

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Хромосомные aberrации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами

Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Хорева, О.А. Швеца, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачёва, А.А. Моисеева, С.П. Хомякова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина

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

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна, канд. мед. наук, заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: plunge@list.ru

Большая часть известных первичных иммунодефицитов (ПИД) является моногенными заболеваниями, преимущественно с точечными дефектами в генах иммунной системы. Однако в редких случаях к ПИД приводят различные хромосомные aberrации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Мы ретроспективно оценили группу из 15 пациентов с клиническими и лабораторными признаками иммунодефицита, у которых хромосомные aberrации были обнаружены различными методами. У 6 пациентов из 4 семей микроделеция включала ген (*CTLA4*, *NFKB1*) или часть известного гена ПИД (*NBAS*, *DCLRE1C*). У 4 пациентов имел место комплексный фенотип, когда мутация в известном гене ПИД (*BTK*, *CYBB*, *STAT1 GOF*, *ATM*) сочеталась с каким-либо хромосомным дефектом. В 1 случае гомозиготное повреждение гена *USB1* было подтверждено обнаружением однородительской дисомии хромосомы 16. У 2 пациентов были обнаружены известные иммунодефициты, связанные с хромосомными дефектами – синдром Диджорджи2 и синдром Якобсена. Еще у 2 пациентов были выявлены различные аномалии хромосом, ранее не описанные при ПИД. Особенности фенотипа имели 12/15 (80%) пациентов – различные дисморфизмы скелета, пороки развития, а также задержку развития. Гены, вовлеченные в развитие иммунодефицитов, могут быть повреждены в результате хромосомных aberrаций. Для поиска генетического дефекта у пациентов с ПИД важна комбинация различных методов генетической диагностики. При этом отсутствие фенотипических особенностей не исключает необходимости использования для диагностики ПИД методов хромосомного анализа.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, генетический дефект, хромосомные aberrации, хромосомный микроматричный анализ

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 62–67. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Chromosomal aberrations as the cause of a complex phenotype in children with primary immunodeficiencies

N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.L. Khoreva, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, V.I. Burlakov, A.A. Roppelt, D.V. Yuhacheva, A.A. Moiseeva, S.P. Khomiakova, M.Yu. Alexenko, V.V. Zakharova, E.V. Raykina, A.Yu. Shcherbina

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

Most of known primary immunodeficiencies (PID) are monogenic diseases, mainly due to the point defects in the immune system genes. However, in some rare cases the immunodeficiency is caused by various chromosomal aberrations. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A retrospective analysis was performed on a group of 15 patients with clinical and laboratory signs of immunodeficiency, whose chromosomal aberrations were detected by various methods. In six patients from four different families, microdeletions with inclusion of a gene (*CTLA4*, *NFKB1*) or a part of a known PID gene (*NBAS*, *DCLRE1C*) were detected. Four patients had a complex phenotype, where a mutation in the known PID genes (*BTK*, *CYBB*, *STAT1 GOF*, *ATM*) was combined with a chromosomal defect. In one case, a homozygous damage in the *USB1* gene was confirmed by detection of dysomy chromosome 16 from the father's side. Two patients were diagnosed with known chromosomal defects – DiGeorge2 and Jacobsen syndrome. Two other patients had various chromosome abnormalities not previously described in PID's patients. 12/15 (80%) patients had syndromic features – various skeletal dysmorphisms, malformations, and developmental delay. Immunodeficiency genes can be damaged within the chromosomal aberrations. The combination of the various methods of genetic testing is important for patients with PID. Even in PID patients without syndromic features the chromosomal analysis methods or PID diagnosis are necessary.

Key words: primary immunodeficiencies, genetic defect, chromosomal aberrations, chromosomal microarray analysis

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 62–67. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа заболеваний с врожденными дефектами иммунной системы [1]. Большая часть известных ПИД является моногенными заболеваниями, преимущественно вызванными точечными мутациями в генах, отвечающих за работу иммунной системы [2]. Однако описан ряд иммунодефицитов,

при которых к фенотипу ПИД приводят более крупные поломки на уровне хромосом. Для определения этих генетических дефектов используют методы хромосомного анализа в отличие от различных подходов секвенирования (метод прямого секвенирования по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения (NGS)), необходимых для определения точечных дефектов [3–5].

