

СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Кузнецова В.В., Козьмова Н.А.

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ

Селективный дефицит иммуноглобулина А относится к самым частым первичным иммунодефицитам. Его распространенность в мире зависит от этнического происхождения и в среднем составляет 1 случай на 700 чел. Выделяют несколько фенотипов заболевания: бессимптомный (60%), легкие инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (12%), тяжелые инфекции (2%), аллергические (15%) и аутоиммунные заболевания (11%), опухоли (11%).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить редкий случай менингоэнцефалита у мальчика с селективным дефицитом IgA (slgAD) и врожденной дисплазией коры надпочечников (ВДКН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ истории болезни, данных генетического исследования (полноэкзомное секвенирование), систематический анализ литературы (Scopus, Clinicalkey, PubMed, eLIBRARY).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анамнез жизни. Ребенок от 2-ой беременности, рожден на 35 неделе гестации, ОША 8-9 баллов. С первых дней жизни – признаки врожденной дисплазии коры надпочечников. В 10 месяцев выявлена делеция в 3-м экзоне гена, кодирующего фермент 21-гидроксилаза (CYP21A2), ассоциированная с тяжелой сольтеряющей формой заболевания.

В раннем и дошкольном возрасте – частые ОРВИ, рецидивирующий стоматит, энтероколит. В 2017 г. верифицирован ПИД с нарушением антителообразования: slgAD (IgA – 0 г/л, IgG – 6,9 г/л, IgM – 9,1 г/л).

Анамнез заболевания.

Пациент Д. 09.11.2012, 9 лет.

05.03.2017 – Боль в горле, ринорея, рвота

07.03.2017 – Повышение t до 38°, судороги, многократная рвота, сопор, ч/з сутки кома

08.03.2017 – Госпитализирован в реанимационное отделение КДКБ

Диагноз: Менингоэнцефалит?

Дифференцировать с нарушениями мозг. кровообращения, объемным процессом головного мозга

Осл: Левосторонний гемипарез

Объективный статус. Состояние тяжелое. Лихорадка, судороги, кома 1-й степени, пятнисто-папулезная сыпь на туловище, конечностях, признаки ДН 2, потребовавшие ИВЛ в течение 7 дней, энтероколит, очаговая симптоматика (анизокория, левосторонний гемипарез).

ОАК:
L – 38,0*10⁹/л
Эр – 4,5*10¹²/л
Hb – 129 г/л
ЭР – 90%
Hb – ЛФ – 5%
M – 4%, Э – 1%

СРБ: 6,9 мг/л
ПКТ: 0,8 нг/мл

Ликвор:
белок – 0,17 г/л
реакция Панди +
цитоз 19 кл/мкл
НГ – 63%
ЛФ – 5%
макрофаги – 32%
глюкоза – 4,98 ммоль/л
хлориды – 141,5 ммоль/л

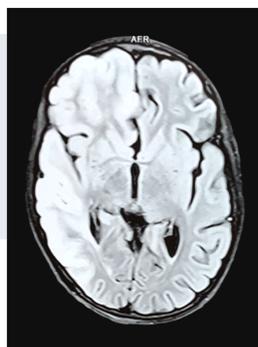
ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЭБ в ликворе – не обнаружены.

ПЦР Covid-19 крови отр.
Бак. посев крови – отр.

ПЦР кала – обнаружена РНК энтеровируса



Rh-графия легких
двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением правого легкого до 50-60%



МРТ головного мозга
признаки вирусного менингоэнцефалита

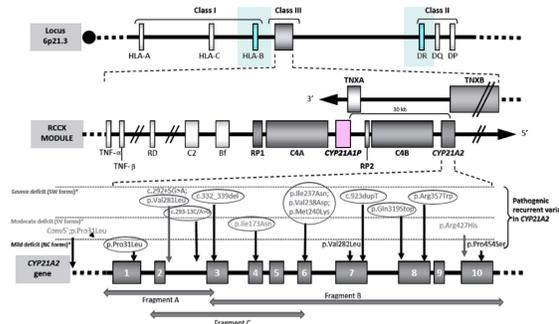
Диагноз: A87.0 Менингоэнцефалит энтеровирусной этиологии. Полисегментарная пневмония

Осл: Структурная фокальная эпилепсия. Билатеральные тонико-клонические судороги.

