

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2020
Принята к печати 02.02.2021

Контактная информация:
Швец Оксана Анатольевна,
канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shv1808@rambler.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-170-179

Редкий ОВИН-подобный фенотип при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме

О.А. Швец, Е.А. Деордиева, М.А. Курникова, Д.Е. Першин, А.М. Киева, А.В. Пшонкин, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина

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

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – первичный иммунодефицит, вызванный нарушением FAS-опосредованного апоптоза, обычно сопровождающийся гипергаммаглобулинемией. Тем не менее в данной когорте пациентов случаются исключения, затрудняющие своевременную диагностику, в частности, может наблюдаться симптоматика, напоминающая общую переменную иммунную недостаточность. В данной статье мы описываем редкий случай агаммаглобулинемии у пациентки с генетически подтвержденным аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, лимфопролиферация, агаммаглобулинемия, аутоиммунитет, цитопения, общая переменная иммунная недостаточность, FAS, дубль-негативные Т-лимфоциты, цианокобаламин (витамин B₁₂)

Швец О.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 170–179.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-170-179

Rare CVID-like phenotype of autoimmune lymphoproliferative syndrome

O.A. Shvets, E.A. Deordieva, M.A. Kurnikova, D.E. Pershin, A.M. Kiev, A.V. Pshonkin, N.S. Smetanina, A.Yu. Shcherbina

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

Autoimmune lymphoproliferative syndrome is a primary immunodeficiency caused by defective FAS-mediated apoptosis and usually accompanied by hypergammaglobulinemia. Yet some exceptions take place in the cohort of patients that complicated timely diagnosis, in particular, some symptoms may resemble common variable immune deficiency. In this article, we describe the patient with rare case of agammaglobulinemia and genetically confirmed autoimmune lymphoproliferative syndrome. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: autoimmune lymphoproliferative syndrome, lymphoproliferation, agammaglobulinemia, autoimmunity, cytopenia, common variable immune deficiency, FAS, double-negative T-lymphocytes, cyanocobalamin (vitamin B₁₂)

Shvets O.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 170–179.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-170-179

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.09.2020
Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Oksana A. Shvets,
Cand. Med. Sci., an allergist-immunologist
at 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: shv1808@rambler.ru

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся дисрегуляцией лимфоцитарного гомеостаза вследствие нарушения FAS-опосредованного апоптоза [1, 2]. Клинические проявления включают лимфаденопатию, спленомегалию, аутоиммунные цитопении и повышенный риск лимфоидной малигнизации [2]. Большинство пациентов имеют герминальную или соматическую мутацию гена FAS [3–6]. У небольшой популяции пациентов с АЛПС обнаруживаются мутации генов FASL или CASP10 [4, 6–8], а также CASP8, FADD [9]. Приблизительно треть пациентов с АЛПС не имеют известного генетического дефекта [4, 10].

В основе патогенеза АЛПС, как было сказано выше, лежит нарушение FAS-опосредованного апоптоза (рисунки 1). В нормальном состоянии Т-кле-

точная активация индуцирует экспрессию FAS-лиганда (FASL), который может связывать FAS-рецептор на той же или рядом расположенной клетке. Это событие приводит к олигомеризации FAS-рецептора и связыванию FAS-ассоциированного белка с доменом смерти (FADD). Далее происходит вовлечение каспаз 8 (CASP8) и 10 (CASP10) с формированием комплекса DISC (death-inducing signaling complex), передающего сигнал для терминальной активации каспаз, с последующим апоптозом. Этот процесс известен как активация, индуцирующая клеточную смерть [11]. Данная схема у здоровых индивидуумов позволяет предотвращать экспансию аутореактивных Т-клеток, приводящих к развитию аутоиммунных заболеваний [12]. У пациентов с АЛПС из-за нарушений в FAS-пути накапливаются аутореактивные Т-лимфоциты, становящиеся негативными по маркерам CD4

и CD8 и являющиеся терминально дифференцированными Т-клетками с высоким пролиферативным потенциалом, вследствие избыточной активации akt/mTOR-пути [13]. Интересна пенетрантность заболевания у родственников с одной и той же мутацией: например, пробанд имеет выраженную клиническую картину заболевания, а его родственники – только лабораторные признаки АЛПС (экспансию дубль-негативных Т-клеток (ДНТ) в периферии и/или наличие аутоантител) без основных проявлений, таких как лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания [14–16]. В ряде случаев объяснением данного феномена является наличие соматического неблагоприятного события во втором аллеле *FAS* [5].

