



Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа

© В.В. Трошина*, Н.Ю. Романова, Л.С. Созаева, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Для заболевания характерен клинический полиморфизм, включающий, кроме эндокринопатий, другие органоспецифические проявления. Полиморфизм затрудняет своевременную диагностику данного состояния. Однако чаще всего АПС-1 имеет характерный дебют и определенную стадию манифестации клинических признаков. В данной статье нами описан клинический случай 18-летнего пациента с подтвержденным АПС-1, течение заболевания у которого имело стертый характер на протяжении длительного периода жизни и не соответствовало клиническим критериям диагностики синдрома. Высокое качество жизни таких пациентов возможно при своевременной, индивидуально подобранной заместительной терапии с последующим динамическим наблюдением. Важно помнить о необходимости скрининга в группах риска формирования клинических форм АПС у пациентов с одной аутоиммунной эндокринной патологией. Помимо этого, для пациентов с АПС-1 особое значение имеет преемственность медицинского наблюдения врачами детской и взрослой эндокринологической службы, что можно проследить на примере описанного нами случая из практики.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, ген *AIRE*, кандидоз, первичная надпочечниковая недостаточность, гипокальциемия, клинический случай.

Clinical case report: history of diagnosis and clinical features of type autoimmune polyglandular syndrome 1

© Victoriya V. Troshina*, Natalia Yu. Romanova, Leila S. Sozaeva, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is a rare disease with autosomal recessive inheritance and it caused by mutations in the autoimmune regulator (*AIRE*) gene. This disease has clinical polymorphism that including besides endocrinopathies other organ-specific manifestations and that complicates to diagnose of this condition on time. However, most often APS-1 has a characteristic debut and a certain stage of clinical symptom manifestation. This article describes a case report of an 18-year-old patient with confirmed APS-1, in which the course of disease was erased over a long period of life and didn't meet of clinical criteria for the diagnosis in this syndrome. A high quality of life for such patients is possible with timely, individually selected replacement therapy with subsequent follow-up. It is important to remember the need for screening in risk groups for the formation of clinical forms of APS among the subjects presenting with a single endocrine pathology. The continuity of medical supervision by pediatric and adult endocrinological service physicians must be respected that can be traced on the example of the case from our practice.

Keywords: Autoimmune polyglandular syndrome type 1, *AIRE*, candidiasis, primary adrenal insufficiency, hypocalcemia, case report.

Актуальность

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) — это «орфанное» аутоиммунное заболевание: всего в мире описано около 400 случаев АПС-1, из них наибольшая встречаемость зафиксирована в Финляндии — 1:25 000 населения, а самая большая описанная когорта пациентов — российская [1–3]. При АПС-1 в аутоиммунный процесс вовлекаются многие органы и системы, но для заболевания характерна «классическая» триада: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН). Для постановки диагноза достаточно двух из этих трех симптомов. Однако часто клиническая картина дополняется признаками аутоиммунного процесса в других орга-

нах и системах: сахарным диабетом 1 типа, гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, аутоиммунным тиреоидитом, очаговой алопецией, гипоплазией зубной эмали, аутоиммунной энтеропатией (мальабсорбция), аутоиммунным гепатитом, B_{12} -дефицитной анемией и атрофическим гастритом, а также иными, более редкими симптомами [3, 4]. Пиком диагностики заболевания является возраст около 8 лет, хотя манифестация первых симптомов заболевания, как правило, происходит в первые годы жизни [4, 5, 8]. В основе заболевания лежит нарушение структуры гена *AIRE* (аутоиммунного регулятора), расположенного на хромосоме 21q22.3 и состоящего из 14 экзонов. Возможно более 50 мутаций данного гена, из которых наиболее распространены *R257X*, *109del13*, *R139X* [3]. Сам