Соп: Врожденная дисплазия коры надпочечников. Селективный дефицит IgA

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

I. Врожденная дисплазия надпочечников и система HLA



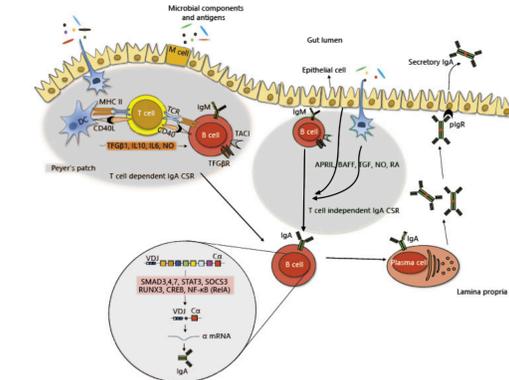
Ген CYP21A2 находится в неравновесном сцеплении с гаплотипами HLA

Алели высокого риска ВДКН
HLA-B* 14:02
HLA-DRB1* 03:01

Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. Arriba M, Ezquieta B. A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne): 2022;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549 (адапт.)

II. Генетика селективного дефицита иммуноглобулина А

Секвенирование. Панель «Иммунологическая» (08.04.22): дефект сигнальных молекул не установлен



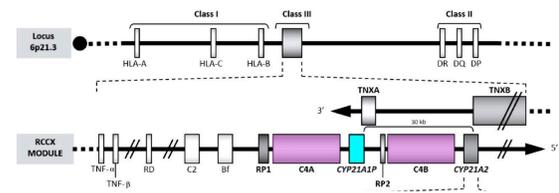
Ошибки в дифференцировке IgA-плазмобластов

TAC1, TNF RSF13B (13%), CLEC16A, CTLA4, ICOS, FAS, IL6, IL10, TGFR

- Низкое количество IgA-секретирующих клеток
- Отсутствие переключения на синтез IgA
- Отсутствие мРНК в антителопродукентах
- Дефект цитокинов, участвующих в синтезе IgA

Mechanisms in Selective IgA Deficiency. Zhang J., van Oostrom D., Li J., Savelkoul H.F.J. Innate Front. Immunol. 2021; 12:649112. doi: 10.3389/fimmu.2021.649112. (адаптировано)

III. Селективный дефицит иммуноглобулина А и система HLA



Алели высокого риска SlgAD
HLA-A* 01:01
HLA-B* 14:02
HLA-B* 08:01
HLA-DQB1* 02
HLA-DRB1* 03:01

Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. Arriba M, Ezquieta B. A Practical Approach. Front Endocrinol (Lausanne): 2022;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549 (адапт.)

IV. Почему развился менингоэнцефалит с неблагоприятным исходом?



ВЫВОДЫ

1. Гены предрасположенности к врожденной дисплазии коры надпочечников и селективному дефициту IgA включают одни и те же молекулы HLA, а также находятся в соседних локусах хромосомы, что свидетельствует о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний.
2. Атипичное течение энтеровирусной инфекции у больного с slgAD обусловлено длительной терапией глюкокортикоидами по поводу ВДКН, нарушением барьера слизистой и профиля комменсальной флоры.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи врожденной дисплазии коры надпочечников и селективного дефицита IgA
2. Контроль физиологического режима заместительной терапии ГКС
3. Исследование комменсальной микробиоты при селективном дефиците IgA
4. Усиленный режим противовирусной терапии у пациентов с дефектами антителообразования