



Семейный случай наследственной агаммаглобулинемии типа Брутона

Л.Ю. Попова ✉, Г.Д. Алеманова, Е.А. Злодеева, О.В. Кириченко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Актуализировать сведения о наследственной агаммаглобулинемии, описать клинический семейный случай этого редкого заболевания.

Основные положения. Частота встречаемости наследственной агаммаглобулинемии варьирует от 1: 100 000 до 1: 200 000. Причиной является мутация гена на длинном плече X-хромосомы, который кодирует В-клеточную тирозинкиназу. Заболевание характеризуется резким снижением всех классов сывороточных иммуноглобулинов и количества циркулирующих В-лимфоцитов. Проявляется повторными бактериальными инфекциями в течение первых 2 лет жизни. Больные нуждаются в пожизненной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

В работе представлены собственные наблюдения.

Заключение. Качество жизни и прогноз пациента с болезнью Брутона во многом зависит от раннего выявления заболевания, а также качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: наследственная агаммаглобулинемия, болезнь Брутона, первичный иммунодефицит, X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Злодеева Е.А., Кириченко О.В. Семейный случай наследственной агаммаглобулинемии типа Брутона. Доктор.Ру. 2023;22(7):62–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-62-65



Familial Case of Hereditary Agammaglobulinemia Bruton Type

L.Yu. Popova ✉, G.D. Alemanova, E.A. Zlodeeva, O.V. Kirichenko

Orenburg State Medical University, Russian Ministry of Health; 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation 460000

ABSTRACT

Aim. To update the information about hereditary agammaglobulinemia, to describe a clinical case.

Key Points. The frequency of hereditary agammaglobulinemia varies from 1:100,000 to 1:200,000. The cause of this disease is a gene mutation on the long arm of the X chromosome that codes for B-cell tyrosine kinase. The disease is characterized by a sharp decrease in all classes of serum immunoglobulins and the number of circulating B - lymphocytes. Hereditary agammaglobulinemia manifested by repeated bacterial infections during the first two years of life. Patients require lifelong replacement therapy with intravenous immunoglobulins.

In this article we included 3 own clinical observations.

Conclusion. The quality of life and prognosis of the patients with Bruton's disease depends on the early detection of the disease and the quality of medical care provided.

Keywords: hereditary agammaglobulinemia, Bruton's disease, primary immune deficiencies, X-linked agammaglobulinemia.

For citation: Popova L.Yu., Alemanova G.D., Zlodeeva E.A., Kirichenko O.V. Familial case of hereditary agammaglobulinemia Bruton type. Doctor.Ru. 2023;22(7):62–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-62-65

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это тяжелые, генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и склонностью к развитию злокачественных новообразований [1]. Отмечено, что диагноз ПИД может быть поставлен не только на 1-м году жизни, но и в подростковом возрасте, и все годы ребенок может быть компенсирован либо страдать различными заболеваниями [2, 3].

Самую распространенную форму ПИД (около 60% случаев заболеваний) представляют агаммаглобулинемии (АГГ) — группа врожденных дефектов антителопродукции, характеризующаяся резким снижением концентрации сывороточных иммуноглобулинов всех классов и количества циркулирующих В-клеток. Частота встречаемости АГГ, по данным разных авторов, составляет от 1 : 100 000 до 1 : 200 000 [4]. Данная пато-

логия имеет различный характер наследования: сцепленный с X-хромосомой или аутосомно-рецессивный. X-сцепленный вариант АГГ XLA (X-Linked Agammaglobulinemia) носит название болезни Брутона и составляет более 80% всех наследственных вариантов АГГ [5].

XLA описана О. Брутоном в 1952 г. у мальчика с рецидивирующими бактериальными инфекциями, но только в 1993 г. был идентифицирован ген, мутации которого приводят к развитию заболевания. Этот ген, расположенный на длинном плече X-хромосомы (Xq21.3-Xq22), кодирует В-клеточную тирозинкиназу (ВКТ), которая является ключевой молекулой в активации и дифференцировке пре-В-клеток [6]. При болезни XLA в результате генетического дефекта нарушается синтез ВКТ, что приводит к остановке дифференцировки В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток в костном мозге и, как следствие, к отсутствию зрелых В-лимфоцитов в периферическом кровообращении и серьезному снижению концентрации в сыворотке иммуноглобулинов всех классов [7].

Болезнь Брутона наследуется по X-сцепленному рецессивному типу: признаки заболевания проявляются только

✉ Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — E-mail: docpopova@yandex.ru

у мальчиков (рис. 1). Дочери больных ХЛА являются облигатными носителями мутации, но остаются клинически здоровыми [2].