Возраст дебюта заболевания значительно варьирует: от 0 месяцев до 18 лет, с медианой в раннем возрасте [6, 17], также описывают и более поздние манифестации, в период между 18 и 35 годами [17, 18]. Часто первыми проявлениями болезни на фоне общего благополучия становятся персистирующая лимфаденопатия и спленомегалия [6, 17, 18]. Самым распространенным клиническим проявлением является комбинация лимфопролиферативного синдрома с аутоиммунными цитопениями, которые могут затрагивать любую клеточную линию [16, 17]. Крайне редко заболевание начинается с изолированного аутоиммунного состояния или лимфомы [18]. В аутоиммунный процесс могут быть также вовлечены солидные органы: печень (аутоиммунный гепатит),

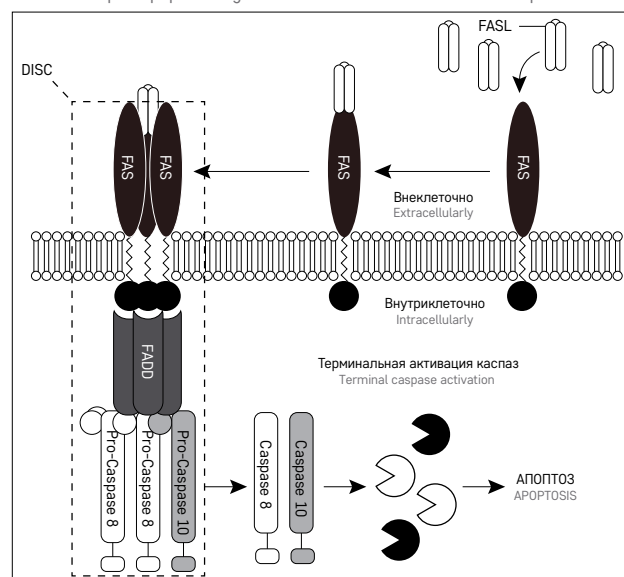
Рисунок 1

Упрощенная схема FAS-опосредованного апоптоза (цит. по [12] с модификацией)

FASL связывает FAS-рецепторы, взаимодействует с FADD и про-каспазы 8 и 10, которые вместе с FAS составляют сигнальный комплекс DISC. DISC передает проапоптотический сигнал через активацию терминальных каспаз

Figure 1
Simplified diagram of FAS-mediated apoptosis (quoted from [12] with modification)

The FAS ligand (FASL) binds the FAS, this recruits FAS-associated protein with death domain (FADD) and pro-caspases 8 and 10, which together with FAS constitute the death-inducing signaling complex (DISC). The DISC transmits a pro-apoptotic signal via the activation of terminal caspases



почки (гломерулонефрит), соединительная ткань (системная красная волчанка), глаза (увеит), щитовидная железа (тиреоидит), кожа (уртикарная сыпь), нервная система (синдром Гийена-Барре) [2, 17, 19].

При АЛПС описаны тяжелые инфекционные эпизоды: длительная лихорадка (более 6 мес) вследствие инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, с поражением центральной нервной системы на фоне гипогаммаглобулинемии [20], а также септические состояния, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*, у пациентов с АЛПС без гипогаммаглобулинемии, с летальным исходом в случаях наличия в анамнезе спленэктомии [17, 21]. Причем предполагается, что у носителей мутации гена *FAS* повышенная восприимчивость к *S. pneumonia* может быть единственным проявлением заболевания [21].

