

# Випадок ятрогенного аспергільозу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів

Д.В. Мальцев, В.В. Климчук

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

**Резюме.** У статті наведено історію хвороби пацієнтки Ш., 1985 року народження, з верифікованим діагнозом дефіциту мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів — розповсюдженого первинного імунодефіциту, в основі якого лежить недостатність фагоцитозу і схильність до рецидивних бактеріальних і грибкових інфекцій. Спочатку пацієнтка страждала на фурункульоз, зумовлений *Staphylococcus haemolyticus*, з приводу якого пройшла 6 курсів антибіотикотерапії. Нераціональне лікування бактеріальних ускладнень первинного імунодефіциту призвело до розвитку аспергільозного етмоїдиту, а в подальшому — до грибкового гранулематозного ураження іпсилатеральної ретробульбарної клітковини з формуванням екзофтальму. Оскільки останній помилково розцінено як автоімунне ускладнення, хворій було призначено курс терапії топічним стероїдом бетаметазоном, що призвело до поглиблення наявного імунодефіциту і розвитку лімбічного герпесвірусного енцефаліту. Описаний клінічний випадок підтверджує необхідність своєчасної та адекватної оцінки імунного статусу у пацієнтів з аномально частими, затяжними та/чи тяжкими інфекційними епізодами, що дозволяє уникнути низки грубих діагностичних і терапевтичних помилок.

**Ключові слова:** дефіцит мієлопероксидази, аспергільоз, екзофтальм, герпесвірусний енцефаліт, ятрогенія.

## Вступ

Завдяки досягненням клінічної імунології стало зрозумілим, що для розвитку інфекцій, викликаних умовно-патогенними і опортуністичними патогенами, мають значення не лише надходження мікроорганізму в інфікутою дозу, але і стан зниженої резистентності організму людини. Справді, у хворих з первинними імунодефіцитами визначаються аномально часті й тривалі інфекційні епізоди, викликані мікробними штамами з низькою вірулентністю. Давно відомо, що селективний дефіцит імуноглобуліну G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) призводить до розвитку рецидивних респіраторних інфекційних захворювань, викликаних *Haemophilus influenzae*, а дефіцит IgG<sub>3</sub> — подібних уражень, зумовлених *Moraxella catarrhalis* і *Streptococcus pyogenes* (Kim J.H. et al., 2010). Нещодавно продемонстровано, що дефіцит молекул MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) та IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) проявляється у вигляді хронічних інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів і шкіри, викликаних *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus* (Picard C. et al., 2010). Водночас дефіцит рецепторів до інтерлейкіну-12 зумовлює розвиток мікобактеріальних інфекцій та рецидивних сальмонельозів, часто — з позакишковими проявами (de Beaucoudrey L. et al., 2010). Дефіцит толл-подібних (Toll-like) рецепторів III типу (Zhang S.Y. et al., 2007) і білка UNC-93B (Casrouge A. et al., 2006) є причиною скроневого HSV-1 (Herpes Simplex Virus 1)-енцефаліту у людей. І це лише окремі приклади типових асоціацій рецидивного інфекційного синдрому, спричиненого певним умовно-патогенним або опортуністичним збудником, з первинними імунодефіцитами. Тому належне дослідження імунного статусу у пацієнтів із частими інфекційними захворюван-

нями або їх аномальним перебігом є вельми обґрунтованим і нагально необхідним заходом адекватного діагностичного пошуку, який дозволить з'ясувати причину атипового перебігу інфекційних епізодів, викликаних умовно-патогенними або опортуністичними мікроорганізмами, які зазвичай не викликають клінічно маніфестних уражень в організмі імунокомпетентних осіб. Отримані дані можуть мати не лише діагностичну цінність, а й дозволить раціоналізувати заплановані терапевтичні втручання та уникнути низки тяжких ускладнень, пов'язаних із проведенням нераціонального лікування.

З огляду на вищезазначене, представляємо на розсуд медичної громадськості випадок нераціонального лікування інфекційних проявів у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. На нашу думку, ця історія хвороби яскраво демонструє важливість адекватного імунологічного обстеження пацієнтів із рецидивними інфекціями, викликаними умовно-патогенною мікрофлорою, а також те, наскільки небезпечним може бути проведення терапії імунокомпрометованим хворим без урахування результатів імунологічних обстежень.

## Опис клінічного випадку та обговорення

Пацієнтка Ш., 1985 року народження, звернулася до Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з приводу екзофтальму.