Начало клинических проявлений при ХЛА, как правило, относится ко второму полугодю жизни (после исчезновения из циркуляции трансплацентарно переданных материнских антител). Чаще всего заболевание манифестирует с инфекционных поражений респираторного и гастроинтестинального трактов. Дефекты антителопродукции приводят к повышенной чувствительности к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, особенно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. У подавляющего большинства пациентов с АГГ развиваются повторные или хронические инфекции, вызванные вышеуказанными микроорганизмами, такие как пневмонии, отиты, синуситы, конъюнктивиты, энтероколит. Несколько реже встречаются более тяжелые инфекции: менингит, остеомиелит, деструктивная плевропневмония, сепсис, септический артрит, пиодермия и гнойные инфекции подкожной клетчатки.

Маркером АГГ с дефицитом В-клеток является гипоплазия лимфатических узлов и миндалин. Частое осложнение этого заболевания — артрит. Как правило, развиваются неинфекционные моноартриты, поражающие крупные суставы, однако возможно и формирование деформирующего полиартрита, аналогичного ревматоидному или псориатическому артриту [6, 8].

В диагностике АГГ ведущее место занимают вышеперечисленные клинические проявления, но они не являются патогномоничными только для АГГ. При иммунологическом обследовании выявляется снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов, лимфоцитов (содержание CD19⁺-В-клеток менее 2%). Достоверно подтверждает диагноз генетическое обследование, направленное на поиск мутаций в гене ВКТ. На данный момент в практику внедряется неонатальный скрининг, заключающийся в количественном определении методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сухих пятнах крови новорожденных уровня ТРЕС (T-cell receptor excision circle — кольцевые участки, вырезанные

из ДНК в Т-лимфоците при его созревании) и КРЕС (каппа recombining excision circle — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь), позволяющий на доклиническом этапе заподозрить дефекты Т- и В-клеточного звеньев иммунитета [5, 9].

Основой лечения АГГ является заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения. Регулярная поддерживающая терапия проводится 1 раз в 3–4 нед в дозе 0,4–0,6 г/кг. Претрансфузионный уровень IgG должен составлять не менее 700 мг/дл. В настоящее время широкое распространение получило использование подкожного иммуноглобулина, ежемесячная доза которого в 1,3 раза выше, чем внутривенного, и обычно делится на 4 введения (1 раз в неделю). Рано начатая адекватная заместительная терапия иммуноглобулином позволяет избежать формирования хронических инфекций и значительно уменьшает количество эпизодов острых инфекций и частоту развития аутоиммунных осложнений [6, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациентах: в семье из 5 человек 3 детей (мальчики) страдают X-сцепленным вариантом АГГ. Генеалогический анамнез: имеются случаи смерти новорожденных детей у бабушки по линии матери.

Ребенок 1, средний брат, возраст при обследовании 1 год 8 мес

Анамнез жизни: ребенок от 3-й нормально протекавшей беременности, 2-х срочных родов. При рождении масса 4000 г, рост 55 см, оценка по Апгар — 9/10 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. На 1-м году жизни прививался по национальному календарю, поствакцинальный период — без осложнений. Находился на грудном вскармливании до 1 года 2 мес, в этот период не болел. Физическое, нервно-психическое развитие ребенка на 1-м году жизни соответствовало возрасту. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: после окончания грудного вскармливания наблюдались частые острые респираторные вирусные заболевания (6 раз в год), отит, в 1 год 7 мес перенес острый бронхит. Заболевания протекали с высокой температурой, длительно, тяжело, всегда требовали длительного назначения антибиотиков. В анамнезе — несколько эпизодов кратковременного разжиженного стула без повышения температуры. Эндокринологом диагностированы тиромегалия и тимомегалия. В возрасте 1 год 8 мес консультирован пульмонологом, когда впервые проведено иммунологическое обследование, по результатам которого выявлено снижение показателей гуморального иммунитета. Получил два курса Immunoglobullini humoros по 3,0 № 3 внутримышечно. В динамике уровень иммуноглобулина сохранялся низким (табл. 1).

Физикальная диагностика: при обращении (1 год 8 мес) физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени. Общее состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает умеренно. Шейные лимфатические узлы

Рис. 1. Схема наследования АГГ от матери-носителя
Fig. 1. Scheme of antihemophilic factor inheritance from the mother who is a carrier



Таблица 1. Показатели уровня иммуноглобулинов у ребенка 1 в динамике, г/л

Table 1. Changes in immunoglobulin levels in child 1, g/L

Иммуноглобулин	1 год 8 мес	1 год 10 мес	1 год 11 мес	2 года	Референсные значения
IgA	–	0,1	0,2	0,1	0,1–1,0
IgM	0,67	0, 27	0,2	0,1	0,6–1,8
IgG	0,35	3,8	4,4	1,9	4,6–14,6

пальпируются 1 степени, мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, печень, селезенка не увеличены. Внутренние органы без особенностей.

