



# Primary immunodeficiency: modern approaches to diagnosis and therapy

Dinara Gabdullina<sup>1</sup>, Oksana Ussenova<sup>1</sup>, Marina Morenka<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 (PID) are a large group of severe, genetically determined diseases, the cause of which is the violation of the cascade of the immune response of the body. A WHO scientific group to date have identified about 250 nosological forms of the PID, the International Union of Immunological societies (International Societies Union of Immunological) recognized the relationship of primary immunodeficiency with more than 270 genes; we identified over 4500 mutations. Data of the International Foundation for primary immunodeficiency (Account Modell Fondation) indicate that, on Earth at least 10 million people suffer from some form of PID. If we compare the data of the European indices with the number of inhabitants of the Republic of Kazakhstan, currently in our country should be at least 3000 patients with a congenital defect of the immune system, thus, by 2015, was registered in 34 patients with PID. The clinical picture of PID has different forms of manifestation, the main syndromes are: infectious, neoplastic, allergic and autoimmune syndromes. Strategy in the treatment of PID depends mainly on the nature of the gene defect and suggests maintenance therapy (substitution therapy with immunoglobulins) and causal treatment (bone marrow transplantation/hematopoietic stem cells, gene therapy).

**Keywords:** primary immunodeficiencies - genetic diseases.

*J Clin Med Kaz* 2016; 1(39):12-15

**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: ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТӘСІЛДЕРІ

Габдуллина Д.М.<sup>1</sup>, Усенова О.П.<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 (БИД) - ауыр, генетикалық аурулардың үлкен тобы, олардың негізгі себебі иммундық жауаптың каскадын бұзылысы болып табылады. Халықаралық иммунологиялық қауымдастықтар одағы (International Union of Immunological Societies) арқылы ДДСҰ тобы БИД нозологияларының 250 түрін анықтады, 270-ден астам гендермен иммунодефициттердің байланысы болып табылған; 4500 астам мутациялар анықталған. Халықаралық біріншілікті иммунодефициттер Фондының (Jeffrey Modell Fondation) ақпараттары бойынша, әлемде кем дегенде 10 млн адам БИД түрлерімен ауырады. Қазақстан Республикасы тұрғындары санымен Еуропалық индекстерінің деректерді салыстырсақ, біздің елімізде қазіргі уақытта 2015 жылы, иммундық жүйесінің туа біткен ақауы бар, кем дегенде, 3000 науқас болуы тиіс, БИД 34 науқас тіркелген. БИД клиникалық көріністері әр-түрлі болып көрінеді, негізгі синдромдар: инфекциянды, ісіктік, аллергиялық және аутоиммундық синдромдары. БИД терапия стратегиясы негізінен гендік ақауы сипатына байланысты және қолдау терапиясынан (иммуноглобулин ауыстыру терапиясы), және этиотроптық ем (сүйек кемігінің трансплантациясы / гемопоэтикалық дің жасушалары, гендік терапия) көздейді.

**Маңызды сөздер:** біріншілікті иммунодефициттер - генетикалық аурулар.

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Габдуллина Д.М.<sup>1</sup>, Усенова О.П.<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

По определению, первичные иммунодефициты (ПИД) - это многочисленная группа тяжелых, генетически обусловленных заболеваний, причиной которых становится нарушение каскада иммунного ответа организма. Научная группа ВОЗ к настоящему моменту выделила порядка 250 нозологических форм ПИД, Международным Союзом Иммунологических сообществ (International Union of Immunological Societies) признана связь первичных иммунодефицитов с более чем 270 генами; идентифицировано более 4500 мутаций. Данные Международного Фонда первичных иммунодефицитов (Jeffrey Modell Fondation) свидетельствуют о том, что на земле, как минимум, 10 млн. человек страдают той или иной формой ПИД. Если сопоставить данные европейских показателей с числом жителей Республики Казахстан, то в настоящее время в нашей стране должно быть не менее 3000 пациентов с врожденным дефектом иммунной системы, при этом, к 2015 году было зарегистрировано 34 пациента с ПИД. Клиническая картина ПИД имеет различные формы проявления, к основным синдромам относятся: инфекционный, опухолевый, аллергический и аутоиммунный синдромы. Стратегия в терапии ПИД зависит главным образом от характера дефекта гена и предполагает поддерживающую терапию (заместительная терапия иммуноглобулинами) и этиотропное лечение (трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток, генная терапия).