З анамнезу життя хворої відомо, що у дитинстві вона перенесла 7 пневмоній та 1 випадок ексудативного плевриту, що мали затяжний перебіг, а також з раннього віку страждала на рецидивний бронхіт, хронічний гайморит, тонзиліт та аденоїдит,

у зв'язку з чим у віці 7 років їй було проведено аденоїдектомію. Крім того, у пацієнтки спостерігалися ознаки рецидивного atopічного риніту і дерматиту, а у 2005 та 2008 р. — низка епізодів множинних фурункулів, що тривали близько 5–6 міс. З цього приводу хвора неодноразово зверталася за медичною допомогою і кожного разу їй призначали курс антибактеріальної терапії. В лікуванні було послідовно використано 6 сучасних антимікробних препаратів, але жоден з них не давав задовільних результатів. Через деякий час на тлі антибіотикотерапії у хворої розвинувся правобічний екзофтальм. Оскільки це ускладнення розглядалося як автоімунне (хоча жодних об'єктивних даних, що свідчили б про автоімунну природу ураження не отримано), за призначеннями офтальмологів хворій проведене тривале лікування топічним глюкокортикоїдом місцевої дії бетаметазоном у формі ін'єкцій у ретробульбарну клітковину, яке приводило лише до тимчасового позитивного ефекту та, крім того, сприяло розвиненню змін психіки за типом психопатії з вираженим три-повно-фобічним компонентом, які спочатку розглядалися виключно як результат реакції особистості на хворобу.

Результати параклінічних обстежень хворої Ш. наведені нижче.

1. Загальний аналіз крові (09.05.2010): еритроцити — 3,0·10<sup>12</sup>/л; гемоглобін — 141 г/л; кольоровий показник — 0,98; тромбоцити — 150·10<sup>9</sup>/л; лейкоцити — 7,8·10<sup>9</sup>/л; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 18 мм/год; базофіли — 1%; еозинофіли — 3%; паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити — 10%; сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити — 45%; лімфоцити — 29,5%; моноцити — 10,5%; токсична зернистість нейтрофільних гранулоцитів — 60%.

2. Імунограма (09.05.2010): Т-клітини (Е-РУК) — 18% (N — 40–60%) або  $0,41 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $0,5\text{--}1 \cdot 10^9/\text{л}$ ); Т-хелпери — 16% (N — 25–45%) або  $0,36 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $0,4\text{--}0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ); В-клітини (ЕАС-РУК) — 17% (N — 15–30%) або  $0,39 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $0,35\text{--}0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ); 0-клітини — 65% (N — 10–20%) або  $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $0,15\text{--}0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Концентрація гамма-інтерферону у сироватці крові становила 14,6 пг/мл (N — 20–40 пг/мл). Концентрація імуноглобулінів у сироватці крові (проста радіальна імунодифузія за Манчіні): IgM — 1,2 г/л (N — 0,8–1,6 г/л); IgG — 16,0 г/л (N — 6,0–15,0 г/л); IgA — 2,05 г/л (N — 0,6–2,5 г/л); IgE (твердофазний імуноферментний аналіз; «Вектор-Бест», Росія) — 533,6 МО/мл (N — 30–100 МО/мл). Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів — 54% (N — 60–80%); фагоцитарне число нейтрофільних гранулоцитів — 6,5 ум. од. (N — 5–10 ум. од.); кількість активних фагоцитів —  $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $1,6\text{--}5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ); фагоцитарна ємність крові — 22,7 ум. од. (N — 12,5–25,0). Великі гранулярні лімфоцити — 3,5% (N — 5–10%) або  $0,27 \cdot 10^9/\text{л}$  (N —  $0,20\text{--}0,40 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів (НСТ-тест): спонтанна — 248,0 ум. од. (N —  $255,5 \pm 8,2$  ум. од.), Індукована зімозаном — 59,5% (N — 60–70%).

3. Спонтанна активність мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів (09.09.2010 та 28.10.2010): 15,63 та 11,09 ум. од. відповідно (N — 18–23 ум. од.).

4. Мікробіологічне дослідження матеріалу зі слизової оболонки носової порожнини (13.09.2010): виділено культури *Aspergillus niger* (*A. niger*) і *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*).

5. Полімеразна ланцюгова реакція сироватки крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів людини (10.09.2010): позитивний результат щодо вірусу Епштейна — Барр (Epstein — Barr virus — EBV) та вірусу герпесу 7-го типу (Human herpesvirus 7 — HHV-7), негативний — щодо вірусу простого герпесу 1-го типу, вірусу герпесу 6-го типу і цитомегаловірусу.

