



Материал поступил в редакцию: 28-10-2015

Материал принят к печати: 14-04-2016

УДК 616:612.017.1

# Primary immunodeficiency: common variable immunodeficiency

Oksana Ussenova<sup>1</sup>, Dinara Gabdullina<sup>1</sup>, Marina Morenko<sup>1</sup>, Yelena Kovzel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astana Medical University, Department of children's diseases №1, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>Republican Diagnostic Center, Department of Allergology, pulmonology and orphan diseases, Astana, Kazakhstan

## Abstract

By definition, primary immunodeficiencies are genetically determined diseases, which are fundamental molecular or organic defects associated with impaired immune responses, in this case there is the clinic of infectious and autoimmune diseases, with an increased risk of developing malignancies. Primary immunodeficiency diseases more frequent than previously thought. The lack of clear algorithms and the use of outdated technologies considerably delay diagnosis process, which leads to delays expensive no specific treatment instead of Immunotropic effective therapy. The first episodes of primary immunodeficiencies (PID) are manifested at an early age, but also the primary PID can also occur in adults, the first episode of the disease observed in the 20-30 years of age.

**Key words:** primary immunodeficiencies - common variable -immunodeficiency.

*J Clin Med Kaz* 2016; 1(39):16-19

**Автор для корреспонденции:** Усенова Оксана Полатовна, АО «Медицинский университет Астана», кафедра детских болезней №1. Адрес: г.Астана, ул. Бейбитшилик 49/а. Тел.: 7-7172-68-22-79, +7 701-418-43-94. E-mail: oks\_14.06.1988@mail.ru.

## БІРІНШІЛІКТІ ИММУНОДЕФИЦИТ: ЖАЛПЫ ВАРИАБЕЛЬДІ ИММУНОДЕФИЦИТ

Усенова О.П.<sup>1</sup>, Габдуллина Д.М.<sup>1</sup>, Моренко М.А.<sup>1</sup>, Ковзель Е.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Астана медициналық университеті» АҚ, №1 балалар аурулары кафедрасы, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> «Республикалық диагностикалық орталық» АҚ, аллергология, пульмонология және орфанды аурулар бөлімі, Астана, Қазақстан

### Тұжырымдама

Анықтау бойынша, біріншілікті иммунодефициттер генетикалық детерминаттарылған аурулар, негізінде молекулалық немесе органикалық дефектілер жатады, иммундық реакциялардың бұзылысы мен қоса, инфекциялық және аутоиммундық ауруларының клиникалық көрінісі мен қоса қатерлі ісікті ауруларының пайда болуымен көрінеді. Бұрын ойлағаннан біріншілікті иммунодефициттер жиі кездесетін ауру болып табылады. Зерттеу процесін нақты алгоритімдерінің жоқтығы және ескереген технологияларының қолдануы кешіктігеді, ол иммунотропты терапия өткізу орнына қымбат бейспецификалық емінің ұзақ созылуына себеп болып келеді. Біріншілікті иммунодефициттердің БИД алғашқы эпизодтары ерте жастағы балаларда көрінеді, бірақ БИД ересек адамдарда кездеседі, алғашқы клиникалық көріністері 20-30 жас аралығында байқалады.

**Маңызды сөздер:** біріншілікті иммунодефициттер - жалпы вариабельді иммунодефицит.

## ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Усенова О.П.<sup>1</sup>, Габдуллина Д.М.<sup>1</sup>, Моренко М.А.<sup>1</sup>, Ковзель Е.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Медицинский университет Астана», кафедра детских болезней №1, Астана, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Республиканский диагностический центр», отдел аллергологии, пульмонологии и орфанных болезней, Астана, Казахстан

### Резюме

Согласно определению, первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями, основополагающими которых являются молекулярные либо органические дефекты, сопровождающиеся нарушениями иммунных реакций, при этом наблюдается клиника инфекционных и аутоиммунных заболеваний, при этом наблюдается повышенный риск развития злокачественных новообразований. Первичные иммунодефициты более частые заболевания, чем это предполагалось ранее. Отсутствие четких алгоритмов и использование устаревших технологий значительно затягивают процесс диагностики, что ведет к затягиванию дорогостоящего не специфического лечения вместо проведения эффективной иммунотропной терапии. Первые эпизоды первичных иммунодефицитов (ПИД) проявляются в раннем детстве, но также первичные ПИД могут встречаться и среди взрослого населения, первые эпизоды заболевания наблюдаются в 20-30 летнем возрасте.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, общий вариабельный иммунодефицит.