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты - генетические заболевания.

## Введение

Одной из актуальнейших проблем медицины на сегодняшний день является рост иммунозависимой патологии, т.е. заболеваний, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы [1,24].

По определению, первичные иммунодефициты (ПИД) - это многочисленная группа тяжелых, генетически обусловленных заболеваний, причиной которых становится нарушение каскада иммунного ответа организма [2,18]. Заболевания с иммунопатологическими состояниями характеризуются, ранней хронизацией, торпидностью к традиционным методам терапии и необходимостью проведения иммунореабилитации [1].

**Цель исследования:** изучить проблемы диагностики и терапии первичных иммунодефицитов.

## Распространенность первичных иммунодефицитов

Не смотря на то, что имеются многочисленные исследования по иммунологии, и в частности по первичным иммунодефицитам, настороженность врачей в отношении ПИД низка. Это связано с тем, что ПИД считаются достаточно редкими и сложными заболеваниями. Однако, по данным Международного Фонда первичных иммунодефицитов (Jeffry Modell Foundation) свидетельствуют о том, что на Земле, как минимум, 10 млн человек страдают той или иной формой ПИД [3,13].

Из группы первичных иммунодефицитов, основываясь на имеющихся данных о механизмах развития этих заболеваний, можно выделить 4 основные группы [7,18]:

- гуморальные или В-клеточные иммунодефициты;
- комбинированные иммунодефициты, при которых страдают клеточный и гуморальный звенья иммунитета;
- дефекты фагоцитоза;
- дефекты комплемента.

По данным авторов Kolhir P.V., Al-Herz W. иммунодефицитные состояния с нарушением продукции антител составляют около 50% от общего количества, наиболее часто встречаемая патология; комбинированные иммунодефициты - 30%; дефекты фагоцитоза - 18%; дефекты комплемента составляют менее 1-2% от общего числа ПИД [8,14].

С середины прошлого века, с момента, когда появились первые сообщения о пациентах с врожденными дефектами иммунного ответа, ВОЗ на базе различных лечебных учреждений в США, Франции, Германии, Италии, Испании, Кувейте, России, Беларуси была создана научная группа, занимающаяся изучением данной патологии. Созданные исследовательские научные группы и клинические отделения занимаются разработкой классификации врожденных дефектов иммунитета, описанием новых форм, формированием континентальных и национальных регистров ПИД [3,9].

По последним данным к настоящему моменту научной группой ВОЗ выделено 250 нозологических форм ПИД [3]. Как сообщает Международный Союз Иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies) признана связь первичных иммунодефицитов с более чем 270 генами; идентифицировано более 4500 мутаций [16,28]. По данным Европейского Общества по Первичным

Иммунодефицитам, частота встречаемости ПИД в среднем составляет 1/25000-1/100000 населения, в то время как селективный дефицит IgA встречается с частотой 1/500-1/700 населения [4,29]. Если сопоставить данные европейских показателей с числом жителей Республики Казахстан, то в настоящее время в нашей стране должно быть не менее 3000 пациентов с врожденным дефектом иммунной системы, при этом, к 2015 году было зарегистрировано 34 пациента с ПИД [5]. Объяснение тому, что частота регистрации ПИД в Европе многократно превышает, показатели в Казахстане, является следствием отсутствия регистрации больных. Основная часть пациентов с данной патологией либо не выявляется, либо диагностируются очень поздно, и они умирают от инфекционных, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний. Отсутствие четких алгоритмов и использование устаревших технологий значительно удлиняет процесс диагностики, что ведет к затягиванию дорогостоящего не специфического лечения вместо проведения эффективной иммуноотропной терапии [27].

