

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

Симптомы иммунной дисрегуляции как редкие проявления X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа

А.А. Роппельт, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Е.И. Гутовская, С.А. Радыгина, Д.С. Абрамов, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Роппельт Анна Артуровна,
врач отделения иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа (ХЛП1) – это первичный иммунодефицит, наиболее яркими проявлениями которого являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, как правило, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр, лимфома и дисгаммаглобулинемия. Иммунные проявления, такие как васкулит, угнетение гемопоэза и др., встречаются крайне редко. Осведомленность и настороженность специалистов в отношении редких осложнений ХЛП1 способствуют правильной диагностике и своевременному проведению куративной терапии – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Мы приводим два клинических случая ХЛП1 с проявлениями иммунной дисрегуляции, в одном из которых пациенту была проведена успешная ТГСК. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, ген SH2D1A, васкулит, цитопения, угнетение гемопоэза, воспалительное заболевание кишечника

Роппельт А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

Immune dysregulation symptoms as a rare manifestation of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1

A.A. Roppelt, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, A.M. Kiev, E.M. Raykina, E.I. Gutovskaya, S.A. Radygina, D.S. Abramov, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) is a primary immunodeficiency, the most dramatic manifestations of which are hemophagocytic lymphohistiocytosis (usually associated with Epstein-Barr virus), lymphoma and dysgamma globulinemia. Immune symptoms like vasculitis, aplastic anemia and others are extremely rare. Specialists awareness and suspicion regarding such complications of XLP1 facilitate correct diagnosis and early curative treatment - hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Here we present two clinical cases of XLP1 with immune dysregulation symptoms where one patient underwent successful HSCT. In each case, the parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: primary immunodeficiency, X-linked lymphoproliferative syndrome, SH2D1A gene, vasculitis, cytopenia, aplastic anemia, inflammatory bowel disease

Roppelt A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 01.09.2020
Accepted 15.09.2020

Correspondence:
Anna A. Roppelt,
doctor in the Department of Immunology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа (ХЛП1) – это первичный иммунодефицит (ПИД), в основе которого лежит мутация в расположенном на X-хромосоме гене SH2D1A [1]. Наиболее яркими проявлениями ХЛП1 являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), как правило, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), лимфома и дисгаммаглобулинемия [2, 3]. Данные осложнения встречаются с частотой 45,1%, 24,2% и 50,5% соответственно [4] (таблица 1). К редким осложнениям ХЛП1, встречающимся в 15,4% случаев, относятся лимфоматозный гранулематоз и такие проявления иммунной

дисрегуляции, как васкулит, угнетение гемопоэза и др. Манифестация заболевания с данных симптомов значительно затрудняет диагностику, а следовательно, и своевременное оказание куративной опции лечения ХЛП1 – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Угнетение гемопоэза – от парциальной красноклеточной аплазии до панцитопении – было впервые описано Т.А. Seemayer и соавт. (1995) у 8 пациентов в когорте из 272 человек с фенотипом ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации [2]. Однако следует отметить, что ни у одного пациента не проводилось молекулярно-генетическое исследование, поэтому

Таблица 1

Клинические проявления ХЛП1 (адаптировано из С. Booth и соавт., 2011)

Table 1

Clinical symptoms of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) (adapted from C. Booth et al., 2011)

Симптомы ХЛП1 XLP1 symptoms	Частота встречаемости Frequency
ГЛГ HLH	35,2%
ФМН → ГЛГ FIM → HLH	9,9%
Лимфомы Lymphomas	24,2%
Дисгаммаглобулинемия Dysgammaglobulinemia	50,5%
Другое Other	15,4%

Примечание. ФМН → ГЛГ – фульминантный мононуклеоз, осложненный ГЛГ.