## Введение

Согласно определению, первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями, основополагающими которых являются молекулярные либо органические дефекты, сопровождающиеся нарушениями иммунных реакций, при этом наблюдается клиника инфекционных и аутоиммунных заболеваний, при этом наблюдается повышенный риск развития злокачественных новообразований. Данное определение сформулировано Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies [IUIS]) в 2011 году [1].

Истоки изучения данной группы заболеваний берут начало с середины прошлого века, с описания случая 8-ми летнего мальчика с агаммаглобулинемией в журнале «Педиатрия» американским педиатром О. Брутоном (Иллинойс, США, 1952 г.) [2,4]. В последние годы группа заболеваний, как первичные иммунодефициты активно исследуют ученые и врачи иммунологи [3].

**Цель исследования:** изучить распространенность и диагностику первичных иммунодефицитов, но в особенности общего вариабельного иммунодефицита (ОВИН).

## Распространенность первичных иммунодефицитов

Первичные иммунодефициты более частые заболевания, чем это предполагалось ранее. Распространенность первичных иммунодефицитов в мире по данным статистических данных в среднем 1:10 000 [5, 6]. Известно, что частота встречаемости ПИД в Европе много больше, чем количество зарегистрированных случаев в Казахстане, что является следствием отсутствия регистрации больных. Большая часть пациентов с данной патологией не диагностируется или диагностируются очень поздно, и они умирают от инфекционных, онкологических, неврологических, аутоиммунных и других нозологий. Отсутствие четких алгоритмов и использование устаревших технологий значительно затягивают процесс диагностики, что ведет к затягиванию дорогостоящего не специфического лечения вместо проведения эффективной иммуноотропной терапии. В связи с активным развитием технологий, не оставляет без присмотра пациентов с тяжелыми клиническими вариантами ПИД. Важно отметить, что диагноз первичный иммунодефицит констатируется только в совокупности клинического, иммунологического и генетического методов обследования [7, 8].

Первые эпизоды первичных иммунодефицитов (ПИД) проявляются в раннем детстве, но также ПИД могут встречаться и среди взрослого населения, первые эпизоды заболевания наблюдаются в 20-30 летнем возрасте [9].

## Общий вариабельный иммунодефицит: клиника и диагностика

ОВИН – врожденный иммунодефицит, манифестирующий не только в детском, но и во взрослом возрасте, в основе данного заболевания лежат множественные генетические дефекты, большинство из которых до сих пор не известны, иммунологически проявляющиеся выраженной гипогаммаглобулинемией.

Проведенные исследования показывают, что распространенность ОВИН составляет примерно 1:25 000 в общей популяции [10]. Существуют этнические различия в

частоте распространенности в некоторых группах населения, особенно низкий уровень, наблюдается в Северо-Восточной Азии [11,12]. Симптоматика ОВИН проявляется у пациентов в зрелом возрасте [13], однако, тщательно собранный анамнез, может выявить симптомы у пациентов, начиная с раннего детства, что характеризуется рецидивирующими тяжелыми инфекциями, аутоиммунными, аллергическими и злокачественными заболеваниями.

В последние два десятилетия, было несколько попыток разгадать генетические дефекты ОВИН. Проведенные исследования геномов у членов семей пациентов с ОВИН показали, что дефекты генов обычно обнаруживали не более чем у одного члена семьи, около 10% родственников первой степени выявлялась гипогаммаглобулинемия, либо селективный дефицит IgA [14, 15].

У большинства пациентов не была выявлена генетическая основа ОВИН. При этом предполагалось, что при ОВИН имеются полигенные расстройства [16]. В исследованиях Grimbacher В. и соавт. были выявлены единичные пациенты с одиночными дефектами генов, а также продемонстрировано, что мутации ICOS, CD19, CD20, CD21 и CD81 приводят к тяжелому клеточному или гуморальному дефекту [17, 18, 19, 20]. Идентификация дефекта одного из вышеперечисленных генов позволяет распознавать пациентов с ОВИН [21].