аутоиммунный механизм основывается на нарушении Т-клеточного иммунитета и, как следствие, повышении активности Т-киллеров и Т-хелперов в отношении органа-мишени. Патология В-клеточного иммунитета представлена продукцией аутоантител к компонентам тканей эндокринных желез [4]. Так, говоря о хроническом кожно-слизистом кандидозе, следует отметить, что при АПС-1 вырабатываются нейтрализующие аутоантитела против цитокинов: IL-17A, IL-17F и IL-22, которые имеют решающее значение для защиты от грибковых инфекций, кроме того, отмечается дисрегуляция продукции IL-23p19 в моноцитах [6]. У большинства пациентов кожно-слизистый кандидоз предшествует другим иммунным нарушениям [7]. Интересно, что наличие антител к 21-гидроксилазе (ключевому ферменту адреналового стероидогенеза) коррелирует с надпочечниковой недостаточностью, а присутствие антител к триптофан-гидроксилазе (участвующей в биосинтезе серотонина) характерно для синдрома мальабсорбции. Присутствие антител, специфичных для паратиреоидного специфического белка NALP5 у пациентов с гипопаратиреозом, коррелирует с развитием гипопаратиреоза при АПС-1 [1].

Заболевание в течение многих лет может иметь стертое течение и не соответствовать классическим клиническим критериям диагностики, как это было у описываемого в данной статье пациента, что затрудняет диагностику и влияет на качество оказываемой помощи пациенту. Учитывая очень редкую встречаемость, клиническое разнообразие проявлений и сложность диагностики АПС-1, представляем анализ случая заболевания пациента, находившегося на лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России сначала в Институте детской эндокринологии, а по достижении 18 лет в отделе терапевтической эндокринологии.

Описание случая

С первых месяцев жизни у пациента проявились признаки рецидивирующего кандидоза полости рта. В дальнейшем присоединилась клиническая картина энтеропатии (хроническая диарея). С 2,5 мес жизни отмечалась анемия, которая вначале расценивалась как железодефицитная и пациент получал терапию препаратами железа энтерально и парентерально. С 9 мес жизни – частые бронхиты, бронхопневмонии.

В возрасте 9 лет впервые у пациента установлен хронический фиброзный пульпит.

В возрасте 13 лет с анемией тяжелой степени (Hb 64 г/л, эр. $1,92 \times 10^{12}/л$) и жалобами на боли в ногах и животе, бледность кожи пациент был госпитализирован в гематологическое отделение региональной детской больницы по месту жительства, где была установлена B_{12} -дефицитная анемия тяжелой степени. Также у пациента были проявления нейропатии

нижних конечностей, которая в последующем подтверждена при помощи электронейрографии (нарушение проводимости, преимущественно по сенсорным волокнам), что также являлось проявлением дефицита витамина B_{12} .

В возрасте 15 лет в связи с рефрактерной к терапии анемией в ходе диагностического поиска была проведена трепанобиопсия, по результатам которой исключена апластическая анемия. В связи с тяжелой энтеропатией пациент был обследован на предмет наличия целиакии – антител к глиадину IgA и тканевой трансглутаминате IgA выявлено не было. По данным гастроскопии, были диагностированы кандидоз пищевода и хронический гастрит. Проводилась терапия противогрибковыми препаратами, ингибиторами протонной помпы и витаминами группы В.

В возрасте 16 лет пациент был госпитализирован по месту жительства в тяжелом состоянии. С учетом отсутствия реакции на осмотр, слабости, вялости, рвоты в сочетании с периодической диареей пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. Во время данной госпитализации тяжесть состояния пациента не была обусловлена дефицитом витамина B_{12} и анемией; при поступлении гемоглобин 116 г/л, витамин B_{12} 1500 пг/мл, железо 9 мкмоль/л. После стабилизации состояния пациент был выписан домой. С этого же времени у него отмечались тяга к соленой пище, потемнение кожных покровов, снижение массы тела.

В течение следующих 2х мес у пациента появились жалобы на боли в ногах, невозможность встать из-за мышечной слабости, жидкий стул 4–5 раз в день, боли внизу живота. Пациент был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства. Вновь проводилась терапия глюкозо-солевыми растворами, препаратами железа, витаминотерапия. Выписан с улучшением, однако через 3 мес с теми же жалобами госпитализирован повторно, пациенту проводилась симптоматическая терапия.

В возрасте 16 лет 11 мес пациент с жалобами на сохраняющиеся боли в животе, мышечную слабость был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. При обследовании у пациента отмечалось анемия средней степени тяжести (Hb 93 г/л), обращало на себя внимание повышение активности общей фракции креатинфосфокиназы до 1532 Ед/л, которая в динамике снизилась до 341 Ед/л. Пациенту проводилось исследование специфических антител, характерных для целиакии и гепатита: ANA, ASCA, AMA-M2, антитела к глиадину отрицательно. По данным УЗ-исследования брюшной полости была выявлена микролиения (размеры селезенки $4,0 \times 2,3$ см), мезаденит. По данным ЭГДС – кандидоз пищевода. Для исключения воспалительного заболевания кишечника под общей анестезией исследована слизистая оболочка

толстого кишечника: катаральный колит малой степени активности. В постнаркозном периоде переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, констатирована клиническая смерть, двукратно фиксировалась остановка сердца; проводились реанимационные мероприятия. После стабилизации состояния у больного сформировались левосторонний гемипарез, нарушение чувствительности в области левого плечевого сустава, локально на участке кожи между I и II пальцами правой стопы. В постреанимационном периоде отмечалось снижение Нб до 85 г/л, гипонатриемия 122 ммоль/л с гиперкалиемией до 7,0 ммоль/л, гипохлоремия 91 ммоль/л. Проведено определение концентрации кортизола: 8,1–7,64 нмоль/л. Для дальнейшего обследования пациент был переведен в эндокринологическое отделение, где на основании электролитных нарушений (гипонатриемия, гиперкалиемия), снижения концентрации кортизола до 7,64 нмоль/л, повышения концентрации АКТГ до 1250 пг/мл, повышения концентрации ренина до 741 мкЕд/мл впервые установлена первичная надпочечниковая недостаточность. Пациенту была назначена терапия гидрокортизоном (по 15 мг/сут) и флудрокортизоном (по 0,1 мг/сут), на фоне чего наступило значимое улучшение состояния.

Через 3 мес, в возрасте 17 лет, возник рецидив слабости в руках и ногах с невозможностью встать, держать предметы, появились нарушения глотания (поперхивания). Пациент был направлен в гастроэнтерологическое отделение детского стационара федерального уровня с диагнозом «болезнь Крона», который впоследствии был исключен. При госпитализации состояние пациента была расценено как тяжелое вследствие выраженных электролитных нарушений (калий 1,7 ммоль/л, натрий 146 ммоль/л). Концентрация ренина была резко снижена. В связи с тяжестью состояния был проведен консилиум с привлечением детских эндокринологов. У пациента диагностирована передозировка флудрокортизоном.

На фоне снижения дозы препарата наступили нормализация концентрации электролитов и улучшение самочувствия пациента. Также, учитывая наличие у пациента сочетания хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, первичной надпочечниковой недостаточности, синдрома мальабсорбции, гипоплазии зубной эмали, пернициозной анемии, было заподозрено наличие у пациента АПС-1. Пациент был переведен в Институт детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где проведен скрининг на предмет наличия других компонентов заболевания. По данным КТ органов брюшинного пространства, у пациента установлена гипоплазия селезенки, других новых компонентов АПС-1 на момент госпитализации выявлено не было. Также проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза: в гене *AIRE* (обнаружено две компа-

унд-гетерозиготные патогенные мутации – R257X и A58V). Также пациенту в рамках гранта РНФ проведено исследование антител, характерных для аутоиммунного поражения надпочечников, – к 21-гидроксилазе (1,381 Ед/л при норме до 0,4 Ед/л). Также обследуемому было проведено исследование антител к интерферону- ω , повышенное значение которых является дополнительным диагностическим маркером: индекс антител к интерферону- ω составил 100 при норме до 15.

В связи с тем, что заболевание носит аутосомно-рецессивный характер, был обследован младший брат пациента – мальчик оказался здоровым гетерозиготным носителем мутации R257X.

В возрасте 17 лет 11 мес пациент был госпитализирован повторно в Институт детской эндокринологии. На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на онемение нижних конечностей; при осмотре у пациента был ярко выраженный положительный симптом Хвостека. Определена концентрация кальция в крови и выявлена выраженная гипокальциемия: кальций общий 1,85 ммоль/л, кальций ионизированный 0,8 ммоль/л, при этом содержание фосфатов в крови было в пределах нормальных значений – 1,12 ммоль/л. В связи с нормальной концентрацией фосфатов было предположено, что гипокальциемия связана не с развитием гипопаратиреоза, а связана с резким снижением концентрации витамина D, что было подтверждено лабораторно: у пациента развились гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз (паратгормон 253 пг/мл) на фоне выраженного дефицита 25ОН-витамина D. При проведении рентгеновской денситометрии выявлено выраженное снижение костной плотности в поясничном отделе позвоночника (Z -score total = -4,5). Назначены препараты нативной (холекальциферол), а также активной (альфакальцидол) форм витамина D, кальция на постоянной основе, была скорректирована заместительная терапия надпочечниковой недостаточности. От назначения препаратов для терапии остеопороза было решено временно воздержаться в связи с гипокальциемией и провести динамическое обследование пациента на фоне восполнения дефицита витамина D и достижения медикаментозной компенсации вторичного гиперпаратиреоза.

Далее пациент был повторно обследован в отделе терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с целью динамического обследования, необходимости коррекции медикаментозной терапии через 5 мес в возрасте 18 лет. По данным обследования, отмечалась положительная динамика по восполнению дефицита витамина D и вторичному гиперпаратиреозу – нормокальциемия и концентрация паратгормона в пределах референсных значений. По данным денситометрии – положительная динамика (Z -score total L_{1-IV} -4,2, Z -score neck -3,0). Было принято решение о дальнейшем продолжении терапии

нативной и активной форм витамина D и препаратами кальция. От назначения препаратов для лечения остеопороза было решено воздержаться, в связи с достижением медикаментозной компенсации вторичного гиперпаратиреоза, положительной динамики со стороны показателей МПК.

На момент госпитализации пациент был декомпенсирован по первичной надпочечниковой недостаточности и хроническому кандидозу — терапия скорректирована с последующей нормализацией состояния пациента. Новых компонентов заболевания на момент последнего обследования пациента не обнаружено.

Обсуждение

Данный случай ярко демонстрирует вариант течения АПС-1, в котором явный интерес представляет этапность манифестации симптомов. В первую очередь отмечалось развитие кожно-слизистого кандидоза (практически с рождения) и анемии, с дальнейшим присоединением мальабсорбции и гипоплазии зубной эмали — клиническая картина, по которой еще сложно предполагать АПС-1. Между появлением симптомов ХНН (потемнение кожных покровов, тяга к соленой пище, снижение массы тела в 16 лет) и установлением диагноза на протяжении года пациент находился без заместительной гормональной терапии. В этом же возрасте появляются данные УЗ-исследования, обнаруживающие гипоплазию селезенки.

Особенность данного клинического случая заключается в том, что АПС-1 пациенту был установлен в возрасте 17 лет, хотя первые клинические признаки заболевания появились еще до 1 года жизни.

Распространение информации о таком редком, но тяжелом заболевании позволит врачам быть информированными и своевременно предполагать и диагностировать его. Известно, что криз первичной надпочечниковой недостаточности является одной из частых причин смерти пациентов с АПС-1 [1]. Своевременная диагностика заболевания на этапе первых клинических признаков позволит построить план обследования и лечения пациента таким образом, чтобы избежать развития жизнеугрожающих состояний (острая гипокальциемия, криз первичной надпочечниковой недостаточности) и назначить терапию на доклиническом этапе.

Заключение

Таким образом, проявления АПС-1 всегда полиморфны и складываются в индивидуальную клиническую картину, что требует при обнаружении одного аутоиммунного заболевания в сочетании с другими малыми компонентами более тщательного обследования и исключения возможности латентного течения АПС-1 в группах риска. Высокоэффективным является скрининг циркулирующих антител, характерных для компонентов АПС-1, в частности, антител к интерферону- ω . При своевременной диагностике возможен старт терапии на этапе, когда минимален риск развития жизнеугрожающих состояний, улучшается качество и продолжительность жизни пациентов. Требуется обучение пациента и его семьи принципам заместительной гормональной терапии, выработка мотивации на лечение и постоянный контроль лабораторных показателей.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы к статье

Рис. 1. Внешний вид больного.

Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <https://doi.org/10.14341/probl10295-4274>



Рис. 2. Гиперпигментация ладонных линий.

Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <https://doi.org/10.14341/probl10295-4275>



Рис. 3. Гиперпигментация локтей и коленей.

Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <https://doi.org/10.14341/probl10295-4276>



Рис. 4. Кандидоз слизистой языка.

Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <https://doi.org/10.14341/probl10295-4277>



Источник финансирования. Исследование антител к 21-гидроксилазе и интерферону проведено при поддержке Российского научного фонда (Грант РНФ №17-75-30035).

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Orlova E, Sozaeva L, Kareva M, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3546-3556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00139>.
2. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и имму-

нологические критерии диагностики // *Проблемы эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №3. — С. 43–52. [Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problemy endokrinologii.* 2014;60(3):43-52. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>

3. Орлова Е.М. *Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигланулярного синдрома I типа*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Эндокрин. науч. центр РАМН, 2005. — 23 с. [Orlova EM. *Geneticheskie osnovy i klinicheskie varianty autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma I tipa*. [dissertation abstract] Moscow: Endocrine Science Center of Medical Sciences; 2005, 23 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003006402>. Ссылка активна на 14.06.2019.
4. Солнцева А.В., Минкевич О.А., Сукало А.В. Аутоиммунный полигланулярный синдром I типа у детей: клинико-гормональные особенности // *Медицинский журнал*. — 2007. — №1. — С. 83–85. [Solntseva AV, Minkevich OA, Sukalo AV. Autoimmunny poliglandulyarnyy sindrom I tipa u detey: kliniko-gormonal'nyye osobennosti. *Meditsinskii zhurnal*. 2007;1:83–85. (In Russ).]
5. Husebye E, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009;265(5):514–529. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x>
6. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0044>
7. Husebye E, Anderson M. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity*. 2010;32(4): 479–487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.016>

Рукопись получена: 22.07.2019

Одобрена к публикации: 09.12.2019

Опубликована online: 15.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Трошина Виктория Вадимовна [Viktoriya V. Troshina, resident]; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация [address: 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>; eLibrary SPIN: 9143-1571; e-mail: for.troshina@gmail.com

Романова Наталья Юрьевна [Natalia Yu. Romanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-4908>; eLibrary SPIN: 5288-2968; e-mail: oktreotid8@gmail.com

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; eLibrary SPIN: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина В.В., Романова Н.Ю., Созаева Л.С., Трошина Е.А. Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома I типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №6. — С. 362–366. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10295>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina VV, Romanova NYu, Sozaeva LS, Troshina EA. Case from practice: history of diagnosis and clinical features of type autoimmune polyglandular syndrome I. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6): 362–366. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10295>

К статье *В.В. Трошиной и соавт.* «Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа»



Рис. 1. Внешний вид больного.



Рис. 2. Гиперпигментация ладонных линий.



Рис. 3. Гиперпигментация локтей и коленей.



Рис. 4. Кандидоз слизистой оболочки языка.