Кроме того, хромосомные дефекты могут приводить к синдромальным формам ПИД [6, 7]. В таких случаях комплексная оценка клинического фенотипа пациента позволяет сделать выбор в пользу того или иного диагностического метода в качестве инициального для поиска генетической причины иммунодефицита.

Одним из показаний для проведения хромосомного микроматричного анализа (ХМА), известного также как сравнительная геномная гибридизация, являются фенотипические особенности пациента, в том числе различные дисморфизмы скелета и врожденные пороки развития органов [8].

Фенотип таких пациентов бросается в глаза, и они часто являются кандидатами для консультации клиническим генетиком. Хотя далеко не все пациенты с синдромальными состояниями имеют первичный иммунодефицит, список синдромов, в составе которых охарактеризованы те или иные нарушения иммунитета, неуклонно растет [9–14].

Безусловно, нужно помнить, что и для многих нозологических форм ПИД с точечными дефектами в генах описаны различные фенотипические особенности. Так, например, у пациентов с синдромом Ниймеген одним из важных признаков является микроцефалия [15]. Для пациентов с гипер-IgE-синдромом характерны определенные дисморфизмы лица – глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий лоб, готическое небо [16, 17]. Также примером иммунодефицита с особенностями лицевого скелета может служить синдром Кабуки [18].

В данной статье мы характеризуем группу пациентов с ПИД и хромосомными аномалиями – изолированно или в сочетании с точечными дефектами в известных генах ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ретроспективный анализ были включены 15 пациентов с клиническими и лабораторными признаками иммунодефицита (согласно критериям ESID [19]), у которых хромосомные aberrации были обнаружены различными методами: стандартным кариотипированием ($n = 2$), методом ХМА ($n = 11$), оценкой числа вариаций копий нуклеотидов (CNV) ($n = 2$, пациенты из одной семьи). Всем пациентам, направленным на ХМА, предварительно был проведен генетический поиск при помощи метода NGS, в результате которого либо не было обнаружено генетического дефекта, либо выявленные мутации полностью не объясняли фенотипа пациента. Больные с клинической картиной класси-

ческого синдрома Диджорджи не были включены в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 11/15 (73%) пациентов признаки иммунодефицита отмечены в течение первого года жизни, еще у 4/15 (27%) – в дошкольном возрасте. Соотношение мальчики:девочки составило 3:2.

У 6 человек из 4 семей (пациенты №1–6) к иммунодефициту привела частичная или полная делеция гена ПИД в составе той или иной микроделеции (таблица). Среди этих пациентов только половина имели фенотипические особенности, обычно являющиеся поводом для направления на исследование методами хромосомного анализа.

У 1 пациента (№1) в составе микроделеции 2q33.2 был полностью удален ген *CTLA4*, что привело к клиническим проявлениям дефицита *CTLA4*, однако из пороков развития отмечалась лишь нейросенсорная тугоухость. Генетический дефект был идентифицирован при помощи ХМА после отрицательного результата NGS-секвенирования.

У 1 пациента (№2) с клиническими и лабораторными признаками общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) и задержкой физического и психомоторного развития, грубыми дисморфизмами лицевого скелета, каверной головного мозга в составе микроделеции 4q22.3–q25 был делетирован ген *NFKB1*. Это привело к комбинации синдромального фенотипа и проявлениям иммунодефицита, характерным для дефектов *NFKB1*.

В случаях сиблингов из 2 различных семей – пациенты №3 и 4 и пациенты №5 и 6 – изначально при помощи метода NGS были обнаружены гетерозиготные мутации в соответствующих генах: в семье пациентов №3 и 4 – в гене *DCLRE1C*: NM_001033855: c.1478_1479delTT (p.Phe493*) и в семье пациентов №5 и 6 – в гене *NBAS*: NM_015909: c.5741G>A (p.Arg1914His) [20]. Клиническая и лабораторная картина сиблингов в первой семье соответствовала комбинированному иммунодефициту, во второй семье – иммунодефициту с проявлениями несовершенного остеогенеза. Однако учитывая, что оба заболевания наследуются аутосомно-рецессивным путем, дефекта 1 аллеля было недостаточно для объяснения фенотипа. В первой семье (пациенты №3 и 4) дополнительно были проанализированы копии вариаций нуклеотидных повторов (CNV) и обнаружена гетерозиготная делеция хромосомы 10 размером 6,186 пн, захватывающая часть гена *DCLRE1C*. Пациентам №5 и 6 из второй семьи был проведен ХМА и подтверждена микроделеция 2p24.3, затронувшая экзоны 34–45 гена *NBAS* (таблица).