Мутации и полиморфизм в других генах, таких как TACI, рецептора-BAFF и MSH5, являются менее диагностически значимыми при постановке диагноза ОВИН. Мутации этих генов были идентифицированы у здоровых людей [22, 23,24]. Существует теория о том, что у «здоровых» людей могут обнаруживаться эти гены, однако, первые клинические признаки ОВИН начнут проявляться в старческом возрасте (плечо генов) [13].

При ОВИН наблюдается заметное снижение уровня сывороточных IgG (обычно <3 г/л) и IgA (<0,05 г/л), со снижением в сыворотке IgM, примерно в половине всех выявленных клинических случаев [13, 25, 26, 27, 28, 29].

Индукцируемый Т-клеточный костимулятор (ICOS) представляет собой рецептор клеточной поверхности структурно и функционально связанный с CD28 [30]. Функционально ICOS важен для производства IL-10, цитокина причастного к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток. Grimbacher и соавт. описали гомозиготную делецию гена ICOS, который наследуется как аутосомно-рецессивный признак у пациентов с ОВИН [31].

Четыре поверхностных белка (CD19, CD21, CD81, CD225 и) образуют комплекс на поверхности зрелых В-клеток, который уменьшает порог активации антигенов [32]. Из них CD19 формируется первым на В-клетках и остается на его поверхности на протяжении дифференцировки вплоть до созревания в плазматические клетки. В 2006 году V.Zelm и соавт. сообщили о четырех больных из двух неродственных семей, которые имели гипогаммаглобулинемию и мутацию гена CD19 [33].

Установлено, что CD20, один из клеточных антигенов дифференцировки В-клеток [34] и экспрессируется на пре-В и зрелых В-клетках, но теряется при дифференцировке в плазматические клетки. В 2010 году, Kuijpers и соавт. сообщили о клиническом случае пациента, с дефицитом CD20 вследствие гомозиготной мутации, клиническая симптоматика данного пациента соответствовала ОВИН, а именно, стойкая гипогаммаглобулинемия, рецидивирующая бронхопневмония, снижение В-клеток памяти, и заметно

сниженная способность реагировать на пневмококковые полисахариды [35].

Фактор активатора рецепторов В-клеток (BAFF-R), член семейства рецепторов TNF, расположен на хромосоме 22q13 [36,37]. BAFF, также называемый BLyS, является лигандом BAFF-R, исследования показали важность взаимодействия BAFF/BAFF-R в выживании В-клеток. У пациентов с дефицитом по BAFF или BAFF-R наблюдается блокирование развития В-клеток [38, 38, 40, 41, 42, 43]. Первоначальные попытки идентифицировать потенциальные мутации в BAFF-R при ОВИН привели к выводу, что в сыворотке снижается число В-клеток. Немецкие исследователи Warnatz и соавт. описали клинический случай пациента с проявлениями частых пневмококковых инфекций, у которого была выявлена гомозиготная делеция гена BAFF-R и низкое содержание сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgM при нормальном содержании IgA [44]. Был сделан вывод, что делеция гена BAFF-R вызывает характерный иммунологический фенотип, который приводит в иммунодефицитному состоянию.

По данным многих исследований, у пациентов с ОВИН основными клиническими проявлениями являются повторяющиеся инфекции дыхательной системы, такие как бронхит, синусит, пневмония, однако, и аутоиммунные,

желудочно-кишечного заболевания могут также быть первоначальными клиническими проявлениями ОВИН [45, 46]. В нескольких исследованиях показана частота желудочно-кишечных заболеваний у пациентов с ОВИН, которая варьирует в пределах от 20%-60% [45,46,47,48]. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт с большой площадью поверхности содержит иммуноглобулин-продуцирующие клетки в организме; IgA является основным иммуноглобулином продуцируемым в кишечнике. Желудочно-кишечные заболевания, наблюдаемые у пациентов с ОВИН, включают хроническую диарею, воспаление тонкой или толстой кишки, болезнь Крона или неспецифический язвенный колит, целиакию и аденокарциному желудка.