## Диагностика и терапия первичных иммунодефицитов

Дебют клинических признаков ПИД приходится на детский возраст, однако например, при гипоморфной мутации, типичная клиника заболевания может проявиться в более поздние сроки [10]. Причем сроки, между первичным обращением к педиатру или врачу общей практики и выставленным диагнозом ПИД, колеблются в диапазоне от 9 месяцев до 4-7 лет [17]. Клинические проявления ПИД, многообразны, и могут дебютировать и протекать под масками других болезней, таких как инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания [4,23].

Особый интерес за последнее десятилетие приобрел скрининг ПИД у новорожденных методом определения универсального маркера Т-клеточных иммунодефицитов – «Т-рецепторных эксцизионных колец» (T-cell receptor excision circle - TREC). Странами одними из первых внедрившими в практическую медицину и широко использующие данный метод являются США и Швеция.

По определению TREC образуется в результате V(D) J-реарранжировки, вырезки части генетического материала и замыкания в кольцо. Таким образом, концентрацию TREC в периферической крови можно рассматривать как показатель пролиферации лимфоцитов и суррогатный маркер нормального развития иммунной системы. Аналогично образуются и В-клеточные эксцизионные кольца (kappa-deleting recombination excision circles- KREC), содержание которых в периферической крови является также суррогатным маркером эффективности развития В-клеточного звена иммунной системы в процессе эмбриогенеза [19,20].

Тактика в терапии ПИД зависит главным образом от характера дефекта гена и предполагает поддерживающую терапию (заместительная терапия иммуноглобулинами) и этиотропное лечение (трансплантация костного мозга/гемопозитических стволовых клеток, генная терапия) [22]. На сегодняшний день трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия являются наиболее обоснованными и оптимальными с точки зрения этиологического лечения ПИД [11,12]. Однако эффективность ТГКС значительно снижается, если диагноз

выставлен на поздних этапах, когда у пациентов уже имеются тяжелые хронические инфекционные, аутоиммунные или злокачественные проявления [23,25].

В последние три десятилетия, заместительная терапия иммуноглобулинами (ИГ) является основным видом лечения для большинства пациентов и стала стандартом медицинской помощи больным с первичными и вторичными дефектами антител [15,21]. При регулярной, терапии ИГ вводят внутривенно или подкожно с определенными интервалами, с целью увеличения в сыворотке крови иммуноглобулинов

класса G в физиологических концентрациях, для защиты против бактериальной инфекции [22].

## Выводы

Ранняя диагностика и своевременная терапия ПИД дает возможность не только уменьшить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов, но и значительно повысить ее качество и вернуть к полноценному существованию огромное число людей.