Note. FIM → HLH – fulminant infectious mononucleosis followed by hemophagocytic lymphohistiocytosis

достоверно говорить о наличии у них ХЛП1 нельзя. Позже С. Booth и соавт. (2011) описали угнетение гемопоэза у 3 из 91, а Y. Jin и соавт. (2016) – у 1 из 5 пациентов с мутацией в гене *SH2D1A* [4, 5]. Патогенез аплазии, не ассоциированной с ГЛГ, при ХЛП1 неясен. Описаны случаи обнаружения ВЭБ в костном мозге пациентов с апластической анемией, не ассоциированной с ХЛП1 [6]. Интересно, что при исследовании 96 японских детей (54 мальчика и 42 девочки) с апластической анемией ни у одного из них не было найдено мутации в гене *SH2D1A* [7]. Таким образом, можно предположить наличие дополнительных факторов развития костномозговой недостаточности у пациентов с ХЛП1, не связанных непосредственно с мутацией в гене *SH2D1A*.

Как и угнетение гемопоэза, лимфоматозный гранулематоз и васкулиты у пациентов с ХЛП описаны впервые в регистре Purtilo [2] – у 5 и 2 человек соответственно. На сегодняшний день в мировой литературе появляется все больше сообщений о пациентах с генетически подтвержденным ХЛП1 и васкулитом, тогда как больные с мутацией в гене *SH2D1A* и лимфоматозным гранулематозом не описаны [8–10]. Данное обстоятельство вновь отсылает нас к проблеме расширенных критериев выборки пациентов в регистре Purtilo и отсутствию у них молекулярно-генетической диагностики. Наиболее часто в сообщениях представлены пациенты с васкулитом, поражающим центральную нервную систему (ЦНС) и легкие, вероятно, в силу яркой клинической картины, однако детальное обследование, а также результаты исследования аутопсийного материала свидетельствуют о возможности поражения сосудов различных органов – почки, печень, глаза, яички, сердце [11]. В первых сообщениях демонстрировались пациенты, в пораженных сосудах которых детектировался ВЭБ [12]. Предполагалось, что повреждение сосудов вызвано аномальной активацией цитотоксических

клеток ВЭБ-инфицированными В-клетками [12]. Другая версия основана на том, что дефект белка SAP, кодируемого геном *SH2D1A*, ведет к нарушению иммунного ответа, способствуя прогрессии ВЭБ-инфекции с инфицированием сосудистых структур, которые далее становились мишенью для цитотоксических Т-клеток [13]. В последующем неоднократно говорилось о пациентах, у которых не было ВЭБ-инфекции не только на момент манифестации васкулита, но и в анамнезе [13, 14]. Гистологическое исследование прижизненного и аутопсийного материала свидетельствовало об отсутствии вируса ВЭБ в структуре сосудов. Гистологическая картина представляет собой, как правило, CD8-инфильтрацию сосудов мелкого и крупного диаметра с некрозом стенки [12, 13]. К. Talaat и соавт. (2009) описали 2 пациентов с васкулитом ЦНС и ЦНС и легких, у которых помимо инфильтрации сосудов CD8-лимфоцитами исследование перестройки γ -цепи Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) вовлеченных тканей выявило клональную Т-клеточную популяцию без морфологических признаков лимфомы [14]. Интересно, что в крови пациентов была также обнаружена популяция $TCR\alpha/\beta^+$, $CD4^+$, $CD8^-$, $CD25^-$, $CD7^+$, $CD5^{low}$, $CD2^{low}$, $CD3^{low/neg}$. Таким образом, более вероятно, что в отсутствие SAP патологическая функция Т-клеток ведет к развитию системного васкулита вне зависимости от ВЭБ. Стоит отметить, что, несмотря на то, что, по данным литературы, возраст развития васкулита варьировал от 5 до 49 лет, у большей части пациентов осложнение манифестировало после 16 лет [10].

К редким проявлениям ХЛП1 относится также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А. Filipovich и соавт. диагностировали гастроэнтероколит и лимфому Беркитта у пациента с мутацией p.R55X в гене *SH2D1A* [15], С. Booth и соавт. описали 3 пациентов с крупной делецией гена, ассоциированной с желудочно-кишечными проявлениями [4]. А. Rougemont и соавт. дали подробную характеристику 2 таким пациентам (однояйцевым близнецам) с крупной делецией в области Xq25, захватывающей гены *ODZ1*, *WDR40C*, *WDR40B* (их связь с симптоматикой не доказана) и *SH2D1A* [16]. Пациенты имели схожие проявления (гипоальбуминемия, гипохромная анемия, задержка развития) и сроки манифестации поражения ЖКТ (6–7 лет). У них были диагностированы *Helicobacter pylori*-отрицательный, ВЭБ-отрицательный хронический активный атрофический пангастрит с лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой с примесью эозинофилов с формированием поверхностных язв, фовеолярной гиперплазией, дилатацией желез и признаками кишечной метаплазии. Лимфоцитарная инфильтрация была представлена преимущественно CD3-лимфоцитами ($CD8 > CD4$) [16].