## Выводы

Таким образом, общая вариабельная иммунная недостаточность проявляется в любом возрасте, повторяющимися инфекциями дыхательной системы, аутоиммунными и желудочно-кишечного заболеваниями, а также выявлением наиболее известных и значимых генетических дефектов, в генах TAC1, BAFF-R, ICOS, позволяющие улучшить диагностику данного заболевания.

## Литература

1. Al-Herz W., Notarangelo D.L. Classification of primary immunodeficiency disorders: One-fits-all does not help anymore, *Clinical Immunology*, 2012, Vol. 144, pp. 24-25.
2. Slabkaja E.V., Aksenova S.A., Barsukova V.V., Meshkova R.Ja. Sozdanie registra pervichnyh immunodeficitov Smolenskoj oblasti (Creating a registry of primary immunodeficiencies Smolensk region), *Allergologija i immunologija v pediatrii*, 2012, No.4, pp. 25-28.
3. Pishalnokov A.Y., Moiseeva T.N. Analiz dinamiki osnovnih fenotipicheskikh proyavlenii immunnoi nedostatocnosti u pacientov s pervichnimi immunodecitami po rezultatam mnogoletnego nablyudeniya, *Vestnik YuUrGU*, 2009, No.20, pp. 100-105.
4. Tuzakina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Analiz klinicheskikh proyavlenii debjuta pervichnyh immunodeficitov u vzroslyh (Analysis of clinical manifestations of primary immunodeficiencies debut in adults), *Medicinskaja immunologija*, 2014, Vol. 16, No. 4, pp. 367-374.
5. Sibgatullina F.I., Fathullina R.S. Pervichnie immunodeficiti u detei v Respublike Tatarstan, 2009.
6. Luncov A.V., Skorohodkina O.V., Nurhametova D.F. Infekcionnyi sindrom u bolnyh s pervichnymi immunodeficitami i vozmozhnosti ego korekcii (Infectious syndrome in patients with primary immunodeficiencies and possibilities of its correction), *Prakticheskaja medicina*, 2015, Vol. 2, No. 4, pp. 72-75.
7. Otarbaev N.K., Kovzel E.F. Pervichnye immunodeficyty (Primary immunodeficiencies), *Metodicheskie recomendacii*, 2014, pp. 5-15.
8. Kovzel E.F., Rozenson R.I., Morenko M.A. Pervichnie immunodeficiti v Respublike Kazahstan, *Vestnik AGIUV*, 2013, pp. 103-105.
9. De Vryz E. Mnogostupenchatyi diagnosticheskii protokol skriniga pacientov na nalichie pervichnogo immunodeficita, razrabotannyj dlja vrachej-neimmunologov (Multistage diagnostic protocol screening patients for the presence of primary immunodeficiency, designed for doctors not an immunologist), *Medicinskaja immunologija*, 2013, Vol. 15, No. 5, pp. 477-492.
10. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand, *J Clin Immunol*, 2007, No.27, pp.517-524.
11. Rhim J.W., Kim K.H., Kim D.S., et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea, *J Korean Med Sci*, 2012, No.27, pp.788-793.
12. Ishimura M., Takada H., Doi T. et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan, *J Clin Immunol*, 2011, No.31, pp.968-976.
13. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients, *Clin Immunol*, 2011, No.92, pp.34-48.
14. Vorechovsky I., Zetterquist H., Paganelli R. et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency, *Clin. Immunol. Immunopathol*, 2005, No.77, pp.185-192.
15. Burrows P.D., Cooper M.D. IgA deficiency, *Adv. Immunol*, 2007, No.65, pp.245-276.
16. Park J.H., Resnick E.S., Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency, *Ann NY Acad Sci*, 2011, No.1246, pp.41-49.
17. van Zelm M.C., Reisli I., van der Burg M. et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene, *N. Engl J Med*, 2006, No.354, pp.1901-1912.



18. Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M. et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency, *Nat Immunol*, 2003, No.4, pp.261–268.
19. Kuijpers T.W., Bende R.J., Baars P.A. et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses, *J Clin Invest*, 2010, No.120, pp.214–222.
20. van Zelm M.C., Smet J., Adams B. et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody, *J Clin Invest*, 2010, No.120, pp.1265–1274.
21. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency, *Front. Immunol*, 2011, No.2, p.54
22. Pan-Hammarstrom Q., Salzer U., Du L. et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency, *Nat Genet*, 2007, No.39, pp.429–430.
23. Sekine H., Ferreira R.C., Pan-Hammarstrom Q. et al. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination, *Proc. Natl. Acad Sci USA*, 2007, No.104, pp.7193–7198.
24. Koopmans W., Woon S.T., Brooks A.E., Dunbar P.R., Browett P., Ameratunga R. Clinical variability of family members with the C104R mutation in transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI), *J Clin Immunol*, 2013, No.33, pp.68–73.
25. Chapel H., Lucas M., Lee M. et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes, *Blood*, 2008, No.112, pp.277–286.
26. Conley M.E., Dobbs A.K., Farmer D.M. et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts, *Annu. Rev. Immunol*, 2009, No.27, pp.199–227.
27. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency, *Curr. Allergy Asthma Rep*, 2001, No.1, pp.421–429.
28. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update, *J. Allergy Clin. Immunol*, 2009, No.124, pp.1161–1178.
29. Chapel H., Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions, *Br. J. Haematol*, 2009, No.145, pp.709–727.
30. Hutloff A., Dittrich A.M., Beier K.C. et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28, *Nature*, 2009, No.397, pp. 263–266.
31. Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M. et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency, *Nat. Immunol.*, 2003, No.4, pp.261–268.
32. Carter R.H., Fearon D.T. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes, *Science*, 2012, No.256, pp.105–107.
33. van Zelm M.C., Reisli I., van der Burg M. et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene, *N. Engl. J. Med.*, 2006, No.354, pp.1901–1912.
34. Stashenko P., Nadler L.M., Hardy R., Schlossman S.F. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen, *J. Immunol.*, 2013, No.125, pp.1678–1685.
35. Kuijpers T.W., Bende R.J., Baars P.A. et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses, *J. Clin. Invest*, 2010, No.120, pp.214–222.
36. Mackay F., Schneider P., Rennert P., Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival, *Annu. Rev. Immunol*, 2003, No.21, pp.231–264.
37. Ng L.G., Sutherland A.P., Newton R. et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells, *J. Immunol*, 2004, No.173, pp.807–817.
38. Batten M., Groom J., Cachero T.G. et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes, *J. Exp. Med.*, 2000, No.192, pp.1453–1466.
39. Gross J.A., Dillon S.R., Mudri S. et al. TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease. Impaired B cell maturation in mice lacking BLyS, *Immunity*, 2001, No.15, pp. 289–302.
40. Sasaki Y., Casola S., Kutok J.L. et al. TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology, *J. Immunol.*, 2004, No.173, pp.2245–2252.
41. Schiemann B., Gommerman J.L., Vora K. et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway, *Science*, 2001, No.293, pp.2111–2114.
42. Shulga-Morskaya S., Dobles M., Walsh M.E. et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family acts through separate receptors to support B cell survival and T cell-independent antibody formation, *J. Immunol*, 2004, No.173, pp.2331–2341.
43. Yan M., Brady J.R., Chan B. et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency, *Curr. Biol.*, 2001, No.11, pp.1547–1552.
44. Warnatz K., Salzer U., Rizzi M. et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, No.106, pp.13945–13950.
45. Washington K., Stenzel T.T., Buckley R.H. et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia, *Am J Surg Pathol*, 2009, No.20, pp.1240–1252.
46. Kalha I., Sellin J.H. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract, *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, No.6, pp.377–383.
47. Hermans P.E., Diaz-Buxo J.A., Stobo J.D. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients, *Am J Med*, 2008, No.61, pp.221–237.
48. Hermaszewski R.A., Webster A.D. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications, *Q J Med.*, 2013, No.86, pp.31–42.