Предварительный диагноз: первичный иммунодефицит, АГГ/гипогамаглобулинемия.

Для верификации диагноза первичного иммунодефицита пациент в возрасте 2 года 5 мес направлен в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: при обследовании выявлена АГГ — IgA 0,06 г/л (норма 0,3–1,5 г/л), IgG 0,46 г/л (норма 8,8–15,4 г/л), IgM 0,08 г/л (норма 0,8–1,6 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 1%. Поствакцинальные антитела к краснухе и гепатиту В не определяются. Проведено генетическое исследование: обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.288Arg>Trp) в экзоне 10.

Клинический диагноз: на основании дебюта заболевания на 2-м году жизни, наличия рецидивирующих тяжелых длительно текущих бактериальных процессов (бронхолегочная система, ЛОР-органы) в сочетании со значительным снижением всех классов иммуноглобулинов и лимфоцитов CD19+, обнаружением мутации в гене *BKT* в экзоне 10 ребенку был выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.Arg288Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Учитывая генетическую детерминированность патологии, проведено обследование братьев.

Ребенок 2, младший брат, возраст при обследовании 1 год 3 мес

Анамнез жизни: ребенок от 4-й нормально протекавшей беременности, 3-х срочных родов. При рождении масса 3820 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1 года 3 мес. Аллергоанамнез не отягощен. Физическое, нервно-психическое развитие ребенка на 1-м году жизни соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю.

Анамнез заболевания: до 1 года ребенок не болел, в возрасте 1 год и 1 мес переболел острыми респираторными вирусными заболеваниями, получал антибактериальную терапию с положительным эффектом. В 1 год 3 мес по месту жительства мальчику проведено иммунологическое обследование, выявлено снижение содержания иммуноглобулинов: IgA — 0,2 г/л (норма 0,1–1,0 г/л); IgM — 0,2 г/л (норма 0,6–1,8 г/л); IgG — 3,6 г/л (норма 4,6–14,6 г/л).

Физикальная диагностика: жалоб активных нет, состояние стабильное, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы розовые, нормальной влажности, чистые. Ногти и волосы не изменены. Лимфатическая система: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы до 1 см, безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Печень у края реберной дуги, безболезненная, эластичная. Селезенка не пальпируется. По внутренним органам — без особенностей.

Предварительный диагноз: первичный иммунодефицит, XLA.

С целью проведения обследования и уточнения диагноза ребенок в возрасте 1 год 4 мес госпитализирован в отделение клинической иммунологии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: снижение всех фракций иммуноглобулинов: IgA — 0,06 г/л (норма 0,1–1,0 г/л), IgM — 0,13 г/л (норма 0,6–1,8 г/л), IgG — 2,43 г/л

(норма 4,6–14,6 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 3%. Генетическое исследование: обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T в экзоне 10.

Подтвержден клинический диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.Arg288Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Ребенок 3, старший брат, возраст при обследовании 8 лет 6 мес

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 24 нед, 1-х срочных родов. При рождении масса 3470 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1 года 6 мес. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Аллергоанамнез не отягощен. Нервно-психическое развитие по возрасту.

Физикальная диагностика: жалоб активных нет, состояние стабильное, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы розовые, нормальной влажности, чистые. Ногти и волосы не изменены. Лимфатическая система: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы до 1 см, безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. По внутренним органам без особенностей.

Анамнез заболевания: диагностирована пиелозктазия в 9 мес. Болел инфекционно-воспалительными заболеваниями редко (1–3 раза в год), лечился амбулаторно, не всегда получал антибактериальную терапию. В 8 лет 6 мес определены уровни иммуноглобулинов: IgA — 0,63 г/л (норма 0,9–1,9 г/л), IgM — 0,43 г/л (норма 0,8–1,9 г/л), IgG — 5,28 г/л (норма 9,7–11,7 г/л).

В возрасте 9 лет 6 мес мальчик обследован в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты лабораторной диагностики: уровень сывороточных иммуноглобулинов: IgA — следы (норма 0,9–2,9 г/л); IgG — 2,32 г/л (норма 9,4–16,6 г/л), IgM — 0,53 г/л (норма 0,6–2,0 г/л). По данным иммунофенотипирования лимфоцитов CD19 — 3%. Проведено молекулярно-генетическое обследование и также обнаружена мутация в гене *BKT* с.862C>T в экзоне 10.

Верифицирован клинический диагноз: Первичный иммунодефицит: XLA с дефицитом В-клеток (мутация в гене *BKT* с.862C>T (p.288Arg>Trp) в экзоне 10) (код по МКБ: D80.0).

