

Клинический случай

УДК: 616.43-008.64

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171>

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа

Т.А. Киселева¹, Ф.В. Валеева¹, Д.Л. Екимовская¹, М.А. Макаров¹, Р.Т. Хабибуллина²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Городская больница №11, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Киселева, tattiana@mail.ru

Аннотация. Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) 1 типа является редким заболеванием, его распространённость в популяции достоверно неизвестна. В связи с отсутствием хорошей осведомленности врачей о данном заболевании значительно задерживается время постановки диагноза, а также своевременное и должное оказание медицинской помощи. В статье описаны основные клинические проявления АПС 1 типа (АПС-1), в качестве примера приведен клинический случай пациента, у которого отсутствовало одно из самых распространённых и ранних проявлений заболевания (хронический кожно-слизистый кандидоз); имело место позднее выявление синдрома гипокальциемии. Заболеванию сопутствовала полная потеря зрения пациентом вследствие наследственного заболевания сетчатки глаз, что затрудняло взаимодействие врача и пациента на пути к достижению компенсации отдельных компонентов синдрома.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром, первичная надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, тапеторетинальная абнотрофия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Екимовская Д.Л., Макаров М.А., Хабибуллина Р.Т. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):168-171. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171.

Autoimmune polyglandular syndrome type 1

T.A. Kiseleva¹, F.V. Valeeva¹, D.L. Ekimovskaya¹, M.A. Makarov¹, R.T. Habibullina²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² City Hospital №11, Kazan, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Kiseleva, tattiana@mail.ru

Abstract. Type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS1) is a rare disease, with an unknown prevalence in the Russian population. Due to the low awareness of doctors, it takes more time to make the accurate diagnosis and provide correct medical care. This article describes classical features of APS1 and a clinical case of a patient, who did not have one of the most common first manifestation of the disease - mucocutaneous candidiasis. Hypocalcemia was detected much later than the first clinical manifestations in the form of generalized seizures occurred. Patient also suffers from tapetoretinal abiotrophy, he completely lost vision in childhood which made it difficult for the doctor and patient to interact in the treatment of the disease.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, primary adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, type 1 diabetes mellitus, tapetoretinal abiotrophy

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Ekimovskaya D.L., Makarov M.A., Habibullina R.T. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):168-171. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-168-171.

Введение

Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) — группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желёз вследствие их аутоиммунного поражения. В классификации АПС выделяют три типа с характерными для каждого клиническими компонентами. Для АПС-1 характерна классическая триада: кандидоз кожи и слизистых оболочек (в 80–100% случаев), гипопаратиреоз (в 70–80% случаев), первичная надпочечниковая недостаточность (65–85% случаев). Присутствие двух из трёх вышеперечисленных компонентов является критерием диагноза АПС-1, а в случае наличия родственника первого порядка с установленным диагнозом АПС-1 достаточно одного из

перечисленных признаков. АПС 2 типа характеризуется сочетанием первичной надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным поражением щитовидной железы и/или сахарным диабетом (СД) 1 типа. К АПС 3 типа относятся сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы или аутоиммунного СД с другими аутоиммунными заболеваниями кроме первичного поражения надпочечников [1].

АПС-1 является редким моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием вследствие мутации гена AIRE, кодирующего белок «аутоиммунный регулятор». AIRE играет ключевую роль в отрицательной селекции эффекторных Т-лимфоцитов в тимусе, а также в синтезе пула регуляторных Т-лимфоцитов на периферии

[2]. Описано более 100 мутаций данного гена, для российской популяции наиболее характерна так называемая «финская» мутация R257X [3]. Распространённость данного заболевания в популяции достоверно неизвестна. Часто в сочетании с поражением эндокринных желез выявляется также сопутствующая патология неэндокринных органов. К ним относятся: аутоиммунная алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, аутоиммунный гепатит, витилиго, кератоконъюнктивит, сухой кератит, дисплазия зубной эмали, гипоплазия ногтей, гипо- или аспления. Среди эндокринной патологии кроме основных компонентов может присутствовать СД 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, первичный гипогонадизм [3–6].

Для заболевания в большинстве случаев характерна типичная последовательность проявления основных компонентов: хронический кандидоз (чаще до 2 лет), затем гипопаратиреоз (до 7–9 лет) и надпочечниковая недостаточность (НН, чаще до 12 лет). Неэндокринные проявления предшествуют эндокринным примерно в 75% случаев, кандидоз кожи и слизистых оболочек проявляется в качестве первого симптома примерно у 60% пациентов, мальабсорбция у 10%, а витилиго, алопеция, гепатит и кератопатия примерно у 5%. Слизисто-кожный кандидоз, наиболее распространённое неэндокринное проявление, возникает из-за генетического дефекта, связанного с нарушением функции интерлейкинов 17 типа, оказывающих защитное действие от грибов рода *Candida* на поверхности кожи и слизистых оболочек. Однако в некоторых случаях манифестация кандидоза приходится на более взрослый возраст (диапазон возникновения от 0,1 до 33 лет) [3,7].