Имеются единичные сообщения об артрите и поражении кожи у пациентов с дефицитом SAP. Так, Е. Mejstříková и соавт. наблюдали пациента с поражением кожи по типу склеродермии, у которого была выявлена крупная делеция, затрагивающая ген *SH2D1A* [17]. Помимо него делеция включала ген *ODZ1*, о котором упоминалось и ранее [16]. Однако, как и ранее, связь между симптоматикой и вовлеченностью гена *ODZ1* не была установлена, тем самым приписывая проявления дефициту SAP. Один из немногих случаев ХЛП1 и артрита был отражен в статье Р. Gray и соавт. [18]. Кроме полиартрита с вовлечением суставов верхних и нижних конечностей у данного пациента отмечалось течение васкулита, хронического активного пангастрита с CD8-лимфоцитарной инфильтрацией слизистой и апластической анемии [18].

И хотя точный механизм редких осложнений ХЛП1 неизвестен, неоднократное подтверждение отсутствия ВЭБ-инфекции на момент их манифестации говорит о вкладе иммунной дисрегуляции, нежели о ВЭБ-индуцированном механизме их развития.

Далее представлены клинические случаи 2 пациентов с ХЛП1 и аутоиммунными/аутовоспалительными осложнениями. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик И., 2008 г. р., с рождения имел неустойчивый характер стула. В 2,5 года ему был выставлен диагноз «воспалительное заболевание кишечника (ВЗК): болезнь Крона, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ». Пациенту проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС), препаратами 5-аминосалициловой кислоты, ингибитором фактора некроза опухоли-альфа инфликсимабом (Ремикейд) с последующей заменой на адалимумаб (Хумира). Однако по мере снижения дозы ГКС симптоматика возвращалась, появились язвы ротовой полости. Эндоскопической ремиссии также достигнуто не было. По данным гастроскопии, выполненной в 8,25 года, были выявлены дистальный эзофагит, распространенный гастрит с единичными эрозиями, дуоденит, еюнит. По данным колоноскопии – афтозно-язвенный проктит, распространенный колит с геморрагическим компонентом. Гистологическая картина соответствовала хроническому пангастриту, хроническому неактивному еюниту с атрофией ворсин и трансмукозальной лимфоцитарной инфильтрацией тощей кишки.

К 5 годам у пациента выявлена тромбоцитопения до 20 тыс/мкл, к которой вскоре присоединилась

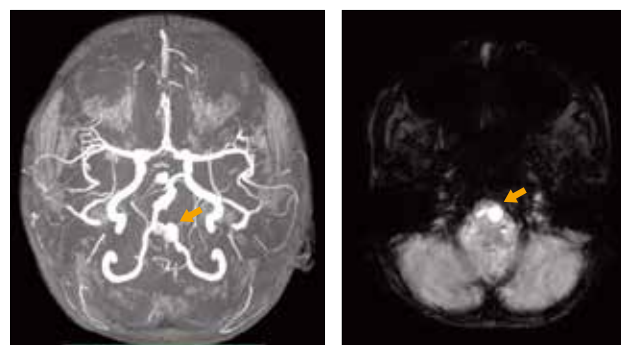
нейтропения менее 1 тыс/мкл. На фоне пульс-терапии ГКС, так же как и на терапии ГКС в дозе 1 мг/кг, отмечалась нормализация лабораторных показателей. Попытки отмены или снижения дозы ГКС сопровождались рецидивами цитопении без стойкого ответа на стимуляцию гранулоцитопоза препаратом гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

В возрасте 6,6 года впервые были замечены эпизоды дезориентации в пространстве, снижения памяти. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были выявлены признаки демиелинизирующего процесса в головном мозге. Изменения были расценены как побочное действие Хумиры, в связи с чем препарат был отменен. В дальнейшем симптомы не повторялись. Пациент продолжал получать терапию сопутствующих осложнений (ВЗК и цитопения) – ГКС с постепенным снижением дозы. МРТ-картина через 4 мес оставалась без динамики. В 8,25 года по результатам МРТ головного мозга были выявлены и далее подтверждены методом магнитно-резонансной ангиографии 2 аневризмы левой позвоночной артерии и 2 аневризмы правой задней соединительной ветви Виллизиева круга. Изменения со стороны вещества головного мозга отсутствовали (рисунок 1).

В 2016 г. для проведения контрольного обследования пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращали на себя внимание признаки белково-энергетической недостаточности, астения, учащенный жидкий стул общим объемом около 1 л/сут. Показатели гемограммы оставались в пределах нормальных значений на фоне терапии ГКС 1 мг/кг. В иммунограмме отмечалось снижение В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^-$), переключенных В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^+IgM^-$), иммуноглобулинов G (IgG) и A (IgA), повышение иммуноглобулина M (IgM) (таблица 2), что указывало на наличие дефекта переключения синтеза иммуногло-

Рисунок 1
МРТ-картина аневризмы сосудов головного мозга пациента И.

Figure 1
Magnetic resonance imaging scans of the aneurysm of brain vessels of patient I.



булинов разных классов В-клетками. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) было визуализировано диффузное уплотнение легочного интерстиция, что было расценено как интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ) (рисунок 2А).

Принимая во внимание признаки иммунной дисрегуляции (ВЗК, ИЛБЛ), в качестве патогенетической иммуносупрессивной терапии инициировано лечение абатацептом (Оренсия), также назначены топический ГКС будесонид и антагонист фактора некроза опухоли-альфа голимумаб (Симпони) с постепенным снижением дозы системного ГКС. Учитывая снижение IgG, инициирована заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). На фоне терапии была достигнута выраженная положительная динамика: частота стула сократилась до 3 раз в сутки, достигнута прибавка в весе 3,5 кг.

Далее пациент находился под наблюдением по месту жительства, однако в возрасте 8,6 года пациент внезапно погиб от разрыва аневризмы и кровоизлияния в головной мозг. Ретроспективно, сопоставляя клинко-инструментальные данные и основной диагноз, поражение головного мозга, наиболее вероятно, представляло собой васкулит с поражением ЦНС, характерный для ХЛП1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент Г., 2001 г. р., родной брат пациента И. С рождения у ребенка наблюдались неустойчивый стул, задержка физического развития, анемия (гемоглобин

85–105 г/л), расцениваемая как железодефицитная. С 1 месяца жизни отмечались проявления атопического дерматита. С 10 месяцев началось выпадение волос с прогрессией до тотальной алопеции к 4 годам. С 2 лет беспокоили рецидивирующие обструктивные бронхиты, ребенок находился под наблюдением врача-аллерголога с диагнозом: бронхиальная астма, средне-тяжелое персистирующее течение.

В возрасте 9,9 года пациенту была исключена целиакия, в том числе с учетом отрицательных антител IgA к глиадину. При исследовании иммунограммы обращало на себя внимание повышение IgG до 30 г/л, IgM до 3,5 г/л и снижение IgA до 0,4 г/л.

С возраста 10,9 года у пациента была выявлена нейтропения до 0,05 тыс/мкл, тромбоцитопения до

Рисунок 2

МСКТ-картина изменений в легких: А – пациент И.: диффузные мелкие очаги в легких размером до 3 мм; Б – пациент Г.: диффузное уплотнение легочного интерстиция

Figure 2

Multispiral computed tomography scans of patients' lung: А – patient I.: diffuse small foci in lung with a size of 3 mm; Б – patient G.: diffuse thickening of lung interstitium

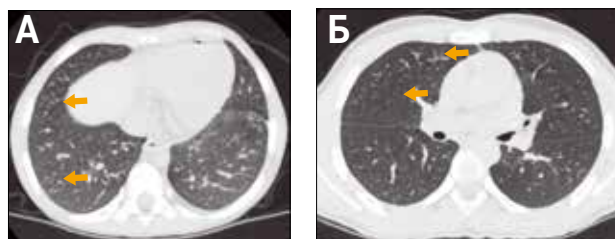


Таблица 2

Иммунологические показатели

Table 2

Immune assay

Показатель Indicator	Пациент И. (8,25 года) Patient I. (8.25 y.o.)	Пациент Г. Patient G.	
		9,9 года 9.9 y.o.	16,75 года 16.75 y.o.
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /l	1,2 (0,7–1,1)	н/и n/i	1,62 (0,7–1,1)
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , % от CD4 CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , % of CD4	60,4 (32–68)	н/и n/i	51,7 (31–57)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,67 (0,6–0,9)	н/и n/i	0,69 (0,6–0,9)
CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,28 (0,3–0,5)	н/и n/i	0,13 (0,3–0,5)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ , % от CD19 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ , % of CD19 ⁺	7,4 (18,6–46,7)	н/и n/i	17,4 (17,5–46,5)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺ , % от CD19 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺ , % of CD19 ⁺	1,4 (5–22)	н/и n/i	8,1 (4–16)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,11 (0,13–0,56)	н/и n/i	0,1 (0,13–0,56)
IgG, г/л IgG, g/l	4,9 (6,8–15,4)	30 (8,4–16,6)	4,2 (8,7–11,7)
IgM, г/л IgM, g/l	6,2 (0,8–1,6)	3,5 (0,6–2)	2,1 (0,8–1,9)
IgA, г/л IgA, g/l	0,72 (0,3–1,5)	0,4 (0,9–2,9)	< 0,2 (0,9–1,9)

Примечание. н/и – не исследовали.

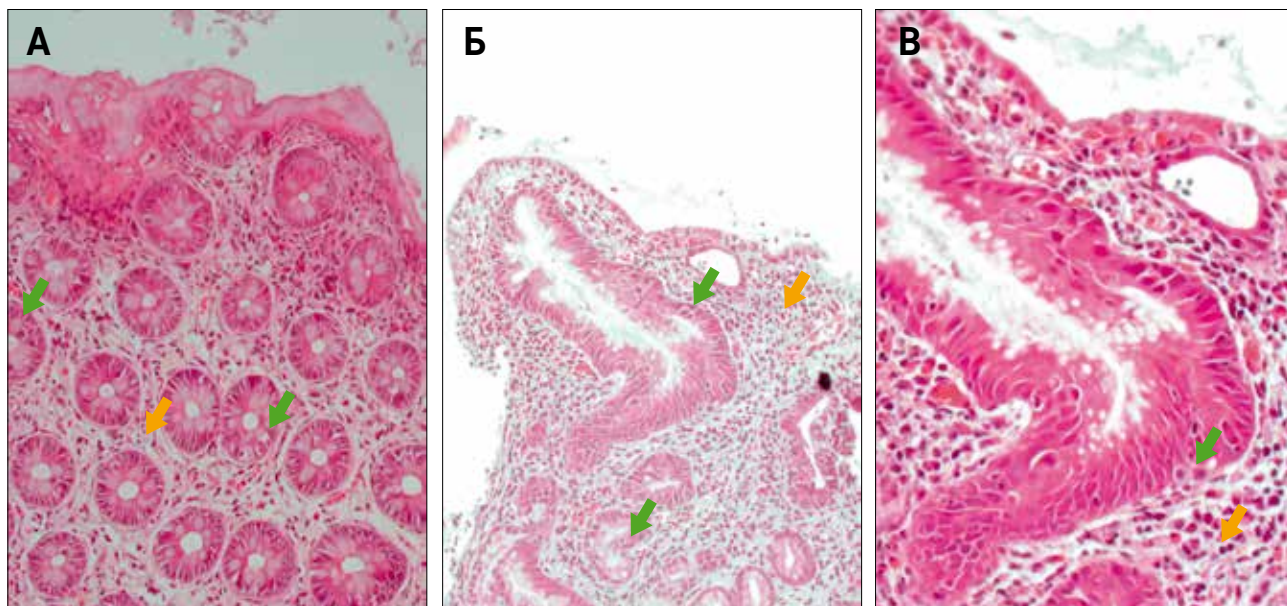
Note. n/i – not investigated.

Рисунок 3

Микроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки, биопсия: умеренный фиброз и полнокровие собственной пластинки, слабовыраженная лимфоплазматическая инфильтрация (желтая стрелка), деформация крипт, множественные апоптотические фигуры среди колоноцитов (зеленая стрелка) (А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Микроскопическая картина изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка, биопсия: активный эрозивный гастрит, выраженная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки (желтая стрелка), множественные апоптотические фигуры среди клеток эпителия (зеленая стрелка) (окраска гематоксилином и эозином: Б – $\times 200$; В – $\times 400$)

Figure 3

Microscopy of colon mucosa, biopsy: mild fibrosis and plethora of lamina propria, mild lymphoplasmacytic infiltration (yellow arrow), crypt deformation, multiple apoptotic bodies among colonocytes (green arrow) (A – H&E, $\times 200$). Microscopy of antrum mucosa, biopsy: active erosive gastritis, significant lymphoplasmacytic infiltration of lamina propria (yellow arrow), multiple apoptotic bodies among epithelial cells (green arrow) (B – H&E, $\times 200$; B – H&E, $\times 400$)

**Таблица 3**

Сравнительная характеристика симптомов у пациентов И. и Г.

Table 3

Comparative characteristics of symptoms in patients I. and G.

Симптом Symptom	Пациент И. 2008 г. р. Patient I. 2008 year of birth	Пациент Г. 2001 г. р. Patient G. 2001 year of birth
ВЗК Inflammatory bowel disease	+ (0)	+ (0)
Анемия Anemia	–	+ (0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	+ (5)	+ (10,9)
Нейтропения Neutropenia	+ (5)	+ (10,9)
Аплазия кроветворения Aplasia of hemopoiesis	–	+ (12,5)
Арритрит Arthritis	–	+ (11,5)
Специфическое поражение легких Specific lung disorder	+ (8,25)	+ (16,75)
Васкулит Vasculitis	+ (6,6)	–
Атопический дерматит Atopic dermatitis	–	+ (0,1)
Алопеция Alopecia	–	+ (0,8)
Бронхиальная астма Asthma	–	+ (2)

Примечание. В скобках указан возраст появления симптома в годах.
Note. In brackets is the age presented in years.

106 тыс/мкл, анемия – гемоглобин 96 г/л. Проводилась пульс-терапия ГКС, стимуляция Г-КСФ, терапия высокодозным ВВИГ, что позволило достигнуть нормализации показателей гемограммы. Тем

не менее по мере отмены ГКС цитопения нарастала, несмотря на попытки подбора режима введения Г-КСФ, эскалации иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетиллом. Отмечалась прогрессия

цитопении до аплазии кроветворения по всем росткам, картины гипопластического костного мозга. Пациенту проводилась иммуносупрессивная терапия высокими дозами ГКС, циклоспорином, циклофосфаном с последующим длительным приемом низких доз преднизолона (полная отмена в 15,5 года). В течение 2 лет гемопоэз был восстановлен.

В 11,5 года наблюдался эпизод артрита в виде отечности, болезненности и ограничения движения в коленных и локтевых суставах. Разрешение артрита состоялось на фоне нестероидных противовоспалительных средств.

В 16,75 года пациент поступил на контрольное обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Отмечался неустойчивый характер стула. Показатели гемограммы: гемоглобин 143 г/л, тромбоциты 170 тыс/мкл, нейтрофилы 1,9 тыс/мкл. В иммунограмме отмечались повышение CD4-лимфоцитов, снижение В-клеток, IgG и IgA при небольшом повышении IgM (таблица 2). По результатам гастроскопии и колоноскопии были выявлены *Helicobacter pylori*-ассоциированный эрозивный антральный гастрит, хронический активный илеит, диффузный колит (рисунок 3А). По данным МСКТ – диффузное уплотнение легочного интерстиция, а также участок консолидации в средней доле правого легкого грибковой этиологии (в бронхиальных смывах обнаружен положительный галактоманнан). На основании клинико-лабораторных признаков наличия у пациента иммунной дисрегуляции в качестве патогенетической терапии было инициировано лечение Оренсией и Хумирой, а также, учитывая гипогаммаглобулинемию, начата регулярная заместительная терапия ВВИГ. Разрешение инфекционных осложнений было достигнуто на фоне противогрибковой терапии вориконазолом и эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*.

При проведении молекулярно-генетического исследования клинического экзема методом секвенирования нового поколения у мальчика была обнаружена патогенная мутация в гене *SH2D1A*: с.160Т>А, р.Tyr54Asn. Дополнительный анализ экспрессии белка SAP в Т- и НК-клетках показал резкое снижение его количества. Та же мутация была посмертно подтверждена у пациента И. Таким образом, обоим мальчикам был установлен диагноз: ПИД: ХЛП1.

При обследовании пациента Г. в 17 лет по данным МСКТ сохранялось диффузное уплотнение легочного интерстиция (рисунок 2Б). Дифференциальный диагноз проводился между ИЛБЛ и васкулитом с поражением легких, характерным для пациентов с ХЛП1, однако ввиду отсутствия признаков дыхательной недостаточности, прогрессии по МСКТ биопсия легких не проводилась. Также у пациента сохранялся неустойчивый стул с отрицательной

эндоскопической динамикой в виде формирования в антральном отделе желудка слизистой вида «булыжной мостовой». Патоморфологическая характеристика биоптатов соответствовала хроническому активному эрозивному гастриту с перигландулярной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, с множеством апоптотических фигур среди клеток эпителия (рисунок 3Б, В). После усиления иммуносупрессивной терапии будесонидом в течение 3 мес кишечный синдром был купирован и достигнуто умеренное эндоскопическое улучшение за счет нивелирования картины «булыжной мостовой» в антральном отделе желудка.

В 17,4 года пациенту выполнен радикальный метод лечения основного заболевания – аллогенная ТГСК с TCR α/β -деплецией от неродственного 10/10-совместимого донора. На момент публикации – спустя 3 года после ТГСК – функция трансплантата удовлетворительная, химеризм полностью донорский, достигнута иммунореконституция и пациенту проведен курс вакцинации. После ТГСК была достигнута ремиссия основного заболевания и его осложнений в отсутствие специфической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие симптомов дисрегуляции в сочетании с цитопенией у пациентов мужского пола должно настораживать в отношении диагноза ХЛП даже в отсутствие классических симптомов ВЭБ-ассоциированного ГЛГ и лимфопрлиферации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Fadeeva M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6553-2505>
Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
Raykina E.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Gutovskaya E.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>
Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Ю.А. Родина, канд. мед. наук, заместитель заведующего отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Такие характерные для ХЛП1 осложнения, как ГЛГ и лимфома, широко освещены в литературе.

Аутоиммунные/аутовоспалительные состояния являются крайне редкими проявлениями ХЛП1, поэтому описание новых случаев особенно актуально и ценно. В данной работе детально показаны примеры 2 пациентов с ХЛП1 с нетипичной для заболевания клинической картиной, представленной васкулитом, ВЗК, цитопенией и специфическим поражением легких.

Известно, что для пациентов с ХЛП1 отсутствует корреляция между генотипом и фенотипом. Предполагается влияние факторов окружающей среды или других генетических особенностей, так как развитие иммунных/аутовоспалительных осложнений, как правило, происходит в более старшем возрасте. Однако данные примеры указывают на возможную манифестацию с рождения, что исключает вероятность воздействия внешних факторов. При этом схожая симптоматика и сроки манифестации ПИД в представленных здесь случаях действительно могут свидетельствовать о наличии дополнительного

влияния (например, эпигенетического) на ход заболевания.

Манифестация с иммунных/аутовоспалительных симптомов ставит ХЛП1 в один ряд с большой группой других ПИД с иммунной дисрегуляцией, что затрудняет клиническую дифференциальную диагностику заболевания и подчеркивает высокую актуальность использования комплексной молекулярно-генетической диагностики – секвенирования нового поколения с применением таргетных иммунологических панелей или полного экзомного секвенирования. В свою очередь, своевременная постановка диагноза и раннее проведение ТГСК играют ключевую роль в прогнозе жизни для данных пациентов, так как позволяют предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь ГЛГ и васкулита. Как показано в данной публикации, проведение ТГСК у пациента с ХЛП1 является куративным в отношении проявлений иммунной дисрегуляции.

Литература

- Coffey A.J., Brooksbank R.A., Brandau O., Ohashi T., Howell G.R., Bye J.M., et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998; 20 (2): 129–35. DOI: 10.1038/2424
- Seemayer T.A., Gross T.G., Egeler R.M., Pirruccello S.J., Davis J.R., Kelly C.M., et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995; 38 (4): 471–8. DOI: 10.1203/00006450-199510000-00001
- Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Маякова Н.В., Смирнова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В. и др. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2016; 15 (1): 17–26.
- Booth C., Gilmour K.C., Veys P., Gennery A.R., Slatter M.A., Chapel H., et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117 (1): 53–62. DOI: 10.1182/blood-2010-06-284935
- Jin Y., Zhou W., Tiana Z., Chen T. Variable clinical phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome in China: Report of five cases with three novel mutations and review of the literature. *Hum Immunol* 2016; 77 (8): 658–66. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.06.005
- Baranski B., Armstrong G., Truman J.T., Quinnan G.V. Jr, Straus S.E., Young N.S. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1989; 109 (9): 695–704. DOI: 10.7326/0003-4819-109-9-695
- Wang Y., Yagasaki H., Hama A., Nishio N., Takahashi Y., Kojima S. Mutation of SBDS and SH2D1A is not associated with aplastic anemia in Japanese children. *Haematologica* 2007; 92 (11): 1573. DOI: 10.3324/haematol.11568
- Verhelst H., Van Coster R., Bockaert N., Laureys G., Latour S., Fischer A., Haerynck F. Limbic encephalitis as presentation of a SAP deficiency. *Neurology* 2007; 69 (2): 218–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265597.56202.6c
- Neves J.F., Raga L.T., Chiang S.C., Tesi B., Vieira J.P., Cordeiro A.I., et al. Fatal Central Nervous System Lymphocytic Vasculitis after Treatment for Burkitt Lymphoma in a Patient with a SH2D1A Mutation. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38 (2): e29–31. DOI: 10.1097/INF.0000000000002154
- Blackburn P., Lin W., Miller D.A., Lorenzo-Betancor O., Edwards E.S., Zimmermann M.T., et al. X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Presenting as Adult-Onset Multi-Infarct Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 78 (5): 460–6. DOI: 10.1093/jnen/nlz018
- Zhu J., Zhang Y., Zhen Z., Chen Y., Wang J., Cai R., Sun X. Lymphoma and cerebral vasculitis in association with X-linked lymphoproliferative disease. *Chin J Cancer* 2013; 32 (12): 673–7. DOI: 10.5732/cjc.012.10238
- Dutz J., Benoit L., Wang X., Demetrick D.J., Junker A., de Sa D., Tan R. Lymphocytic vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2001; 97 (1): 95–100. DOI: 10.1182/blood.v97.1.95
- Kanegane H., Ito Y., Ohshima K., Shichijo T., Tomimasu K., Nomura K., et al. X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Presenting With Systemic Lymphocytic Vasculitis. *Am J Hematol* 2005; 78: 130–3. DOI: 10.1002/ajh.20261
- Talaat K., Rothman J., Cohen J., Santi M., Rorke-Adams L., Choi J., et al. Lymphocytic Vasculitis Involving the Central Nervous System Occurs in Patients with X-linked Lymphoproliferative Disease in the Absence of Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (6): 1120–3. DOI: 10.1002/pbc.22185
- Filipovich A., Kejian Zhang K., Snow A., Marsh R.A. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood* 2010; 116 (18): 3398–408. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275909
- Rougemont A., Fournet J., Martin S., de Saint-Basile G., Latour S., Primeau M., et al. Chronic Active Gastritis in X-linked Lymphoproliferative Disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 323–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318141fca1
- Mejstříková E., Janda A., Hrusák O., Bucková H. Skin Lesions in a Boy With X-linked Lymphoproliferative Disorder: Comparison of 5 SH2D1A Deletion Cases. *Pediatrics* 2012; 129 (2): 523–8. DOI: 10.1542/peds.2011-0870
- Gray P., O'Brien T., Wagle M., Tangye S., Palendira U., Roscioli T., et al. Cerebral Vasculitis in X-linked Lymphoproliferative Disease Cured by Matched Unrelated Cord Blood Transplant. *J Clin Immunol* 2015; 35 (7): 604–9. DOI: 10.1007/s10875-015-0194-9