От АЛПС можно ожидать высокую подверженность к развитию инфекций в связи с наблюдаемым дефектом В-клеточной функции, проявляющейся в виде низкого содержания сывороточного иммуноглобулина М (IgM), низкой антительной продукцией IgM в ответ на вакцинацию неконъюгированной вакциной против *S. pneumoniae*, а также низким содержанием циркулирующих В-клеток памяти, включая В-клетки маргинальной зоны (MZB) [22]. Однако, исходя из опыта ведения пациентов нашего Центра, в клинической картине инфекции отходят на задний план: из 28 детей с АЛПС инфекционным эпизодам были подвержены только четверо, при этом все пациенты имели схожие лабораторные проявления относительно содержания иммуноглобулинов (ни у одного из описанных нами ранее не зафиксировано снижение иммуноглобулина G (IgG)) и В-лимфоцитов [16].

Помимо цитопений в общем анализе крови пациентов с АЛПС может наблюдаться эозинофилия разной степени выраженности [2, 16, 23, 24]. Y.-J. Kim и соавт. полагают, что пациенты с АЛПС и эозинофилией имеют более высокий риск смерти вследствие инфекционных осложнений [25].

К сожалению, нет одного лабораторного показателя, благодаря которому можно было бы во всех случаях с полной уверенностью диагностировать АЛПС. В 1999 г. исследователи Национального института здоровья США (NIH) представили первые критерии для диагностики АЛПС, которые были модифицированы в 2010 г. [4]. Также существуют диагностические критерии, разработанные Европейским обществом по иммунодефицитным состояниям (ESID) [26]. Эти документы сходятся в том, что основное требование для АЛПС – длительно существующая (более 6 мес) лимфопролиферация, а основное отличие между ними заключается в количестве патогномоничных для данного заболевания ДНТ с фенотипом TCR α / β ⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁺, обнаружи-

ваемых в периферической крови, необходимых для постановки диагноза. Значимым количеством ДНТ для АЛПС, согласно критериям ESID, считается 6% от CD3⁺-лимфоцитов, в то время как для критериев NIH достаточно 2,5%. Дополнительными диагностическими признаками для представленных критериев являются повышенные концентрации биомаркеров – витамина B₁₂, IL-10, sFASL и IL-18. В своей работе с АЛПС мы придерживаемся критериев ESID (таблица 1).

Большинство пациентов с АЛПС демонстрируют гипериммуноглобулинемию: поликлональное повышение IgG и иммуноглобулина А (IgA) [23, 27]. Для дефицита CASP8 ранее была описана гипогаммаглобулинемия [28]. Также в литературе имеются редкие сообщения, что ряд пациентов с неуточненным генетическим дефектом и с мутацией гена *FAS* (до 7,5%) [20, 29–31] имеют гипогаммаглобулинемию, которая также в сочетании с лимфопролиферацией может наблюдаться при общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН).

ОВИН – наиболее частый симптоматический ПИД с приблизительной частотой встречаемости от 1:50 000 до 1:25 000 [32, 33], это смешанная группа заболеваний, проявляющихся рецидивирующими и тяжелыми инфекционными эпизодами [32]. Диагностика может быть затруднена и отсрочена из-за большого разнообразия клинических фенотипов, которые в дополнение к инфекциям могут включать лимфопролиферативные, гранулематозные и/или аутоиммунные проявления [34]. В настоящее время диагноз

ОВИН основывается на диагностических критериях ESID [26] (таблица 1). Ключевым диагностическим событием является наличие низкого сывороточного IgG, а также потеря или выраженное снижение IgA и/или IgM наряду с плохим или отсутствующим специфическим антительным ответом на инфекции и вакцинацию, отсутствие изогемагглютининов [32, 33, 35]. Для постановки диагноза должны быть исключены другие причины гипогаммаглобулинемии.

Также на основании дополнений к диагностическим критериям ESID диагноз ОВИН устанавливается детям старше 4 лет без признаков глубокого Т-клеточного дефицита, хотя первые проявления заболевания могут дебютировать и раньше [36].