Таким чином, у пацієнтки відзначалися підвищена ШОЕ, тенденція до лейкоцито-

зу, паличкоядерний зсув без нейтрофілозу, лімфоцитоз, моноцитоз, підвищена концентрація IgE та IgG в сироватці крові, низький рівень показника фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, знижена активність мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів (підтверджено 2 рази з інтервалом понад 1 міс), низька концентрація гамма-інтерферону у сироватці крові, лабораторні ознаки інтоксикації.

Хворій виконано магнітно-резонансну (МР) томографію головного мозку, за рахунок якої вдалося візуалізувати ознаки правобічного етмоїдиту, потовщення і набряк Іпсилатеральної ретробульбарної клітковини (рис. 1), а також осередкове ураження лімбічної ділянки мозку, що відповідало за характером такому при герпесвірусних нейроінфекціях (рис. 2а, б).

Грунтуючись на отриманих даних, встановлено клінічний діагноз «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів у вигляді фурункулозу, викликаного *S. haemolyticus* (типовий прояв імунодефіциту), ускладненого аспергільозним етмоїдитом з гранулематозним ураженням ретробульбарної клітковини правого ока у вигляді правобічного екзофтальму (як наслідок нераціональної антибіотикотерапії) та герпесвірусним лімбічним енцефалітом, викликаним коінфекцією EBV і HHV-7 (як ускладнення терапії глюкокортикоїдами)».

Таким чином, спричинене хворобою зниження опірності організму до бактеріальної кокової мікрофлори проявлялося рецидивними пневмоніями, бронхітами і розвитком хронічних вогнищ інфекції у верхніх дихальних шляхах — у дитинстві та епізодами фурункулозу — у дорослому віці. Грибкова інфекція у вигляді аспергільозного етмоїдиту з формуванням мікотичної гранульоми ретробульбарної клітковини правого ока і екзофтальму, що розвинулася після проведених чисельних курсів монотерапії антибіотиками, завдяки нераціональному застосуванню глюкокортикоїдів не була своєчасно усунена. Крім того, гормональний засіб зумовив додаткову імуносупресію, внаслідок чого розвинувся лімбічний герпесвірусний енцефаліт, який маніфестував у вигляді симптомів психопатії.

У цьому випадку аспергільоз ретробульбарної клітковини і лімбічний герпес-

вірусний енцефаліт були ятрогеніями (тобто результатами нераціонального лікування первинного імунодефіциту), оскільки під час проведення у хворої антимікробної терапії не було здійснено належних імунотерапевтичних втручань. Враховуючи існуючі повідомлення про пришвидшення росту грибкової мікрофлори у пацієнтів, які приймають стероїди, їх призначення було ризикопоказаним у зв'язку з високим ризиком розвитку опортуністичних інфекцій.

На наш погляд, допущено 2 принципові помилки: по-перше, мікробіологічні дослідження, які могли б пролити світло на етіологічні чинники інфекційних уражень різної локалізації, в жодному разі не проводилися; по-друге, клінічні й анамнестичні дані хворої, що свідчили про аномально часті і тривалі епізоди інфекційних захворювань у поєднанні з алергічними ускладненнями, не були адекватно інтерпретовані, у зв'язку з чим не виявлені показання для проведення належного імунологічного обстеження своєчасно.

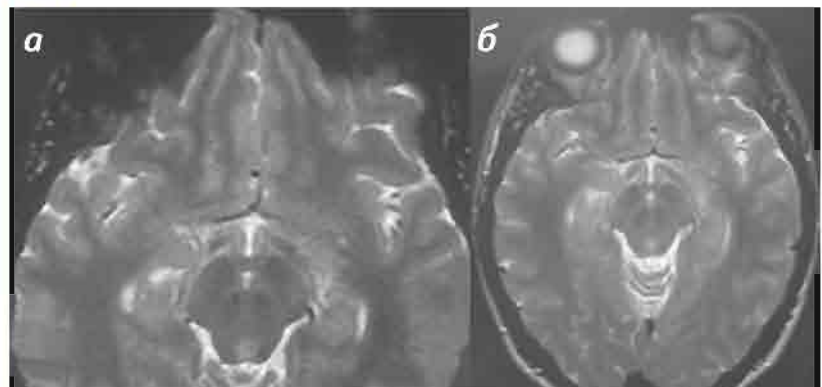
Дефіцит мієлопероксидази є первинним імунодефіцитом, що досить поширений у людській популяції. Він зумовлений переважно *arg569-to-trp*-мутацією в локусі 17q23.1 гена мієлопероксидази (Nauseef W.M. et al., 1994). Частота цієї хвороби серед населення США становить 1 випадок на 2000 мешканців (Nauseef W.M., 1988). Хоча цей імунодефіцит має аутосомно-рецесивний тип успадкування, проте в багатьох випадках симптоми відзначаються і у гетерозигот, що зближує цю хворобу з такими, що мають аутосомно-домінантний тип успадкування (Klebanoff S.J., 2005). Ця патологія клінічно маніфестує у вигляді затяжних і/або рецидивних бактеріальних і грибкових інфекцій, часто з атипичним перебігом. Активність інших гранулоцитарних ферментів, зокрема НАДФ-оксидази, у таких хворих не порушена, за рахунок чого можлива часткова компенсація дефіциту, що зумовлює періоди субклінічного перебігу хвороби і створює певні труднощі для встановлення діагнозу та інтерпретації результатів імунограм у деяких пацієнтів (Ostani D.V. et al., 2007). Тотальна або часткова (трапляється значно частіше) недостатність мієлопероксидази