Таблица

Генетические дефекты и признаки синдромальной патологии в группе пациентов с ПИД

Table

Genetic defects and syndromic features in a group of patients with primary immunodeficiencies (PID)

Пациент Patient	Пол Sex	Генетический дефект Genetic defect		Возраст дебюта ИД Age of PID onset	Признаки синдромальной патологии Syndromic features				
		мутация гена gene mutation	хромосомная абберация chromosomal aberration		нарушения ПР PM delay	задержка ФР PD retardation	грубые ДЛС severe FD	другие аномалии скелета other skeletal abnormalities	другие пороки развития other birth defects
№1	м m	CTLA4-делеция гена Deletion of the <i>CTLA4</i> gene	del2q.33.2, включая <i>CTLA4</i> del2q.33.2, including <i>CTLA4</i>	7 лет 7 years	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Тугоухость Hearing loss
№2	м m	NFKB1-делеция гена Deletion of the <i>NFKB1</i> gene	del4q22.3-q25, включая <i>NFKB1</i> del4q22.3-q25, including <i>NFKB1</i>	5 лет 5 years	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	ЦНС CNS
№3	м m	<i>DCLRE1C</i> c.1478_1479del(Phe493*)	Микроделеция 10-й хромосомы, включая часть <i>DCLRE1C</i> Microdeletion of chromosome 10, including a part of the <i>DCLRE1C</i> gene	7 месяцев 7 months	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№4	м m	<i>DCLRE1C</i> c.1478_1479del(Phe493*)	Микроделеция 10-й хромосомы, включая часть <i>DCLRE1C</i> Microdeletion of chromosome 10, including a part of the <i>DCLRE1C</i> gene	1 месяц 1 month	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№5	м m	<i>NBAS</i> c.5741G>A (p.Arg1914His)	Микроделеция 2-й хромосомы, включая часть <i>NBAS</i> Microdeletion of chromosome 2, including a part of the <i>NBAS</i> gene	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Краниоси- ностоз Craniosyn- tosis	Атрофия зрительных нервов Optic nerve atrophy
№6	ж f	<i>NBAS</i> c.5741G>A (p.Arg1914His)	Микроделеция 2-й хромосомы, включая часть <i>NBAS</i> Microdeletion of chromosome 2, including a part of the <i>NBAS</i> gene	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Краниоси- ностоз Craniosyn- tosis	Атрофия зрительных нервов Optic nerve atrophy
№7	м m	<i>CYBB</i> c.625C>T(p. His209Tyr)	47,XXY	2 месяца 2 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Полидакти- лия Polydactyly	МПС GUS
№8	м m	<i>STAT1</i> c.508T>G(p. Tyr170Asp)	del3p25.3	С рождения Since birth	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No	Маль- формация сосудов, тугоухость Vascular malformation, hearing loss
№9	ж f	<i>ATM</i> c.5932G>T(p. Glu1978*); c.1561_1562del(p. Glu522Ilefs*)	dup4p16.3	1 месяц 1 month	Нет No	Нет No	Да Yes	Асимметрия скелета Skeletal asym- metry	ВПС, кожа и придатки CHD, skin/ nails
№10	м m	<i>BTK</i> c.142-2A>G	Атипичный сигнал от 11p хромосомы Atypical signal from chromosome 11p	3 месяца 3 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Асимметрия конечностей Asymmetry of limbs	ЦНС, МПС CNS, GUS
№11	м m	<i>USB1</i> c.395_406del(p. His132_Leu135del)	Однородитель- ская дисомия 16-й хромо- сомы Uniparental dis- omy of chromo- some 16	С рождения Since birth	Да Yes	Нет No	Да Yes	Деформация скелета Skeletal deformity	Кожа и придатки, тугоухость Skin/nails, hearing loss

№12	ж f	Нет No	10p.13- 10p.14DS	2 месяца 2 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Деформация нижних конечностей Lower limb deformity	МПС, тугоухость GUS, hearing loss
№13	ж f	Нет No	11q23del	6 лет 6 years	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Синдактилия Syndactyly	ВПС CHD
№14	ж f	Нет No	del 7q11.23	4 года 4 years	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№15	ж f	Нет No	Моносомия 21-й хромосомы Chromosome 21 monosomy	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	ЦНС CNS

Примечание. м – мужской; ж – женский. Пациенты 3 и 4 и пациенты 5 и 6 – сиблинги. Цветом выделены пациенты без синдромальных признаков. ИД – иммунодефицит; ПР – психомоторное развитие; ФР – физическое развитие; ДПС – дисморфизмы лицевого скелета; МПС – мочеполовая система; ВПС – врожденные пороки сердца; ЦНС – центральная нервная система.