Патогенез ОВИН в большинстве случаев комбинированный, имеющий мультифакториальную природу, однако в последние десятилетия с развитием генетических исследований у 20% пациентов с фенотипом ОВИН описаны моногенные дефекты нарушения В-клеточной активации [36, 37], в частности, в классификации IUIS (International Union of Immunological Societies) 2019 г. представлен 21 ген [9]. Так, например, описаны мутации генов с аутосомно-рецессивным типом наследования: *TNFRSF13C*, *CD19*, *MSHA1*, *CR2*, *CD81* и *CD27* [38]. Мутации гена *TNFRSF13B* обнаруживаются у 8–10% пациентов с ОВИН чаще в гетерозиготном состоянии, предполагая либо доминантно-негативный эффект, либо гапло-недостаточность [39, 40]. Описаны аутосомно-доминантные мутации, например, генов *NFKB1* [41], *NFKB2* [42], *PIK3CD*, *PIK3R1* [43, 44] и др. Также представ-

Таблица 1

Критерии диагностики ESID для АЛПС и ОВИН (для пациентов без генетической верификации диагноза) [26]

Table 1

ESID diagnostic criteria for ALPS and CVID (only for patients with no genetic diagnosis) [26]

АЛПС ALPS	ОВИН CVID
Клинические признаки, включающие один из следующих симптомов Clinical signs, at least one of the following	
<ul style="list-style-type: none"> • Спленомегалия • Лимфаденопатия (> 3 групп, > 3 мес. без инфекции и злокачественного новообразования) • Аутоиммунная цитопения (≥ 2 линий) • Лимфома в анамнезе • Положительный семейный анамнез • Splenomegaly • Lymphadenopathy (> 3 nodes, > 3 months, non-infectious, non-malignant) • Autoimmune cytopenia (≥ 2 lineages) • History of lymphoma • Affected family member 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная восприимчивость к инфекциям • Аутоиммунные проявления • Гранулематозные заболевания • Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация • Члены семьи с дефицитом антител • Increased susceptibility to infection • Autoimmune manifestations • Granulomatous disease • Unexplained polyclonal lymphoproliferation • Affected family member with antibody deficiency
Лабораторные признаки Laboratory findings	
<p>Один из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCRα/β⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-клетки > 6% от CD3⁺ Т-клеток • Повышенные биологические маркеры (не менее двух): растворимый FASL (sFASL) > 200 пг/мл, общий витамин B₁₂ > 1500 нг/л, IL-10 > 20 пг/мл, нарушенный FAS – опосредованный апоптоз <p>At least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCRα/β⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁺ of TCRα/β⁺CD3⁺ T-cells > 6% • Elevated biomarkers (at least 2 of the following): sFASL > 200 pg/ml, vitamin B₁₂ > 1500 ng/l, IL-10 > 20 pg/ml, impaired FAS – mediated apoptosis 	<p>Значительное снижение IgG, IgA с/без снижения содержания IgM сыворотки (измерения проведены как минимум дважды, < 2SD от возрастной нормы).</p> <p>А также наличие одного из следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плохой антительный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов) • низкие переключенные В-клетки памяти (< 70% от возрастной нормы) <p>И исключены вторичные причины гипогаммаглобулинемии</p> <p>Marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice, < 2SD of the normal levels for their age)</p> <p>And at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poor antibody response to vaccines (and/or absent isohemagglutinins), i.e., absent of protective levels despite vaccination where defined • low switched memory B cells (< 70% of age-related) <p>And secondary causes of hypogammaglobulinemia have been excluded</p>

лены гены с X-сцепленным типом наследования: *ATP6AP1* и *SH3KBP1* [9].

Несколько исследований указывают на значение эпигенетических факторов в патогенезе ОВИН [45, 46]. Эпигенетические механизмы могут влиять на экспрессию генов без изменения последовательности герминальной ДНК и играют важную роль в нормальной программе развития иммунных клеток [45]. Механизмы, описанные к настоящему времени, включают метилирование ДНК, модуляцию хроматина, модификацию гистонов, экспрессию транскрипционных факторов и некодирующих РНК [47].

Клинически ОВИН проявляется как повышенная чувствительность к инфекциям со стороны верхних и нижних дыхательных путей, а также желудочно-кишечного тракта [48], однако от 30 до 50% пациентов дополнительно имеют неинфекционные состояния, включая легочные и гастроинтестинальные воспалительные заболевания, лимфоидную гиперплазию, гранулематозное воспаление, спленомегалию и разнообразные формы аутоиммунитета [49, 50]. Среди аутоиммунных проявлений наиболее часто встречаются цитопении [49, 51], но также могут развиваться и другие состояния иммунной дисрегуляции, включающие поражение легочной ткани в виде интерстициальной болезни легких [49, 52], желудочно-кишечного тракта (целиакоподобная энтеропатия, аутоиммунный гепатит) [49, 50], аутоиммунные ревматологические (артриты, васкулиты, миозиты, системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена) [53, 54], дерматологические (алопеция, псориаз, красный плоский лишай, витилиго) [49, 55, 56] проявления и эндокринопатии [42]. Для ОВИН описана повышенная частота развития лимфопролиферативных расстройств и злокачественных новообразований [57].