## Литература

1. Tuzakina I.A. К вопросу диагностики иммунопатологии (On the question of diagnostic immunopathology), *Medicinskaja immunologija*, 2010, Vol. 12, No. 6, pp. 485-496 (in Russian).
2. Churina M.A., Ostankova Y.V., Semenov A.V., Guseva M.N., Totoljan A.A. Молекулярно-генетическая диагностика (Molecular-genetic theory), *Medicinskaja immunologija*, 2015, Vol. 17, P. 240 (in Russian).
3. Tuzakina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Анализ клинических проявлений дебютных иммунодефицитов у взрослых (Analysis of clinical manifestations of primary immunodeficiencies debut in adults), *Medicinskaja immunologija*, 2014, Vol. 16, No. 4, pp. 367-374 (in Russian).
4. Luncov A.V., Skorohodkina O.V., Nurhametova D.F. Инфекционный синдром у больных первичными иммунодефицитами возможности его коррекции (Infectious syndrome in patients with primary immunodeficiencies and possibilities of its correction), *Prakticheskaja medicina*, 2015, Vol. 2, No. 4, pp. 72-75 (in Russian).
5. Otarbaev N.K., Kovzel E.F. Первичные иммунодефициты (Primary immunodeficiencies), *Metodicheskie rekomendacii*, 2014, pp. 5-15 (in Russia).
6. Luecha O. Primary Immunodeficiency Diseases; A 20 Years Experience in a Tertiary University Hospital at Ramathibodi, *J Allergy Clin Immunol*, 2012, Vol. 129, No. 2, P. 158.
7. Kapustina A.S. Клинические проявления, иммунологические особенности и эффективность терапии первичных иммунодефицитов у взрослых (Clinical manifestations, immunological characteristics and the effectiveness of treatment of primary immunodeficiency in adults), *dis. kand. med. nauk*, 2011, pp. 2-5 (in Russia).
8. Kolhir P.V. Докладная аллергология-иммунология (Evidence allergist-immunologist), *Prakticheskaja medicina*, 2010, pp. 477-500 (in Russia).
9. Moiseeva T.N. Первичные иммунодефициты. Результаты проспективного наблюдения (Primary immunodeficiencies. Results of prospective study), *avtoref. dis. kand. med. nauk*, 2009, pp. 2-4 (in Russia).
10. DeVryz E. Многоступенчатый диагностический и протокол скрининга пациентов на наличие первичного иммунодефицита, разработанный для врачей-неиммунологов (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 (in Russia).
11. Wehr C. et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, Vol. 135, No. 4, pp. 988-997.
12. Bocharova K.A. Подходы к ведению больных с первичными иммунодефицитными состояниями (Approaches to the management of patients with primary immunodeficiency), *Nauchnyye vedomosti. Serija medicina. Farmacija*, 2011, Vol. 13, No. 4, pp. 203-207 (in Russia).
13. Modell V., Gee B., Lewis D.B., Orange J.S., Roifman C.M., Routes J.M., et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res.*, 2011, Vol. 51, No. 1, pp. 61-70.
14. 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.*, 2014, Vol. 5, P. 162.
15. Cunningham-Rundles. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, Vol. 164, No. 2, pp. 16-19.
16. Hernandez-Trujillo V. et al. Validity of Primary Immunodeficiency Disease Diagnoses in United States Medicaid Data. *J Clin Immunol*, 2015, Vol. 35, pp. 566-572.
17. Lankisch P. et al. The Duesseldorf Warning Signs for Primary Immunodeficiency: Is it Time to Change the Rules? *J Clin Immunol*, 2015, Vol. 35, No. 3, pp. 273-279.
18. Lehman H., Hernandez-Trujillo V., Ballow M. Diagnosing Primary Immunodeficiency: A Practical Approach for the Non-immunologist, *Curr Med Res Opin*, 2015, Vol. 31, No. 4, pp. 697-706.
19. Ljubimova N.E., Ostankova Ju.V., Semenov A.V., Gordukova M.V., Korsunskij I.A., Filipenko M.L., Totoljan A.A. Определение значений нормы трекревопреферической крови новорожденных (Determination of rules of track and crack in the peripheral blood of newborns), *Medicinskaja immunologija*, 2015, Vol. 17, pp. 238-239 (in Russia).
20. Guseva M.N., Semenov A.V., Totoljan A.A. Определение количественного содержания трекревопреферической крови больных X-сцепленной гаммаглобулинемией (Quantification of track and crack blood in patients with X-linked agammaglobulinemia), *Medicinskaja immunologija*, 2015, Vol. 17, pp. 234-235 (in Russia).
21. Farinelli G., Capo V., Scaramuzza S., Aiuti A. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies, *J Inherit Metab Dis*, 2014, Vol. 37, No. 4, pp. 525-533.

- 
- 
22. Espanol T., Prevot J., Drabwell J., Sondhi S., Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence*, 2014, Vol.8, pp. 621–629.
  23. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, Vol. 127, No. 13. pp. 29-41.
  24. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, Vol. 125, No. 2 (suppl 2), pp. 182-94.
  25. Buckley R.H. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res*, 2011, Vol.49, pp. 25-43.
  26. Kobrynski L., Powell R.W., Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol*, 2014, Vol. 34, No. 8, pp. 954–61.
  27. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Benhsaien I., Mahlaoui N., Casanova J.L., et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*, 2013, Vol. 33, No. 1, pp. 1–7.
  28. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, Vol.123, No. 8. pp. 7–14.
  29. Gathmann B, Grimbacher B, Beute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol*, 2009, Vol. 157 (Suppl 1), pp. 3–11.