Обнаружение одинакового типа мутации гена у всех трех братьев послужило основанием для генетического обследования матери, в результате которого у нее обнаружена мутация в гене в гетерозиготном состоянии (*BKT* с.826C>T (p. Arg288Trp/n) в экзоне 10).

Тактика лечения и наблюдения пациентов. После установления диагноза мальчики регулярно получают заместительную терапию иммуноглобулином для внутривенного введения в дозе 0,4–0,5 г/кг массы 1 раз в 3–4 нед по жизненным показаниям, с целью профилактики пневмоцистных инфекций — внутрь противомикробный препарат триметоприм. Наблюдаются педиатром, иммунологом, отоларингологом по месту жительства. Проводится ежемесячный мониторинг предтрансфузионного уровня сывороточных иммуноглобулинов, показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов, ЭКГ проводятся 1 раз в 3 мес, туберкулинодиагностика — ежегодно.

На фоне заместительной терапии состояние детей стабилизировалось, уменьшилось количество эпизодов заболеваемости респираторными инфекциями.

В связи с отсутствием препарата внутривенного иммуноглобулина у среднего брата развился синусит верхнечелюстной пазухи с затяжным течением. В настоящее время дети переведены на подкожное введение иммуноглобулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верифицирование диагноза наследственной АГГ имеет важное значение для определения генетического прогноза. Несмотря на возможность появления здоровых детей муж-

ского пола в данной семье, все рожденные мальчики страдают ХЛА с дефицитом В-клеток. Особенность клинического случая заключается в том, что описанные пациенты имеют нетипичное для болезни Брутона легкое течение.

Учитывая, что диагноз первичного иммунодефицита установлен в детском возрасте до формирования декомпенсированных состояний, при проведении адекватной пожизненной заместительной терапии иммуноглобулинами, регулярной профилактической противомикробной терапии, мониторинге иммунологических показателей, динамическом наблюдении прогноз жизни этих пациентов благоприятный.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Попова Л.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для печати; Алеманова Г.Д. — обзор публикаций по теме статьи; Злодеева Е.А. — обработка, анализ и интерпретация данных; Кириченко О.В. — сбор клинического материала, написание рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Popova, L.Yu. — checking critical content, approving the manuscript for publication; Alemanova, G.D. — review of publications on the topic of the article; Zlodeeva, E.A. — processing, analysis and interpretation of data; Kirichenko, O.V. — collection of clinical material, writing the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. От родителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая.

The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of the patient. Parents of the patients have signed their voluntary informed consent to the publication of the clinical case description.

Об авторах / About the authors

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: docpopova@yandex.ru
Алеманова Галина Дмитриевна / Alemanova, G.D. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5261-9377. <https://orcid.org/0000-0002-6687-892X>. E-mail: galina.alemanova@bk.ru
Злодеева Елена Алексеевна / Zlodeeva, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1474-1459. <https://orcid.org/0000-0003-4792-6989>. E-mail: e.a.zlodeeva@orgma.ru
Кириченко Ольга Вадимовна / Kirichenko, O.V. — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. <https://orcid.org/0009-0000-9815-3619>. E-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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(9):1434–1447. DOI: 10.2174/1871530320666200508114349
- Lackey A.E., Ahmad F. X-linked agammaglobulinemia. *Treasure Island*; 2022.
- Litzman J. Primary immunodeficiencies in adults. *Vnitř. Lek*. 2019;65(2):109–116.
- Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации под редакцией РААКИ. М.; 2021. 41 с. *Primary immunodeficiency with predominant insufficiency of antibody synthesis: clinical recommendations edited by RAAKI*. Moscow; 2021. 41 p.
- Колеватова Е.С. Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):123–126. Kolevatova E.S. Clinical case of late diagnosis of agammaglobulinemia in a preschool child. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):123–126. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v19i2.2376
- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. М.; 2020. 791 с. Kondratenko I.V. Primary immunodeficiency. Moscow; 2020. 791 p. (in Russian)
- McDonald C., Xanthopoulos C., Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. 2021;164(4):722–736. DOI: 10.1111/imm.13416
- Bazregari S., Azizi G., Tavakol M. et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2017;42(4):336–341. DOI: 10.5114/cej.2017.72825
- Козлов В.А. Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей. Красноярск; 2020. 386 с. Kozlov V.A. *Clinical immunology: a practical guide for doctors*. Krasnoyarsk; 2020. 386 p. (in Russian)
- Намазова-Баранова А.А. Аллергология и иммунология: практические рекомендации для педиатров. М.; 2020. 512 с. Namazova-Baranova A.A. *Allergology and immunology: practical recommendations for pediatricians*. Moscow; 2020. 512 p. (in Russian) 

Поступила / Received: 05.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2023