Notes. m – male; f – female. Patients 3 and 4 and patients 5 and 6 are siblings. Patients without syndromic features are highlighted in green. PM delay – psychomotor development delay; PD retardation – Physical development retardation; FD – facial dysmorphism; GUS – genitourinary system; CHD – congenital heart defect; CNS – central nervous system.

Пациенты №3 и 4 – родные братья, фенотипически не отличались от сверстников и имели лишь признаки комбинированного иммунодефицита и связанные с ним осложнения. У сиблингов из второй семьи (пациенты №5 и 6) отмечались задержка психомоторного развития, низкорослость, атрофия зрительных нервов, характерные для дефицита *NBAS* (таблица).

Еще у 4 детей с проявлениями иммунодефицита различными фенотипическими особенностями, включая дисморфизмы лицевого скелета, и ранее выявленными точечными мутациями в известных генах ПИД также были обнаружены хромосомные аномалии. Каждый из этих пациентов имел типичные иммунные нарушения и клинические признаки, характерные для хронической гранулематозной болезни (пациент №7), дефекта *STAT1 GOF (gain-of-function)* (пациент №8), синдрома Луи–Бар (пациент №9) и X-сцепленной агаммаглобулинемии (пациент №10). Однако мутаций в соответствующих генах было недостаточно для полного объяснения клинического фенотипа. В результате использования комбинации диагностических методов помимо мутаций в известных генах ПИД были обнаружены хромосомные аномалии, объяснявшие комбинированные фенотипы у пациентов №7–10. Причем у пациентов 7 и 10 были выявлены ранее хорошо описанные хромосомные повреждения. Дупликация X-хромосомы у пациента №7, характерная для синдрома Клайнфельтера, была обнаружена при стандартном кариотипировании. При проведении ХМА у пациента №10 зафиксирован атипичный сигнал от участка короткого плеча 11-й хромосомы, характерный для синдрома Беквита–Видемана. У пациентов №8 и 9 были обнаружены микроделеция 3p25.3 и микродупликация 4p16.3 соответственно. У пациента №8 с раннего возраста была выражена белково-энергетическая недостаточность, послужившая причиной задержки физического развития, а также отмечались тугоухость и множественные мальформации сосудов в отсутствие грубых дисморфизмов лицевого скелета и психомоторных нарушений. Пациентка №9, напротив, имела выраженные дефекты скелета, в том числе лицевого, врожденные пороки сердца (ВПС), деформацию ногтевых пластин, вероятно, обусловленные

наличием микродупликации 4p16.3 (таблица). Обоим пациентам (№8 и 9) для обнаружения хромосомных дефектов был проведен ХМА.

У пациента №11 ранее методом NGS была обнаружена гомозиготная мутация в гене *USB1*: NM_024598: c.395_406del (p.His132_Leu135del), описанная при синдроме Клериккузио. Однако при обследовании родителей мутация была выявлена в гетерозиготном состоянии только у отца ребенка, в связи с чем пациенту был проведен ХМА, по результатам которого выявлена однородительская дисомия хромосомы 16 (на которой локализован ген *USB1*) [21].

Еще у 2 девочек при помощи ХМА были выявлены микроделеции, которые привели к описанным ранее и недавно включенным в современную классификацию ПИД иммунодефицитам [22]. У пациентки №12 с особенностями лицевого скелета, задержкой психомоторного и физического развития, синдактилией пальцев стопы, ВПС, гиперпигментацией и снижением уровня IgG4 обнаружена делеция 10p.13–10p.14DS, являющаяся причиной крайне редкого синдрома Диджорджи2. У пациентки №13 с дисморфизмами лицевого скелета, рецидивирующими пневмониями и проявлениями дисрегуляции в виде суставного синдрома, снижением числа Т-и В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией подтвердился синдром Якобсена с терминальной делецией хромосомы 11 (таблица) [10].