Рис. 1



МР-картина правобічного етмоїдиту і гранулематозного ураження ретробульбарної клітковини, викликаного *A. niger*, у пацієнтки Ш.

Рис. 2



МР-картина лімбічного герпесвірусного енцефаліту, викликаного коінфекцією EBV і HHV-7, у пацієнтки Ш. після кількох курсів терапії бетаменазоном



фагоцитів зумовлює порушення процесу внутрішньоклітинного знешкодження умовно-патогенних та опортуністичних мікроорганізмів, здебільшого — стафілококів і стрептококів (Nauseef W.M., 1988; Klebanoff S.J., 2005), *Candida albicans* (Cech P. et al., 1979; Aratani Y. et al., 2002) та *Escherichia coli* (Hamers M.N. et al., 1984; Rosen H., Michel B.R., 1997), що призводить до розвитку хронічних інфекцій верхніх дихальних шляхів, додаткових пазух і шкіри, рідше — легень, кишечника і сечостатевої системи, які виявляють резистентність до рекомендованих протимікробних препаратів. Ці інфекційні епізоди зазвичай не асоційовані з ранньою летальністю, як це відзначається при багатьох інших формах первинних імунodefіцитів, тому хворобу можна вперше виявити у будь-якому віці. Однак при дії додаткових імуносупресивних чинників, а іноді й спонтанно, можливий розвиток тяжких симптомів, що є загрозливими для життя. Так, M. Kitahara та співавтори (1981) описали два випадки дефіциту мієлопероксидази у хворих, які страждали на рецидивні стафілококові флегмони і менінгіти. P. Cech та співавтори (1979) повідомили, що дефіцит мієлопероксидази у пацієнта з супутнім цукровим діабетом призвів до формування множинних абсцесів у печінці, викликаних *Candida albicans*. Останнім часом з'явилися публікації, в яких йдеться про підвищений ризик розвитку мієлопроліферативних неоплазм у хворих зі спадковим дефіцитом мієлопероксидази (Weil S.C. et al., 1988; Ohno H., 2010).

Хворі з дефіцитом мієлопероксидази, окрім протимікробного лікування, мають проходити базисну терапію із застосуванням препаратів гамма-інтерферону і так званих модуляторів фагоцитозу (наприклад похідних етиленпіперазину), які можна поєднувати з імуноглобулінами, зважаючи на опсонізуючу активність антитіл.

## Висновки

Діагностика дефіциту мієлопероксидази нейтрофілних гранулоцитів в Україні залишається незадовільною, з чим пов'язані численні помилки у лікуванні умовно-патогенних інфекцій у широкого кола імуноскомпрометованих пацієнтів. Наведений приклад наглядно демонструє необхідність своєчасної оцінки імунного статусу у хворих із рецидивними інфекціями або інфекційними епізодами з аномальним перебігом, особливо у поєднанні з алергічними проявами. Це дозволить вибирати правильну терапевтичну стратегію та уникати тяжких ятрогенних ускладнень, пов'язаних з нерациональним лікуванням.

## Література

Aratani Y., Kura F., Watanabe H. et al. (2002) Critical role of myeloperoxidase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.*, 185(12): 1833–1837.

Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschenk C. et al. (2006) Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*, 314(5797): 308–312.

Cech P., Stalder H., Widmann J.J. et al. (1979) Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am. J. Med.*, 66(1): 149–153.

de Beaucoudrey L., Samarina A., Bustamante J. et al. (2010) Revisiting human IL-12Rβ1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine*, Baltimore, 89(6): 381–402.

Hamers M.N., Bot A.A., Weening R.S. et al. (1984) Kinetics and mechanism of the bactericidal action of human neutrophils against *Escherichia coli*. *Blood*, 64(3): 635–641.