Зачастую диагноз АПС-1 выставляется гораздо позже первых клинических проявлений, что требует более тщательной диагностики и настороженности среди врачей различных специальностей. Лечение АПС-1 направлено на компенсацию отдельных компонентов заболевания.

Клинический случай

Пациент Е., 25 лет, был доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на общую слабость, тошноту, сухость во рту. При поступлении артериальное давление (АД) 110/60 мм рт. ст., пульс — 108 уд./мин., гликемия — 16 ммоль/л.

Из анамнеза: с 2,5 лет отмечалось нарушение зрения (снижение остроты зрения, нистагм). В 6 лет у пациента впервые возникли генерализованные судороги, установлен диагноз «Эпилепсия», назначена терапия антиконвульсантами. В этом же возрасте пациент полностью потерял зрение после перенесенной травмы, связанной с падением, был установлен диагноз «Катаракта, расходящееся косоглазие, тапеторетинальная абитрофия сетчатки». В возрасте 10 лет при обследовании в ЭНЦ РАМН диагностирован гипопаратиреоз, назначена терапия активными метаболитами витамина Д и препаратами кальция, отменены антиконвульсанты. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена AIRE R25X в гомозиготном состоянии. Установлен диагноз «Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа». В возрасте 14 лет в ходе пробы с синактеном-депо выявлена субклиническая надпочечниковая недостаточность,

назначена заместительная гормональная терапия препаратами глюко- и минералокортикоидов. В возрасте 15 лет у пациента манифестировал сахарный диабет 1 типа.

Настоящее ухудшение состояния пациент стал отмечать в течение нескольких дней. Амбулаторно пациенту за один день до госпитализации проводилось лабораторное исследование: калий 5,33 ммоль/л (3,5–5,1), натрий 118,5 ммоль/л (136–145), ренин 491,9 мКМЕ/мл (4,4–46,1).

Сопутствующие заболевания: витилиго, аутоиммунная алопеция, гипоплазия зубной эмали, частичная атрофия зрительного нерва, артериальная гипертензия, хронический калькулезный холецистит, мочекаменная болезнь, микролиты левой почки, кисты правой почки, водянка левого яичка, варикоцеле левого семенного канатика.

Ранее амбулаторно пациент получал гидрокортизон 5 мг 1 раз в день, флудрокортизон 50 мкг/сут., кальция карбонат + колекальциферол, альфакальцидол 4 мкг/сут., инсулинотерапию, в течение трёх месяцев принимал антидепрессанты. Из предшествующей медицинской документации установлено, что пациент самостоятельно необоснованно изменял дозировки, принимал препараты по своему усмотрению, нерегулярно контролировал уровень гликемии, выборочно следовал рекомендациям врачей.

Объективный осмотр показал общее состояние средней степени тяжести. Больной контактен. Кожные покровы бледной бронзовой окраски. В лёгких дыхание проводится по всем полям. Хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны чистые, ритм правильный. АД 110/60 мм рт.ст., пульс 108 уд./мин. Пациенту назначена инфузионная терапия, инсулин короткого действия подкожно. Через 30 минут гликемия 10,2 ммоль/л, ацетон в моче положительный (++) . Назначено внутривенное введение раствора глюкозы 5% внутривенно (в/в) медленно.

Вскоре отмечалось ухудшение состояния, и пациент был переведён в отделение реанимации. Объективно: состояние тяжёлое. Пациент заторможен. Кожные покровы бледные. Сердечные тоны глухие. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий. Уровень гликемии — 18,4 ммоль/л. В течение ночи состояние сохранялось стабильно тяжёлым, сознание угнетено. Проводилась инфузионная терапия (физиологический раствор, раствор глюкозы 5%), введение инсулина через дозатор (уровень гликемии 11–12,7 ммоль/л). На утро состояние оставалось тяжёлым, сознание угнетено до сопора. В выдыхаемом воздухе умеренно выраженный запах ацетона. Уровень гликемии 8,5 ммоль/л. Проведённое лечение: инсулинотерапия (0,5–3 Ед./час), инфузионная терапия с целью регидратации, восстановление электролитного баланса; антибактериальная терапия, коррекция заместительной гормональной терапии (гидрокортизон 10 мг утром, 5 мг в обед; флудрокортизон 50 мкг утром).

На фоне увеличения дозы глюкокортикоидных препаратов, инфузионной терапии состояние пациента улучшилось, и он был переведён в эндокринологическое отделение для дальнейшего обследования и коррекции терапии.

Окончательный диагноз — «АПС 1 типа: Гипопаратиреоз в стадии медикаментозной компенсации». Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность в стадии субкомпенсации. Сахарный диабет 1 типа. Целевой

уровень HbA1c <8,0%. Диабетический кетоацидоз. Витилиго. Алопеция. Гипоплазия зубной эмали. Тапеторетинальная абитрофия сетчатки обоих глаз. Сопутствующий — «OU (частичная атрофия зрительного нерва). Артериальная гипертензия. OD (состояние после передней витрэктомии). OS (дислокация ИОЛ). Железодефицитная анемия средней степени. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Мочекаменная болезнь. Микролиты левой почки. Кисты правой почки. Водянка левого яичка. Варикоцеле левого семенного канатика».

Обсуждение

У пациента в описанном клиническом случае на настоящий момент (25 лет) не выявлен хронический кандидоз, что является наиболее типичным и ранним проявлением АПС-1. Кроме того, при возникновении впервые эпизодов генерализованных судорог, пациенту был выставлен диагноз эпилепсии, в дальнейшем при случайном определении гипокальциемии не был заподозрен гипопаратиреоз. Временной промежуток от момента возникновения первых симптомов до постановки верного клинического диагноза у данного пациента составил 4 года. Лечение проявлений АПС подразумевает пожизненный приём медикаментозных препаратов, требующих коррекции самостоятельно и под контролем

врача. Безусловно, это требует большой ответственности со стороны пациента и — в детском возрасте — его семьи. Немалой сложностью в адаптации к такому режиму у пациента являлась полная потеря зрения в детстве. Вероятнее всего, настоящее ухудшение состояния пациента связано с отсутствием самостоятельной коррекции дозировок глюкокортикоидных препаратов при потребности, отсутствием самоконтроля гликемии и адекватной инсулинотерапии.

Заключение

АПС все чаще встречаются в клинической практике, в связи с чем необходима широкая осведомленность врачей разного профиля о проявлениях данного синдрома, что позволит раньше диагностировать заболевание, подбирать адекватную терапию и улучшать качество жизни пациента. Необходимо неоднократное обучение пациентов распознаванию признаков неадекватной заместительной терапии, самостоятельной коррекции лечения в стрессовых ситуациях, при сопутствующих заболеваниях. Ввиду неспецифических проявлений крайне важно заподозрить декомпенсацию надпочечниковой недостаточности при отсутствии иных причин для ухудшения состояния и незамедлительно начать проводить должную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMra1713301.
2. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:8-15. DOI: 10.1016/j.coi.2016.07.003.
3. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-3556. DOI: 10.1210/jc.2017-00139.
4. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2843-50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
5. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1049-55. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682.
6. Breunig A, Lee MS, Miller BS, Binstadt BA, Anderson MS, Montezuma S. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):153-7. DOI: 10.3109/09273948.2012.754906.
7. Brännström J, Hässler S, Peltonen L, Herrmann B, Winqvist O. Defect internalization and tyrosine kinase activation in Aire deficient antigen presenting cells exposed to *Candida albicans* antigens. *Clin Immunol*. 2006;121(3):265-73. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.005.

REFERENCES

1. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMra1713301.
2. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:8-15. DOI: 10.1016/j.coi.2016.07.003.
3. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-3556. DOI: 10.1210/jc.2017-00139.
4. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2843-50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
5. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1049-55. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682.
6. Breunig A, Lee MS, Miller BS, Binstadt BA, Anderson MS, Montezuma S. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):153-7. DOI: 10.3109/09273948.2012.754906.
7. Brännström J, Hässler S, Peltonen L, Herrmann B, Winqvist O. Defect internalization and tyrosine kinase activation in Aire deficient antigen presenting cells exposed to *Candida albicans* antigens. *Clin Immunol*. 2006;121(3):265-73. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.005.

Информация об авторах

Киселева Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Валеева Фарида Вадутовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Екимовская Дина Леонидовна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, dina-ekimovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3649-356X>

Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени проф. С.С.Зимницкого, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, maks.vfrhjd2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4014-4098>

Хабибуллина Рамзия Талгатовна, зам.главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская больница № 11», Казань, Россия, gb11Kazan@mail.ru

Вклад авторов

Т.А. Киселева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Ф.В. Валеева — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

Д.Л. Екимовская — обзор публикаций по теме статьи;

М.А. Макаров, Р.Т. Хабибуллина — получение и анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana A. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), professor, the Head of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Dina L. Ekimovskaya, clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, dina-ekimovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3649-356X>

Maksim A. Makarov, PhD, associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, maks.vfrhjd2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4014-4098>

Ramziya T. Khabibullina, deputy medical director of City Hospital №11, Kazan, Russia, gb11Kazan@mail.ru

Authors contribution:

T.A. Kiseleva — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

F.V. Valeeva — design development and review of publications on the topic of the article;

D.L. Ekimovskaya — review of publications on the topic of the article;

M.A. Makarov, R.T. Khabibullina — data acquisition and analysis.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 21.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.01.2022