Наконец, у 2 пациенток (№14 и 15) с клиническими и лабораторными признаками ПИД были обнаружены хромосомные дефекты, в настоящий момент не входящие в классификацию ПИД [22]. У пациентки №14 с проявлениями комбинированного иммунодефицита без внешних особенностей и пороков развития не было обнаружено значимых мутаций при анализе результатов NGS, в связи с чем был проведен ХМА, выявлена микроделеция 7q11.23. Пациентке №15 в силу грубых изменений строения лицевого скелета, белково-энергетической недостаточности, корково-подкорковой атрофии, гетеротопии серого вещества вскоре после рождения было проведено стандартное кариотипирование, в результате которого обнаружена моносомия хромосомы 21. В послед-

ствии у девочки появились рецидивирующие инфекции дыхательных путей, геморрагический синдром, была обнаружена гипогаммаглобулинемия, иммунная тромбоцитопения. Несмотря на то, что непосредственная роль делетированных генов в развитии ПИД изучается, у каждой из девочек клиническая картина и результаты лабораторных исследований отвечали диагнозу ПИД.

Большая часть пациентов – 80% (12/15) – помимо симптомов ПИД имела какие-либо особенности фенотипа – различные дисморфизмы скелета, пороки и нарушения физического и/или психомоторного развития. Тем не менее у 3 пациентов (№3, 4 и 14) не отмечалось внешних особенностей и пороков развития (таблица, выделены зеленым цветом).

Среди пациентов анализируемой группы наиболее часто встречались грубые дисморфизмы лицевого скелета – в 67% (10/15) случаев, а также задержка психомоторного и физического развития – по 60% (9/15). Чуть более половины пациентов – 53% (8/15) – имели различные аномалии скелета, такие как асимметричное развитие, деформации конечностей, краниосиностоз, синдактилию и полидактилию. На долю поражения центральной нервной системы (ЦНС) (кавернома мозга, дисплазия мозга) и тугоухости пришлось по 20% (3/15) и 27% (4/15) соответственно. Также у 3/15 (20%) пациентов отмечены аномалии развития мочеполовой системы (МПС). Реже встречались ВПС – в 13% (2/15), атрофия зрительных

Рисунок

Синдромальные признаки в группе анализируемых пациентов с ПИД ($n = 15$)

Figure
Syndromic features in the group of the analyzed patients with primary immunodeficiencies ($n = 15$)



нервов – в 13% (2/15) и аномалии кожи и ее придатков – 13% (2/15). Аномалии развития сосудов отмечены у 1/15 (7%) пациента (рисунки).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достижения в области методов генетической диагностики ПИД, часть пациентов с клиническими проявлениями иммунодефицита остаются без генетического диагноза [2, 3]. В настоящее время существует небольшое число исследований, в которых генетические дефекты (хромосомные аномалии) при ПИД были обнаружены при использовании методов хромосомной диагностики [9, 12]. Обычно одним из показаний для поиска повреждений хромосом является наличие фенотипических особенностей, таких как дисморфизмы скелета, в том числе лицевого, задержка психического и физического развития и т. д. [8].

У большинства пациентов с хромосомными аберрациями в нашей группе отмечалась задержка физического развития, психомоторные нарушения и грубые дисморфизмы лицевого скелета или другие аномалии развития скелета. Остальные пороки развития эпизодически встречались у разных пациентов. При этом все они имели как клинические, так и лабораторные проявления ПИД.

Однако в описанной нами группе у 3 пациентов (№3, 4, 14) не отмечалось пороков и/или задержки развития. Отсутствие фенотипических особенностей или минимальные пороки развития, как у описанного пациента №1 с делецией гена *CTLA4* в составе микроделеции 2q33.2 и тугоухостью, не исключает необходимости использования для диагностики ПИД методов хромосомного анализа.

Таким образом, при подозрении на иммунодефицит с аутосомно-рецессивным типом наследования и обнаруженной мутацией 1 аллеля гена ПИД целесообразно использовать для поиска второй мутации методы хромосомного анализа или оценку CNV, невзирая на отсутствие фенотипических особенностей у пациента.

Нередко у пациентов с различными генетическими синдромами инфекции обусловлены морфологической мальформацией органов и систем. Однако в процессе изучения различными исследователями иммунологических повреждений у пациентов с синдромальной патологией становится понятным, что далеко не всегда рецидивирующие инфекции связаны с пороками и особенностями развития, но бывают следствием врожденного дефекта иммунной системы [9–14, 16, 18], что требует осторожности в отношении ПИД специалистов, наблюдающих этих больных.

Так, в современную классификацию ПИД [22] в настоящее время уже добавлено небольшое число синдромальных ПИД, причиной которых стали

хромосомные aberrации. Среди когорты проанализированных нами пациентов у 2 (№12 и 13) были подтверждены редкие диагнозы ПИДС по результатам ХМА: синдром Диджорджи2 и синдром Якобсена соответственно.

Необходимо также иметь ввиду, что дисбаланс в работе иммунной системы у синдромальных пациентов также может быть связан с повреждением пока не описанных генов ПИД в составе хромосомного дефекта, как у пациентки №15. Однако доказать связь конкретных хромосомных aberrаций с проявлениями иммунодефицита у синдромальных пациентов еще предстоит.

Вероятно, применение полногеномного секвенирования может стать для пациентов с сочетанным фенотипом оптимальным методом диагностики, поскольку способно сочетать возможности таргетного секвенирования с выявлением структурных вариантов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Khomiakova S.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2521-5353>

Zakharova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L.D. Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017.
- Seleman M., Hoyos-Bachilloglu R., Geha R.S., Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2017; 8: 847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00847
- Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 10–6.
- Zarrei M., MacDonald J.R., Merico D., Scherer S.W. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 172–83.
- Manning M., Hudgins L.; Practice Professional, and Committee Guidelines. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742–5.
- Heimall J.R., Hagin D., Hajjar J., Henrickson S.E., Hernandez-Trujillo H.S., Tan Y., et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol* 2018; 38 (3): 320–9. DOI: 10.1007/s10875-018-0489-8
- Stray-Pedersen A., Sørmo Sorte H., Samarakoon P., Gambin T., Chinn I.K., Coban Akdemir Z.H., et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 232–45.
- Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., Biesecker L.G., Brothman A.R., Carter N.P., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749–64.
- Favier R., Akshoomoff N., Mattson S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome: advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169: 239–50.
- Кузьменко Н.Б., Швеиц О.А., Мухина А.А. Редкий случай комбинированного иммунодефицита с делецией длинного плеча хромосомы 11(q) – синдром Якобсена. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 114–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120
- Sgarbioli I.C., Vieira T.P., Simioni M., Monteiro F.P., Gil-da-Silva-Lopes V.L. 22q11.2 Deletion Syndrome: Laboratory Diagnosis and TBX1 and FGF8 Mutation Screening. *J Pediatr Genet* 2015; 4 (1): 17–22. DOI: 10.1055/s-0035-1554976
- Lindstrand A., Malmgren H., Verri A., Benetti E., Eriksson M., Nordgren A., et al. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A* 2010; 152A (5): 1233–43.
- Masmas T.N., Ifversen M., Ek J., Schejbel L., Marquart H.V., et al. Application of aCGH Analysis in Patients with Primary Immunodeficiency of Unknown Genetic Origin – Identification of Atypical SAP Deficiency and Coronin-1a Deficiency. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5: 201. DOI: 10.4172/2155-9899.1000201
- Schatorjé E., van der Flier M., Seppänen M., Browning M., Morsheimer M., Henriët S., et al. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration – an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11 (1): 110. DOI: 10.1186/s13023-016-0492-1
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия 2018; 97 (4): 116–24.
- Farmand S., Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol* 2015; 22 (1): 12–22. DOI: 10.1097/MOH.000000000000104
- Кантулаева А.К., Кузьменко Н.Б., Дерипапа Е.В., Юхачева Д.В., Викторова Е.А., Бурлаков В.И., Щербина А.Ю. Подходы к лечению аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома: клинический случай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 75–81. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-75-81
- Adam M.P., Banka S., Björnsson H.T., Bodamer O., Chudley A.E., Harris J., et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019; 56 (2): 89–95.
- ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. [Электронный ресурс]. URL: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/DiagnosisCriteria>. (Доступно на 17.12.2020)
- Khoreva A., Pomerantseva E., Belova N., Povolotskaya I., Kononov F., Kaimonov V., et al. Complex Multisystem Phenotype with Immunodeficiency Associated with NBAS Mutations: Reports of Three Patients and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2020; 8: 577. DOI: 10.3389/fped.2020.00577
- Деордиева Е.А., Швеиц О.А., Серова Е.С., Павлова А.В., Райкина Е.В., Плассунова С.А. и др. Синдром Клериккузи (пояркодерма с нейтропенией). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (3): 96–103. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-96-103
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x