Kim J.H., Park H.J., Choi G.S. et al. (2010) Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J. Korean Med. Sci.*, 25(6): 824–828.

Kitahara M., Eyre H.J., Simonian Y. et al. (1981) Hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 57(5): 888–893.

Klebanoff S.J. (2005) Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of Leukocyte Biology*, 77: 598–625.

Nauseef W.M. (1988) Myeloperoxidase deficiency. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2(1): 135–158.

Nauseef W.M., Brigham S., Cogley M. (1994) Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan. *J. Biol. Chem.*, 269(2): 1212–1216.

Ohno H. (2010) Association of primary myeloperoxidase deficiency and myeloproliferative neoplasm. *Intern. Med.*, 49(22): 2527–2528.

Ostani D.V., Barlow S., Shukla D., Grisham M.B. (2007) NADPH oxidase but not myeloperoxidase protects lymphopenic mice from spontaneous infections. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 355(3): 801–806.

Picard C., von Bernuth H., Ghandil P. et al. (2010) Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine*, Baltimore, 89(6): 403–425.

Rosen H., Michel B.R. (1997) Redundant contribution of myeloperoxidase-dependent systems to neutrophil-mediated killing of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 65(10): 4173–4178.

Weil S.C., Rosner G.L., Reid M.S. et al. (1988) Translocation and rearrangement of myeloperoxidase gene in acute promyelocytic leukemia. *Science*, 240(4853): 790–792.

Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. (2007) TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, 317(5844): 1522–1527.

## Случай ятрогенного аспергиллеза ретробульбарної клітчатки і лимбічного герпесвірусного енцефаліта у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів

Д.В. Мальцев, В.В. Климчук

**Резюме.** В статті представлена історія хвороби пацієнтки Ш., 1985 года рождения, с верифицированным диагнозом дефіцита мієлопероксидази нейтрофілних гранулоцитів — розповсюдженого первинного імунodefіцита, в основі якого лежить недостаточність фагоцитоза і предрасположенность к рецидивующим бактерияльным и грибковым инфекциям. Поначалу пациентка страдала фурункулезом, обусловленным *Staphylococcus haemolyticus*, по поводу которого прошла 6 курсов антибиотикотерапии. Нерациональное лечение бактериальных осложнений первичного

иммунодефицита привело к развитию аспергиллеза этмоидита, а в дальнейшем — грибкового гранулематозного поражения ипсилатеральной ретробульбарной клетчатки с формированием экзофтальма. Поскольку последний ошибочно расценен как аутоиммунное осложнение, больной был назначен курс терапии топическим стероидом бетаметазоном, что привело к усугублению имеющегося иммунодефицита и развитию лимбического герпесвирусного энцефалита. Описанный клинический случай подтверждает необходимость своевременной и адекватной оценки иммунного статуса у пациентов с аномально частыми, затяжными и/или тяжелыми инфекционными эпизодами, что позволяет избежать ряда грубых диагностических и терапевтических ошибок.

**Ключевые слова:** дефіцит мієлопероксидази, аспергиллез, екзофтальм, герпесвірусний енцефаліт, ятрогенія.

## A case of iatrogenic aspergillosis of retrobulbar cellular tissue and limbic herpesvirus encephalitis in a patient with neutrophils myeloperoxidase deficiency

D.V. Maltsev, V.V. Klimchuk

**Summary.** The clinical history of a patient, woman 25 year old, with a verified diagnosis of neutrophils myeloperoxidase deficiency — a common primary immunodeficiency, the bases of which is formed by phagocytosis insufficiency and predisposition to recurrent bacterial and fungal infections, was described. The patient suffered at first from furunculosis associated with *Staphylococcus haemolyticus*, for which she underwent six antibiotic therapy courses. The inefficient treatment for bacterial complications of the primary immunodeficiency resulted in the development of aspergillar ethmoiditis and, subsequently, in fungal granulomatous lesion of ipsilateral retrobulbar cellular tissue with formed exophthalmus. In so far as the exophthalmus was first misestimated as an autoimmune complication, the patient was treated with topical steroids betamethasone which led to aggravation of the present immunodeficiency and the development of limbic herpesvirus encephalitis. This clinical case eloquently demonstrates the need to make an early and adequate assessment of the immune status in patients with abnormally frequent, protracted or severe infections episodes, which allows one to avoid the number of serious diagnostic and therapeutic errors.

**Key words:** myeloperoxidase deficiency, aspergillosis, exophthalmus, herpesvirus limbic encephalitis, iatrogenic complications.

### Адреса для листування

Мальцев Дмитро Валерійович  
04080, Київ, вул. Туровська, 26  
Інститут імунології та алергології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця