

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

Контактная информация:
Деордиева Екатерина Анатольевна,
канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: deor2005@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом

Е.А. Деордиева, О.А. Швец, А.Л. Лаберко, Д.В. Юхачева, Т.В. Конохова, С.А. Плясунова, Е.В. Райкина, К.А. Воронин, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

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

WHIM-синдром – это редкое комбинированное первичное иммунодефицитное состояние, симптомокомплекс которого отражен в названии: бородавки (warts), гипогаммаглобулинемия (hypogammaglobulinemia), инфекции (infections) и миелокатексис (myelokathexis). В данной статье впервые в России представлена клинично-лабораторная характеристика 10 пациентов с WHIM-синдромом, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У всех 10 пациентов были выявлены нейтропения и лимфопения, однако гипогаммаглобулинемия отмечена лишь у 7/10 больных. У всех пациентов при исследовании костного мозга отмечались типичные признаки миелокатексиса (вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов и эозинофилов, пикнотически измененные ядра, длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами, гипогранулярность, гиперсегментация). Все пациенты получали терапию препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и внутривенных иммуноглобулинов, однако развившиеся инфекционные и цитопенческие осложнения послужили поводом для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 3/10 пациентов, у 2 больных она прошла успешно и привела к разрешению всех симптомов заболевания. При ведении пациентов с ранним дебютом лимфо- и нейтропении в сочетании с морфологическими признаками миелокатексиса в костном мозге необходимо исключать WHIM-синдром. Лечение данного заболевания остается нерешенной проблемой и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: WHIM-синдром, CXCR4, миелокатексис, бородавки, врожденная нейтропения, лимфопения, гипогаммаглобулинемия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, внутривенные иммуноглобулины

Деордиева Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 68–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

Characteristics of a group of patients with WHIM syndrome

E.A. Deordieva, O.A. Shvets, A.L. Laberko, D.V. Yuhacheva, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova, E.V. Raykina, K.A. Voronin, Yu.A. Rodina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

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

WHIM syndrome (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) is a rare combined primary immunodeficiency. Here we describe 10 Russian patients with WHIM syndrome that were followed in the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 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. Neutropenia and lymphopenia were observed in all 10 patients, hypogammaglobulinemia – in 7/10 patients. In all cases bone marrow analysis demonstrated myelokathexis features (cytoplasmic vacuolization in neutrophils and eosinophils, hyperlobulated pyknotic nuclear lobes connected by long thin strands, hypogranular and hypersegmented neutrophils). All patients were treated with granulocyte colony-stimulating factor and intravenous immunoglobulin. In 3/10 poor disease control was an indication to perform HSCT. In 2 of 3 patients HSCT was successful and all symptoms of the disease resolved. In conclusion, the diagnosis of WHIM syndrome must be considered in patients with early onset of neutro- and lymphopenia in conjunction with morphological features of myelokathexis. Treatment of this disease is still a challenging problem.

Key words: WHIM syndrome, CXCR4, myelokathexis, warts, congenital neutropenia, lymphopenia, hypogammaglobulinemia, granulocyte colony-stimulating factor, intravenous immunoglobulin

Deordieva E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 68–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

WHIM-синдром (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) (OMIM 193670) является редким комбинированным первичным иммунодефицитом (ПИД). Его распространенность составляет приблизительно 0,23 случая на 1 млн новорожденных [1], число опубликованных в мире случаев лишь немного превышает 100 человек [2].

Большинство случаев WHIM-синдрома вызвано аутосомно-доминантными активирующими (GOF-gain-of-function, с усилением функции) мутациями в гене, кодирующем одноименный рецептор хемокина

CXCR4, который широко экспрессируется на лейкоцитах и оказывает значительное влияние на гомеостаз иммунной системы и органогенез [2].

Все описанные на сегодня мутации в гене CXCR4 расположены в терминальной внутриклеточной части рецептора [3]. Мутации, как правило, приводят к укорочению цитоплазматического домена рецептора, который богат сериновыми и треониновыми остатками [4]. В норме при активации рецептора происходит фосфорилирование этого домена при участии G-белковых парных киназ и связывание с β-аррестином, который регулирует активность рецептора

[5]. Делеция участков С-терминального домена CXCR4 приводит к удлинению времени экспозиции рецептора на поверхности клетки и усилению активности рецептора [6]. Одним из эффектов такой избыточной активности является значительное усиление взаимодействия рецептора с его лигандом, CXCL12 [7], что приводит к нарушению выхода гранулоцитов из костного мозга, а также к дефекту рециркуляции лимфоцитов в лимфоидных органах [8].

Почти у всех пациентов, страдающих WHIM, есть миелокатексис, нейтропения, лимфопения, моноцитопения, рецидивирующие инфекции и у большинства больных развиваются рефрактерные к терапии бородавки [9]. Снижение В-лимфоцитов у пациентов достаточно выражено, что частично может объяснять гипогаммаглобулинемию и низкий поствакцинальный ответ [10].

Частота и степень выраженности гипогаммаглобулинемии широко варьируют среди пациентов с WHIM, причем у некоторых больных показатель иммуноглобулинов нормальный, а у других – пограничный или ниже нормы (70%) [11]. Помимо В-лимфопении у пациентов с WHIM описан ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов [11]. Тимус непосредственно не исследовался у человека, однако в мышинных моделях WHIM сообщалось о снижении клеточности тимуса на 30% [11].

Миелокатексис является основным критерием при постановке клинического диагноза WHIM и включает в себя такие характеристики костного мозга (КМ), как гиперклеточность за счет повышения числа гранулоцитов, преобладание их зрелых форм, дисморфизм и цитоплазматическая гипервакуолизация гранулоцитов, гиперлобулированные пикнотические ядра, соединенные длинными тонкими нитями [12, 13].

У части пациентов помимо иммуногематологических нарушений описаны дефекты развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и нервной систем [14].

В описанных группах большинство пациентов не имели системных инфекций. Так, из 105 пациентов только у 5 отмечен сепсис, у 3 – менингит [14]. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями являются рецидивирующие отиты и синопульмональные инфекции, которые, в свою очередь, приводят к потере слуха и формированию бронхоэктазов. Также достаточно часто могут отмечаться инфекции со стороны мягких тканей, гингивит и ранняя потеря зубов [14].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), приводит к широкому спектру симптомов у пациентов с WHIM: от бородавок и доброкачественной гиперплазии слизистых до дисплазии и озлокачествления [15]. Помимо злокачественных заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в литературе описаны случаи В-клеточной лимфомы, в том числе и ВЭБ-позитивные (вирус Эпштейна–Барр) [16–18].

Постановка диагноза на основании клинико-патологических изменений может быть затруднительна вследствие неполной фенотипической картины в дебюте заболевания [3, 14].

В терапии пациентов с WHIM используются гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), однако их эффективность в предотвращении инфекций не была установлена в клинических испытаниях [19]. По данным Международного регистра врожденной нейтропении, у 24 пациентов с WHIM, получавших терапию Г-КСФ, отмечены уменьшение частоты и тяжести инфекционных заболеваний и поддержание числа нейтрофилов на удовлетворительном уровне [19]. На сегодняшний день лишь несколькими пациентам проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с обнадеживающими результатами [20–25], однако для оценки ее эффективности и безопасности в данной группе больных требуется изучение больших групп пациентов с WHIM.

Цель настоящей работы: представить описание клинических и лабораторных данных группы пациентов с WHIM, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Нами проведен ретроспективный анализ данных 10 пациентов с WHIM-синдромом, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по ноябрь 2020 г. У всех пациентов, включенных в исследование, проводили ретроспективный анализ медицинской документации, результатов общеклинических, иммунологических, морфологических исследований. При сборе анамнеза жизни обращали внимание на частоту заболеваемости, спектр перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (сепсис, менингит и др.), случаи ранней детской смертности в семейном анамнезе. В клиническом анализе крови оценивали концентрацию гемоглобина (Hb), тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов (АКН), лимфоцитов (АКЛ), эозинофилов (АКЭ) и моноцитов (АКМ). Проводилась морфологическая оценка пунктатов костного мозга. Выполнена оценка иммунограммы – содержания сывороточных иммуноглобулинов крови.

Морфологическое исследование костного мозга

Костномозговая пункция была выполнена 9/10 пациентам. Оценка состояния костномозгового кровотока проводилась по результатам исследования клеточных элементов (миелограмма) при помощи

светооптической микроскопии в окрашенных мазках по Паппенгейму методом цитоморфологического исследования.

Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови

Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови определяли методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе Architect С 8000 (Abbott, США) с использованием наборов согласно инструкции производителя.

Молекулярно-генетическое исследование

При молекулярно-генетическом обследовании пациентов поиск мутаций в гене CXCR4 проводился 2 пациентам методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе Genetic Analyzer 3130xl (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя, 8 больным было выполнено исследование методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием кастомной гибридизационной панели «Иммунологическая» (Agilent, США), которая включает в себя 458 генов, методом парно-концевого чтения (115 × 2) со средней глубиной прочтения 148× (медианное 141×) и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 20× согласно протоколу производителя.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ, интегрированных в Microsoft Office 2008 и статистического пакета XLStat (версия 2020.1). Показатели приведены в виде среднего значения ± среднее квадратическое отклонение или медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль) для непрерывных величин и количество (%) – для категориальных, если не сказано иное.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди включенных в исследование 10 пациентов с WHIM-синдромом отмечался семейный случай (пациент №4 является матерью пациента №3 (таблица 1)).

В исследуемой группе пациенты были равномерно распределены по полу (мужской:женский – 5:5). Возраст на момент постановки диагноза составлял от 7 месяцев до 39 лет (медиана (Me) 7,5 года) (таблица 1).

В клинической картине всех пациентов отмечались различные инфекционные заболевания (рисунок 1А). Наиболее часто встречаемыми являлись пневмонии – 80% (8/10) случаев, рецидивирующие отиты – 60% (6/10); бронхиты и фурункулез встречались с одинаковой частотой – в 40% (4/10) случаев, синуситы –

в 30% (3/10). Следствием рецидивирующих синопульмональных инфекций стало развитие тугоухости (2/10 пациента) и бронхоэктазов (2/10 пациента). Системных инфекционных заболеваний, таких как сепсис или менингит, не отмечено ни у одного пациента.

Из неинфекционных заболеваний в клинической картине присутствовали различные аномалии развития: со стороны сердечно-сосудистой системы – у 8/10 больных, в том числе тетрада Фалло (П6), патология со стороны мочеполовой системы – у 6/10. У 5/10 пациентов зафиксированы различные отклонения в умственном и психическом развитии. Бородавки зарегистрированы у 2 пациентов в возрасте 13 и 34 лет (П4 и П10). Также у 1 пациента (П2) отмечались внутридермальные меланокитарные невусы, у 1 (П9) – задержка роста, патология со стороны костной системы (метаболическая остеопатия, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп), идиопатический артрит (рисунок 1Б). Злокачественных новообразований в исследуемой группе не зарегистрировано.

Нами были проанализированы показатели гемограммы (таблица 2), содержание сывороточных иммуноглобулинов крови (таблица 3), результаты исследования костномозговой пункции (КМП) пациентов до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ.

При анализе лабораторных данных у всех пациентов (10/10) выявлены лейкопения – Me $1,03 \times 10^9/\text{л}$ (0,4; 1,45) и нейтропения – Me $0,09 \times 10^9/\text{л}$ (0,05; 0,10). У 9/10 пациентов отмечалась лимфопения – Me $0,74 \times 10^9/\text{л}$ (0,66; 0,84). Незначительная анемия выявлена у 3/10 пациентов, тромбоцитопении на момент диагностики заболевания не отмечалось ни у одного пациента. В последующем у 10/10 больных развилась лимфопения, у 2/10 пациентов развилась анемия средней тяжести, у 4/10 – тромбоцитопения. Возраст пациентов на момент выявления нейтропении составил от 3 дней до 10 лет (Me – 6 месяцев). Возраст пациентов на момент выявления лимфопении составил от 3 месяцев до 16 лет (Me – 3,5 года) (таблица 1). Таким образом, отсрочка постановки диагноза WHIM-синдрома с момента выявления нейтропении составила от 7 месяцев до 29 лет (Me – 6,0 года).

Гипогаμμαглобулинемия отмечена у 7/10 пациентов, возраст ее выявления варьировал от 3 месяцев до 16 лет (Me – 3,0 года). У 3 пациентов (П2 – 4 года; П4 – 39 лет и П10 – 7 лет) на момент данного исследования не было зафиксировано снижение сывороточных иммуноглобулинов крови, более того, у 1 пациента (П4) на момент исследования отмечается выраженное повышение IgA, IgM при нормальных значениях IgG.

Среди выявленных у пациентов мутаций в гене CXCR4 (NM_003467.3) наиболее частой была ранее описанная замена в позиции с.1000C>T, p.R334* (6/10,

Таблица 1

Основная характеристика и возраст дебюта основных клинических проявлений пациентов с WHIM-синдромом

Table 1

Main characteristics and age of onset of the main clinical manifestations of patients with WHIM syndrome

Пациент Patients (П/Р)	Пол Gender	Возраст выявления нейтропении Age at diagnosis of neutropenia	Возраст выявления лимфопении Age at diagnosis of lymphopenia	Возраст выявления гипогаммаглобулинемии Age at diagnosis of hypogammaglobulinemia	Возраст постановки диагноза Age at diagnosis
П1 P1	м m	4 месяца 4 months	3 года 11 месяцев 3 y. o. 11 months	4 года 7 месяцев 4 y. o. 7 months	7 лет 7 y. o.
П2 P2	ж f	7 лет 7 y. o.	7 лет 6 месяцев 7 y. o. 6 months	Норма Normal	14 лет 14 y. o.
П3 P3	ж f	3 дня 3 days	3 месяца 3 months	3 месяца 3 months	7 мес 7 months
П4 P4	ж f	10 лет 10 y. o.	10 лет 10 y. o.	Норма Normal	39 лет 39 y. o.
П5 P5	м m	2 месяца 2 months	1 год 10 месяцев 1 y. o. 10 months	8 месяцев 8 months	5 лет 5 y. o.
П6 P6	ж f	2 года 2 y. o.	4 года 4 y. o.	4 года 4 y. o.	8 лет 8 y. o.
П7 P7	м m	1 год 1 y. o.	16 лет 16 y. o.	16 лет 16 y. o.	16 лет 10 мес 16 y. o. 10 months
П8 P8	ж f	10 дней 10 days	2 года 9 месяцев 2 y. o. 9 months	2 года 9 месяцев 2 y. o. 9 months	3 года 3 y. o.
П9 P9	ж f	4 месяца 4 months	3 года 3 y. o.	3 года 3 y. o.	3 года 3 мес 3 y. o. 3 months
П10 P10	м m	9 месяцев 9 months	1 год 10 месяцев 1 y. o. 10 months	Норма Normal	13 лет 7 месяцев 13 y. o. 7 months

Примечание. м – мужской; ж – женский.

Note. m – male; f – female.

Таблица 2

Лабораторная характеристика клинического анализа крови пациентов с WHIM-синдромом до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ

Table 2

Laboratory characteristics of the clinical blood analysis in patients with WHIM syndrome, before the start of therapy with G-CSF, IVIG

Пациент Patients (П/Р)	Возраст на момент исследования Age at the time of the analysis	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л WBC × 10 ⁹ /l	Нб, г/л Hb, g/l	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л PLT × 10 ⁹ /l	АКН, × 10 ⁹ /л ACN, × 10 ⁹ /l	АКЛ, × 10 ⁹ /л ACL, × 10 ⁹ /l	АКМ, × 10 ⁹ /л ACM, × 10 ⁹ /l	АКЭ, × 10 ⁹ /л ACE, × 10 ⁹ /l
П1 P1	4 года 2 месяца 4 y. o. 2 months	1,8	120	333	0,05	1,7	0,06	0
П2 P2	4 года 4 y. o.	0,83	133	215	0,06	0,7	0,06	0,01
П3 P3	3 месяца 3 months	3,92	113	285	0,17	3,61	0,1	0,01
П4 P4	39 лет 3 месяца 39 y. o. 3 months	1,57	124	270	0,737	0,722	0,094	0,015
П5 P5	1 год 8 месяцев 1 y. o. 8 months	1,1	136	167	0,08	0,87	0,07	0
П6 P6	3 года 8 месяцев 3 y. o. 8 months	0,98	152	198	0,1	0,75	0,078	0,02
П7 P7	16 лет 5 месяцев 16 y. o. 5 months	1,08	139	232	0,1	0,76	0,18	0,02
П8 P8	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	0,86	114	355	0,1	0,64	0,1	0,01
П9 P9	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	0,63	113	217	0,04	0,49	0,05	0
П10 P10	7 лет 4 месяца 7 y. o. 4 months	0,71	129	213	0,05	0,54	0,11	0

Примечание. Красным выделено превышение показателей, синим – снижение показателей по сравнению с возрастной нормой.

Note. The red type indicates excess rate, the blue type – decrease rate compared to age-appropriate normal value.

что составило 60%). Мутации с.976dupC, p.L326Pfs*18 и с.970_971insTCCT, p. S324Ffs*21 ранее не были описаны в литературе, но по совокупности данных охарактеризованы нами как патогенные (таблица 4).

При исследовании костного мозга повышенная клеточность пунктатов отмечалась у 4/9 пациентов, у остальных – нормальная или сниженная клеточность.

Нейтрофильный росток оставался в пределах референсных значений у 3/9 пациентов, тенденция

к сужению отмечалась у 2/9, к расширению – у 4/9. При этом преобладание «зрелых» форм нейтрофилов (снижение индекса сдвига нейтрофилов, сдвиг вправо) отмечалось у 6/9 пациентов.

Во всех случаях при просмотре препаратов отмечалось наличие вакуолизации цитоплазмы нейтрофилов (в 2,5–19% клеток), пикнотически измененные ядра (0,5–3% клеток), длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами (2–9% клеток). Гипо-

гранулярность выявлена у 7/9 пациентов (в 0,5–17% клеток), гиперсегментация – у 4/9 (в 0,5% клеток). При обзорном просмотре препаратов также отмечено наличие вакуолизации цитоплазмы клеток эозинофильного ростка (рисунки 2).

Повторные костномозговые пункции проводились 5 пациентам. У всех больных в пунктатах сохранялись морфологические особенности клеток нейтро-

Таблица 3

Лабораторная характеристика показателей сывороточных иммуноглобулинов крови пациентов с WHIM-синдромом до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ

Table 3

Laboratory characteristics of serum immunoglobulins in patients with WHIM syndrome, before the start of therapy with G-CSF, IVIG

Пациент Patients (П/Р)	Возраст на момент исследования Age at the time of the study	IgG, г/л IgG, g/l	IgA, г/л IgA, g/l	IgM, г/л IgM, g/l
П1 P1	4 года 2 месяца 4 y. o. 2 months	5,42	0,832	0,799
П2 P2	4 года 4 y. o.	8,49	0,743	1,37
П3 P3	3 месяца 3 months	2,86	0,34	1,11
П4 P4	39 лет 3 месяца 39 y. o. 3 months	9,75	7,12	6,44
П5 P5	1 год 8 месяцев 1 y. o. 8 months	3,97	0,02	0,364
П6 P6	3 года 8 месяцев 3 y. o. 8 months	4,2	0,35	0,8
П7 P7	16 лет 5 месяцев 16 y. o. 5 months	5,38	0,824	0,596
П8 P8	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	4,22	0,498	1,65
П9 P9	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	3,99	0,269	0,226
П10 P10	7 лет 4 месяца 7 y. o. 4 months	8,47	2,29	0,713

Примечание. Красным выделено превышение показателей, синим – снижение показателей по сравнению с возрастной нормой.
Note. The red type indicates excess rate, the blue type - decrease rate compared to age-appropriate normal value.

Таблица 4

Характеристика молекулярно-генетических дефектов в исследуемой группе пациентов с WHIM, имеющих мутацию в гене *CXCR4* (NM_003467.3)

Table 4

Molecular genetic defects in the *CXCR4* gene in the group of patients with WHIM (NM_003467.3)

Пациент Patients (П/Р)	Экзон Exon	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Область белка Protein	Тип мутации Mutation type
П1 P1	2	c.1013C>G	p.S338*	Нонсенс Nonsense
П2 P2	2	c.976dupC	p.L326Pfs*18	Дупликация со сдвигом рамки считывания Duplication with frame-shift
П3 P3	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П4 P4	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П5 P5	2	c.1027G>T	p.E343*	Нонсенс Nonsense
П6 P6	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П7 P7	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П8 P8	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П9 P9	2	c.970_971insTCCT	p.S324Ffs*21	Вставка, сдвиг рамки считывания Insert, readout shift
П10 P10	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense

фильного и эозинофильного ростков, описанные при первичном исследовании.

Восьми пациентам была инициирована терапия препаратами Г-КСФ короткого действия (филграстим или ленограстим) в дозе от 3 до 50 мкг/кг/сут ежедневно (Ме 5 мкг/кг/сут (4;10)), с адекватным гематологическим ответом за исключением 1 пациента (П3). Восемь пациентов получали терапию ВВИГ 1 раз в 4 нед в дозе 0,5 г/кг. Один пациент (П9) получал иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, циклоспорин) в связи с присоединением аутоиммунных осложнений (идиопатический артрит, нарастание цитопении).

Троим пациентам (П3, П5, П9) проведена аллогенная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁻-деплецией трансплантата, в связи с отсутствием адекватного контроля над заболеванием (отсутствие стойкого гематологического ответа на Г-КСФ, нарастание цитопении, аутоиммунные осложнения). У П3 отмечено отторжение трансплантата на ранних сроках после первой и второй ТГСК, после проведения третьей ТГСК пациент погиб от инфекционных осложнений. У 2 пациентов (П9 и П5) через 7,5 и 1 год после ТГСК соответственно наблюдается полный донорский химеризм и адекватная иммунореконституция, симптомы основного заболевания не отмечены [26].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

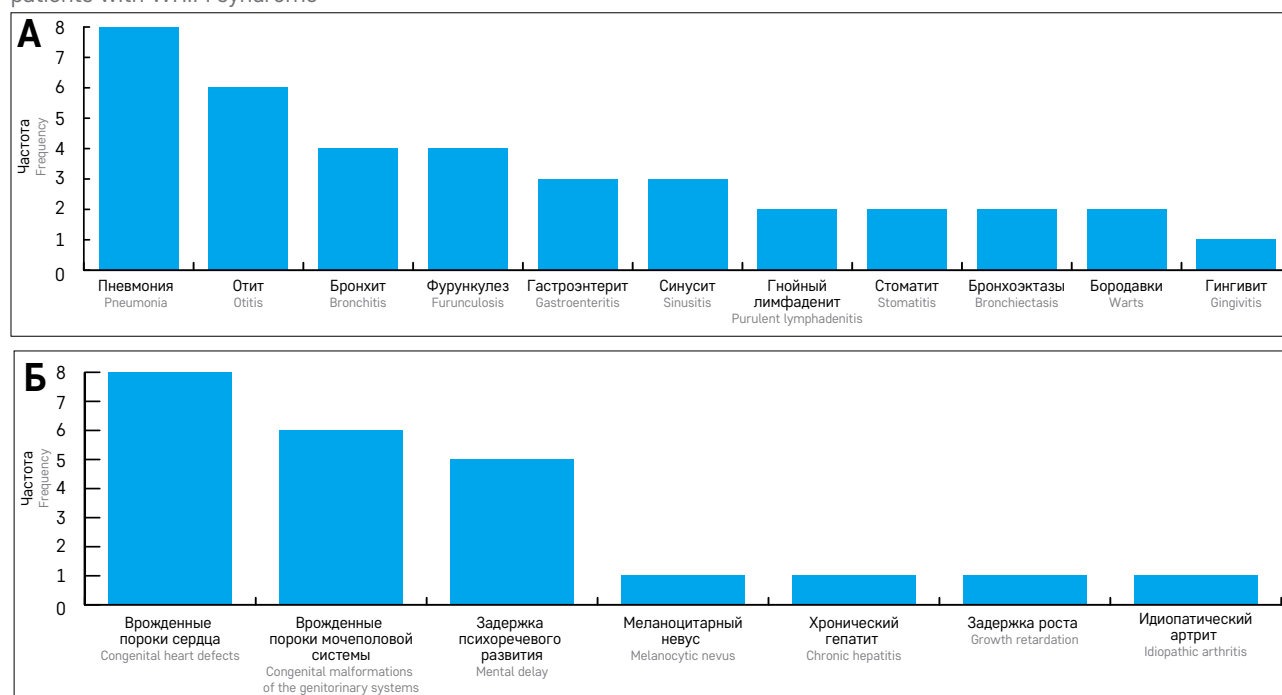
В данном исследовании впервые в России мы охарактеризовали группу пациентов с редким состоянием – WHIM-синдромом. Исследование показало значительную задержку в постановке диагноза, несмотря на то, что нейтропения отмечалась у пациентов с первых месяцев жизни.

Рисунок 1

Частота встречаемости инфекционных (А; $n = 10$) и неинфекционных (Б; $n = 10$) проявлений WHIM-синдрома в исследуемой группе пациентов

Figure 1

Frequency infectious (A; $n = 10$) and non-infectious (B; $n = 10$) manifestations of WHIM syndrome in the study group of patients with WHIM syndrome



Во многом это обусловлено тем, что у большей части пациентов в нашей группе даже на момент постановки диагноза отсутствовали все 4 признака классического WHIM-синдрома. Так, даже на момент проведения исследования треть пациентов не имели гипогаммаглобулинемии, и только у 2/10 больных отмечались бородавки. Многие пациенты в клинической картине имели рецидивирующие синопульмональные инфекции с развитием значимых осложнений, что могло бы насторожить врачей о наличии диагноза ПИД. Кроме того, менее изученным, но часто описываемым симптомом WHIM являются пороки сердца, которые присутствовали у большинства пациентов нашей группы. Также в нашей группе отмечена тромбоцитопения, генез развития которой неясен.

При морфологическом исследовании костного мозга у большей части пациентов отмечались характерные изменения, описанные при WHIM-синдроме, в частности наличие вакуолизации цитоплазмы нейтрофилов, пикнотически измененные ядра, длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами, гипогранулярность, гиперсегментация. Данные морфологические изменения могут способствовать более ранней верификации диагноза, однако важно, чтобы морфологи имели информацию и достаточную настороженность в отношении такого редкого заболевания, как WHIM-синдром. Тем не менее классические признаки WHIM-синдрома – гиперклеточность и обогащенность гранулоцитарного роста – встречались в нашем исследовании далеко не у всех пациентов.

Так как WHIM-синдром нередко классифицируется как вариант врожденной нейтропении, в качестве специфической терапии используются препараты Г-КСФ [27]. Интересно, что несмотря на то, что ранее у пациентов с WHIM описан хороший ответ на Г-КСФ, большинство больных в исследуемой группе требовали терапии в средних дозах, и у 1 пациента отмечался недостаточный ответ даже на высокие дозы Г-КСФ. Таким образом, по нашим данным, препараты Г-КСФ не являются оптимальной терапией нейтропении при WHIM-синдроме, что дает основание для поиска новых видов терапии при данном заболевании. Различные исследования ингибиторов CXCR4, в частности препарата моваксифор [28–30], показывают обнадеживающие результаты и, возможно, откроют новую страницу в лечении этих пациентов.

На сегодняшний день ТГСК является единственным куративным методом лечения пациентов в ПИД. ТГСК у нескольких пациентов с WHIM-синдромом, включая описанных в данном исследовании [24–26], демонстрирует обнадеживающие результаты и, безусловно, требует дальнейшего изучения на больших группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

WHIM-синдром является редким ПИД. Настороженность различных медицинских специалистов в отношении типичных признаков заболевания позволит улучшить раннюю диагностику данного заболевания.

Рисунок 2
Морфологические особенности клеток гранулоцитарного ростка у пациентов с WHIM-синдромом (× 1000)

Figure 2
Morphological features of a granulocytic lineage in patients with WHIM syndrome (× 1000)

Пациент (П) Patients	Гиперсегментация Hypersegmentation	Вакуолизация Vacuolization	Гипогранулярность Hypogranularity	Пикноз ядра The pyknosis of the nucleus	Длинные хроматиновые ножки Long chromatin jampers	Вакуолизация цитоплазмы эозинофилов Vacuolization of the cytoplasm in eosinophils
п1	---					
п2						
п3			---			
п5						
п6	---		---			
п7						
п8	---					
п9	---					
п10	---					