Предполагается, что аутоиммунные проявления при ОВИН связаны с рядом факторов. В качестве одной из причин исследователи называют нарушение Т-клеточной толерантности, в частности из-за дефицита Т-регуляторных клеток [58]. Другие авторы указывают на значимость отклонений в субпопуляции лимфоидных клеток [59], нарушений, возникающих в ходе переключения синтеза иммуноглобулинов, соматической гипермутации [60]. Также существует предположение о связи аутоиммунитета с повышенным содержанием BAFF, с повреждением Toll-подобных рецепторов [55], с хронической антигенной стимуляцией, происходящей из-за дисфункции мукозальных барьеров [61]. При моногенном ОВИН большое значение играют вовлеченные гены, отвечающие за развитие, активацию В-лимфоцитов, антигенную активацию сигнального пути, выживание и созревание до стадии плазматических клеток [61]. Примечательно, что, несмотря на низкое содержание

иммуноглобулинов сыворотки и плохой специфический ответ, у пациентов с ОВИН все же обнаруживаются аутоантитела [62].

Таким образом, при АЛПС и ОВИН может наблюдаться схожесть клинических проявлений в виде аутоиммунных осложнений и лимфопролиферации, но также при данных патологиях выражено страдает В-клеточное звено. Так, ОВИН характеризуется широким разнообразием нарушений В-клеточной функции, включая потерю переключенных В-клеток памяти (SMB) и плазматических клеток (PB), экспансию транзиторных В-клеток и/или CD21^{lo} В-лимфоцитов, нарушение формирования герминальных центров [63]. При АЛПС с мутациями гена *FAS* и без уточненного генетического дефекта сообщалось о процентном дефиците CD27⁺ В-клеток памяти [64], MZB, PB [30], что отражает нарушение созревания и дифференцировки В-лимфоцитов, возможно, вследствие нарушения апоптоза или перераспределения – инфильтрации данными клетками лимфоидных органов. До настоящего времени остается неясным: каким образом *FAS*-рецептор вовлечен в эти процессы и нет указаний на то, что какие-то определенные мутации приводят к развитию гипо-/агаммаглобулинемии при АЛПС. Так, например, у некоторых пациентов с *FAS*-АЛПС и гипогаммаглобулинемией имелись родственники с аналогичной мутацией, с нормальным или повышенным содержанием IgG [30].

В качестве дифференциальной диагностики АЛПС и ОВИН в большинстве случаев будет полезна упомянутая ранее оценка содержания ДНТ-лимфоцитов и витамина B₁₂ (цианокобаламина) [30, 65]. У пациентов с ОВИН в ряде случаев может наблюдаться повышение ДНТ-клеток. Согласно некоторым представленным литературным данным, ДНТ-лимфоциты у пациентов с ОВИН составили 1,3–4,2% от CD3⁺-лимфоцитов [30]. В то же время содержание витамина B₁₂ при ОВИН не превышало диагностического порога, необходимого для постановки диагноза АЛПС [30]. У наших пациентов, в частности, с мутациями в *PIK3R1*, *PIK3CD* и *NFKB2* и наличием лимфопролиферации также не было отмечено повышения витамина B₁₂, в то время как при АЛПС он коррелировал со степенью выраженности лимфопролиферативного синдрома [6, 16].

При наличии выраженной лимфаденопатии, учитывая высокие риски развития лимфом как при АЛПС [23], так и при ОВИН [57], необходимо проведение биопсии лимфатического узла. При АЛПС иммуногистохимическое исследование биоптата продемонстрирует типичную паракортикальную экспансию смесью ДНТ-клеток и поликлональных плазмочитов [6, 12].

