечным кровотечением и анемией средней степени тяжести. Иммунодефицитное состояние неуточненное». Проводилась трансфузия эритроцитарной массы, заместительная терапия препаратом иммуноглобулин человека нормальный 5 г в/в кап., антибактериальная терапия в виде: р-р цефтриаксона 200 мг + NaCl 0,9% 200 мл в/в 1 р/сутки в течение 10 дней, был назначен противогрибковый препарат: сусп. флуконазол 3 мл перорально 1 р/сутки в течение 3 дней.

В течение последующих 4 мес. (со слов родителей) перенесла острый трахеит и средний гнойный отит. Наблюдение и лечение проводилось в амбулаторных условиях.

По описанию родителей, в возрасте 2 лет 2 мес. вновь отмечалось повышение температуры до 38,5 °С, продуктивный кашель с отхождением гнойной мокроты, плаксивость, раздражительность. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции на фоне усиленного легочного рисунка слева определяется интенсивная инфильтрация. Госпитализирована с диагнозом «Внебольничная левосторонняя пневмония средней степени тяжести. ДН 0 ст.». Ребенок впервые был консультирован аллергологом-иммунологом, и рекомендовано иммунологическое обследование, по результатам которого было выявлено значительное снижение концентрации сывороточных IgA (0,02 г/л), IgG (0,3 г/л), IgM (0,07 г/л) и отсутствие CD19⁺-клеток.

В связи с ухудшением состояния, снижением сывороточных иммуноглобулинов, ребенку выставлен диагноз «Первичный иммунодефицит, агам-

маглобулинемия», ребенок направлен в отделение клинической иммунологии и ревматологии РДКБ г. Москвы. При поступлении отмечались жалобы на кашель, слизистое отделяемое из носа. По данным рентгенографии, в легких визуализировались признаки правосторонней полисегментарной пневмонии. При иммунологическом обследовании по данным выявлено снижение сывороточных иммуноглобулинов: IgA до 0,04 г/л (1–3,5 г/л), IgM до 0,09 г/л (0,8–2,5 г/л), IgG до 0,33 г/л (9–18 г/л) (рис. 1) и снижение CD19⁺-клеток до 1% (5–19%). По данным обследования был выставлен клинический диагноз «Первичный иммунодефицит с дефицитом В-клеток». С помощью генетического метода исследования у ребенка была выявлена аутосомно-рецессивная форма агаммаглобулинемии. В период госпитализации проведена заместительная терапия — иммуноглобулин человека нормальный 7,5 г в/в кап., антибактериальная терапия в виде: р-р цефепима 750 мг + NaCl 0,9% 200 мл в/в 2 р/сутки в течение 10 дней, симптоматическая терапия. На фоне лечения отмечается положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия и увеличения концентрации сывороточных иммуноглобулинов: IgA 0,3 г/л (1–3,5 г/л), IgG 6,32 г/л (9–18 г/л), IgM 0,2 г/л (0,8–2,5 г/л). В дальнейшем рекомендована пожизненная заместительная терапия ВВИГ.

В 2 г. 7 мес. родители отметили повышение температуры тела до 38 °С, появление кашля, выделений из носа зеленоватого цвета, заложенности носа. Данные физикального обследования: затрудненное носовое дыхание, слизисто-гнойное отделяемое из носа, аускультативно дыхание пуэрильное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. По результатам рентгенографии органов грудной клетки было выявлено: легочный рисунок усилен, справа определяется малоинтенсивная инфильтрация. ЧД 24 в минуту. По иммунологическим лабораторным данным, гуморальный им-

мунитет — IgA 0,258 г/л (1–3,5 г/л), IgM 0,181 г/л (0,8–2,5 г/л), IgG 5,17 г/л (9–18 г/л). Отмечалось повышение содержания CD4⁺ (46% (55–80%)) и CD8⁺-лимфоцитов (16% (31–51%)), единичные CD19⁺-лимфоциты (2% (5–19%)). Назначены антибиотики широкого спектра действия — р-р цефтриаксона 200 мг + NaCl 0,9% 200 мл в/в 1 р сутки в течение 10 дней, симптоматическая терапия, в связи с обострением хронических очагов инфекции было принято решение дополнить плановый курс в/в введением препарата иммуноглобулин человека нормальный 5 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом случае был диагностирован первичный иммунодефицит, аутосомно-ре-

цессивная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток. ПИД являются тяжелыми жизнеугрожающими заболеваниями у детей раннего возраста. Своевременная диагностика до развития у пациентов тяжелых инфекционных процессов существенно улучшает прогноз выживания данной группы больных. Важной мерой для ранней диагностики пациентов с ПИД является проведение неонатального скрининга (TREC и KREC).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая в журнале «Аллергология и иммунология в педиатрии».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Самсыгина ГА. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 1: 167–169. [Samsygina GA. The problem of frequently ill children in pediatrics. Pediatrics. G. N. Speransky Magazine. 2015; (1): 167–169. (In Russ.)]
2. Kanegane H, Hoshino A, Okano T. et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. Allergol Int. 2018; 67: 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.003>.
3. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. Hum Immunol. 2019; 6: 351–362. <https://doi.org/10.1016/j.humimm>.
4. Pashangzadeh S, Yazdani R, Nazari F. et al. Agammaglobulinemia: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020; 20: 1434–1447. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200508114349>.
5. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2022. Доступна по: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html. Ссылка активна на 18.09.2023. [Primary immunodeficiency with predominant insufficiency of antibody synthesis: clinical recommendations. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. 2022. (In Russ.)]
6. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. Clinic Rev Allerg Immunol. 2022; 63: 22–35. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08870-5>.
7. Saettini F, Poli C, Vengoechea J. et al. Absent B cells, agammaglobulinemia, and hypertrophic cardiomyopathy in folliculin-interacting protein 1 deficiency. Blood. 2021; 28: 493–499. <https://doi.org/10.1182/blood.202006441>.
8. Qureshi S, Sheikh MD, Qamar FN. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia — first case with a novel TCF3 mutation from Pakistan. Clinical Immunology. 2019; 198: 100–101. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.07.016>.
9. Erdős M, Mironska K, Kareva L. et al. A novel mutation in SLC39A7 identified in a patient with autosomal recessive agammaglobulinemia. The impact of the J Project. Pediatr Allergy Immunol. 2022; 33: 1380–1391. <https://doi.org/10.1111/pai.13805>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Негоднова Е. В., Искандярова М. С. — концепция исследования.

Тягушева Е. Н. — подготовка черновика рукописи.

Радаева О. А., Фоминова Г. В. — доработка и редактирование рукописи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Elena V. Negodnova, Maria S. Iskandiarova — the concept of the study.

Evgenia N. Tyagusheva — preparation of a draft manuscript.

Olga A. Radaeva, Galina V. Fominova — revision and editing of the manuscript.