Исследование новых направлений терапии WHIM-синдрома требует коллаборации различных центров в целях определения оптимальной тактики ведения больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Beaussant Cohen S., Fenneteau O., Plouvier E., Rohrlrich P.-S., Daltroff G., Plantier I., et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 71.
- Hernandez P.A., Gorlin R.J., Lukens J.N., Taniuchi S., Bohinjec J., Francois F., et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34: 70–4.
- Heusinkveld L.E., Majumdar S., Gao J.-L., McDermott D.H., Murphy P.M. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol* 2019. DOI: 10.1007/s10875-019-00665-w
- Kawai T., Choi U., Whiting-Theobald N.L., Linton G.F., Brenner S., Sechler J.M.G., et al. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460–8.
- Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *Mol Histol* 2004 Mar; 35 (3): 233–45.
- Kawai T., Choi U., Whiting-Theobald N.L., Linton G.F., Brenner S., Sechler J.M.G., et al. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460–8.
- McDermott D.H., Murphy P.M. WHIM syndrome: immunopathogenesis, treatment and cure strategies. *Immunol Rev* 2019; 287: 91–102.
- Martin C., Burdon P.C.E., Bridger G., Gutierrez-Ramos J.C., Williams T.J., Rankin S.M. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity* 2003; 19: 583–93.
- Gorlin R.J., Gelb B., Diaz G.A., Lofness K.G., Pittelkow M.R., Fenyk J.R. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: Clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* 2000; 91: 368–76.
- McDermott D.H., Liu Q., Ulrick J., Kwatema N., Anaya-O'Brien S., Penzak S.R., et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011; 118: 4957–62. DOI: 10.1182/blood-2011-07-368084
- Majumdar S., Murphy P.M. Adaptive Immunodeficiency in WHIM Syndrome. *Int J Mol Sci* 2018; 20 (1). pii: E3. DOI: 10.3390/ijms20010003
- Krill C.E., Smith H.D., Mauer A.M. Chronic Idiopathic Granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1964; 270: 973–9.
- Zuelzer W.W. Myelokathexis – A New Form of Chronic Granulocytopenia. Report of A Case. *N Engl J Med* 1964; 270: 699–704.
- Heusinkveld L.E., Yim E., Yang A., Azani A.B., Liu Q., Gao J.-L., et al. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5: 813–25.
- Pastrana D.V., Peretti A., Welch N.L., Borgogna C., Olivero C., Badolato R., et al. Metagenomic discovery of 83 new human papillomavirus types in patients with immunodeficiency. *Imperiale MJ, editors. Clin Sci Epidemiol* 2018; 3: 1–14. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00645-18
- Imashuku S., Miyagawa A., Chiyonobu T., Ishida H., Yoshihara T., Teramura T., et al. Epstein-Barrvirus-associated T-lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome, followed by fatal intestinal B lymphoma in a young adult female with WHIM syndrome. *Ann Hematol* 2002; 81: 470–3.
- Yoshii Y., Kato T., Ono K., Takahashi E., Fujimoto N., Kobayashi S., et al. Primary cutaneous follicle center lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 529–30.
- Chae K.M., Ertle J.O., Tharp M.D. B-cell lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 124–8.
- Badolato R., Donadieu J.; The WHIM Research Group. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *Blood* 2017; 130: 2491–8.
- Moens L., Frans G., Bosch B., Bossuyt X., Verbinnen B., Poppe W., et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis in an adult with warts-hypogammaglobulinemia-immunodeficiency-myelokathexis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1485–9. e2.
- Kawahara Y., Oh Y., Kato T., Zaha K., Morimoto A. Transient marked increase of $\gamma\delta$ T cells in WHIM syndrome after successful HSCT. *J Clin Immunol* 2018; 38: 553–5.
- Kriván G., Erdős M., Kállay K., Benyó G., Tóth Á., Sinkó J., et al. Successful umbilical cord blood stem cell transplantation in a child with WHIM syndrome. *Eur J Haematol* 2010; 84: 274–5.
- Bhar S., Yassine K., Martinez C., Sasa G.S., Naik S., Jr D.M., et al. Allogeneic stem cell transplantation in a pediatric patient with Whim syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): S238.
- Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Yu., Shelikhova L., et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1955–62.
- Laberko A., Sultanova E., Gutovskaya E., Shipitsina I., Shelikhova L., Kurnikova E., et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134: 1755–63.
- Laberko A., Deordieva E., Krivan G., et al. Multicenter experience of hematopoietic stem cell transplantation in WHIM syndrome. (в печати).
- Деордиева Е.А., Шчербина А.Ю. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога. *Онкогематология* 2015; 10 (1): 46–52. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52
- Levy A., Mondini M., Deutsch E. Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): e25. DOI: 10.1056/NEJMc1901646
- McDermott D.H., Liu Q., Ulrick J., Kwatema N., Anaya-O'Brien S., Penzak S.R., et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011; 118 (18): 4957–62. DOI: 10.1182/blood-2011-07-368084
- Date D.C., Firkin F.C., Botyard A.A., Kelley M., Makaryan V., Gorelick K.J., et al. Results of a Phase 2 Trial of an Oral CXCR4 Antagonist Mavorixafor for Treatment of WHIM Syndrome. *Blood* 2020; blood.202007197. DOI: 10.1182/blood.202007197