Резюмируя, хотим подчеркнуть, что в большинстве случаев клиническая картина ОВИН и АЛПС

удовлетворяет разработанным диагностическим критериям, за исключением отдельно взятых случаев. Тем не менее правильная диагностика важна для выбора адекватной терапии.

Как было сказано выше, гипогаммаглобулинемия сопровождается ОВИН, и, соответственно, заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) является важным терапевтическим воздействием, которое сокращает частоту инфекционных эпизодов наряду с регулярной профилактической антибактериальной терапией [66]. Также считается, что вакцинация инактивированными препаратами в группе пациентов с ОВИН с наличием паттерна постгерминальных В-лимфоцитов эффективна для усиления гуморального и клеточного иммунитета [67]. Учитывая высокую частоту аутоиммунных осложнений, таким пациентам может потребоваться разнообразная иммуносупрессивная терапия. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется только в случае тяжелого течения ОВИН, связанного с клеточными иммунными дефектами и аутоиммунными проявлениями, резистентными к проводимой терапии [68].

При АЛПС более 50% пациентов нуждаются в иммуносупрессивном воздействии [12]. Наиболее важная цель терапии – достичь контроля над цитопениями и избежать спленэктомии [69]. До недавнего времени для стабилизации тяжелых цитопений использовали разнообразную иммуносупрессию: высокие дозы ВВИГ, глюкокортикостероиды [70], циклофосфамид, винкристин, ритуксимаб [23]. В качестве эффективной базисной иммуносупрессивной терапии аутоиммунных цитопений в литературе был описан микофенолата мофетил [17, 23]. Однако наиболее полного контроля над заболеванием удалось достичь после начала использования с 2009 г. mTOR-ингибитора (mammalian target of rapamycin, или мишень для рапамицина у млекопитающих) – сиролимуса [71], который в настоящее время показал свою долгосрочную безопасность и эффективность в контроле основных проявлений заболевания с хорошей переносимостью лечения [10, 72].

Любая иммуносупрессивная терапия при АЛПС по показаниям может быть дополнена введением ВВИГ, а также рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [12]. Спленэктомию при АЛПС по возможности необходимо избегать, поскольку это значительно ухудшает прогноз таких пациентов [23]. В случае неизбежности данной терапевтической опции, например, при развитии гиперспленизма, резистентного к проводимой терапии, пациент будет нуждаться в долгосрочной антибактериальной профилактике и проведении вакцинации против гриппа и инкапсулированных микроорганизмов (*S. pneumonia*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*

тип В) [12, 73, 74]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при АЛПС так же, как и при ОВИН, рассматривается только в случае рефрактерного течения заболевания, развития лимфом [75, 76].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Девочка, 11,5 года, был установлен диагноз ПИД-АЛПС на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) путем проведения молекулярного генетического анализа (NGS-панель «Гемолитические анемии») в связи с наличием длительно существующего лимфопролиферативного синдрома и трехростковой цитопении разной степени выраженности. Пациентка удовлетворяла диагностическим критериям ESID для АЛПС, однако имела нетипичную для данного заболевания агаммаглобулинемию. В связи с этим поступила в стационар кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения дообследования и инициации терапии.

Из анамнеза известно, что ребенок от физиологической беременности, срочных родов, с нормальными массо-ростовыми показателями. Росла и развивалась по возрасту. В возрасте 1,5 года выявлено увеличение селезенки относительно возрастных норм по данным ультразвукового исследования, с возрастом выраженность спленомегалии нарастала, к 11,5 годам селезенка достигала малого таза. С возраста 3,5 года по данным медицинской документации описывалось увеличение печени, максимально +3–4 см по средней ключичной линии, пальпаторно. Через год отмечались ретикулоцитоз (108‰) с нормальным содержанием гемоглобина, легкая тромбоцитопения $114 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения $3,2 \times 10^9/\text{л}$. В течение дальнейшей жизни у ребенка наблюдалась непостоянная легкая анемия (минимально 99 г/л) с ретикулоцитозом (максимально 128‰), тромбоцитопения (минимально $76 \times 10^9/\text{л}$), сохранялась умеренная лейкопения. В ходе обследования пациентке были исключены болезни обмена веществ: Гоше, Фабри, Помпе. В 10 лет девочке выполнено молекулярно-генетическое исследование – NGS-панель «Гемолитические анемии» (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), результатом которого явилось выявление ранее не описанного варианта гена *FAS* в экзоне 9 в гетерозиготном состоянии: с.758G>T (p.Gly253Val). Данный вариант отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в научной литературе как патогенный, однако в этом

же кодоне и в этой же позиции описана другая гетерозиготная замена – с.758G>A, р.Gly253Asp (aka p.G237D) как патогенная при лимфопролиферативном синдроме с аутоиммунными проявлениями [29]. Согласно компьютерным программам предсказания патогенности (PolyPhen2_HDIV, PolyPhen2_HVAR, SIFT, PROVEAN, UMD Predictor), вариант является вероятно патогенным. По совокупности данных замена была классифицирована как вероятно патогенная.

Пациентке проведено иммунологическое дообследование по месту жительства, в ходе которого обнаружено характерное для АЛПС повышение ДНТ-клеток до 12%, но с нетипичной агаммаглобулинемией: IgG 0,9 г/л, IgM 0,1 г/л, IgA 0,2 г/л. В анамнезе у девочки зафиксировано несколько тяжелых инфекционных эпизодов: две очаговые пневмонии в возрасте 1 года и 3 лет, острая кишечная инфекция в 1,5 года, в остальном болела редко, без осложнений. Семейный анамнез не был отягощен по иммуногематологической патологии.

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 11,5 года: при осмотре отмечаются умеренное увеличение периферических лимфатических узлов (подмышечные, паховые до 1,5 см), выраженная спленомегалия – селезенка +13 см по среднеключичной линии, гепатомегалия – печень +7,5 см по среднеключичной линии. По данным компьютерной томографии (КТ) зафиксированы участки деформации легочного интерстиция, вероятно, линейный пневмофиброз (рисунок 2), гепатоспленомегалия (рисунок 3). По данным лабораторных обследований выявлено: ретикулоцитоз (59%) на фоне нормального содержания гемоглобина (124 г/л) с отрицательной прямой пробой Кумбса, тромбоцитопения ($74 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($2,8 \times 10^9/\text{л}$), агаммаглобулинемия (IgG 0,4 г/л, IgA < 0,3 г/л, IgM < 0,18 г/л), повышение ДНТ (11%) и содержания витамина B₁₂ (цианокобаламина, 11755 нг/л) (таблица 2). Наблюдались отклонения в иммунофенотипировании лимфоцитов пациентки: 1) умеренное абсолютное снижение Т-хелперов (CD4⁺ $0,4 \times 10^6/\text{мл}$), которые были представлены преимущественно наивными клетками (71%), а относительное содержание субпопуляции терминально дифференцированных (TEMRA – 2,8%) и эффекторных (EM – 6,8%) клеток памяти были снижены; 2) незначительное абсолютное снижение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺ $0,5 \times 10^6/\text{мл}$) с относительным повышением содержания TEMRA (40%), но со снижением клеток памяти (0,5%) и EM (9,6%); 3) снижение В-лимфоцитов ($0,1 \times 10^6/\text{мл}$) с процентным преобладанием наивных (91,8%), с дефицитом переключенных (1,2%) и плазматических (0,8%) клеток (таблица 2).

Ребенку инициирована патогенетическая терапия сиролимусом в дозе 2 мг/м²/сут с целевой концентрацией препарата в крови, а также регулярная заместительная терапия ВВИГ (первое введение в режиме насыщения, далее в дозе 0,5 г/кг ежемесячно), с хорошей переносимостью лечения.

Пациентке был проведен дополнительный молекулярно-генетический анализ с использованием таргетной NGS-панели «Иммунологическая». Других значимых генетических вариантов, кроме вышеописанной замены гена *FAS*, объясняющих наличие агаммаглобулинемии, не выявлено. Наличие изменения гена *FAS* было подтверждено у пробанда методом

Рисунок 2

КТ грудной клетки: участок пневмофиброза (красная стрелка), отсутствие инфильтративных изменений

Figure 2

CT of the chest: the area of pulmonary fibrosis (the red arrow), no infiltrative changes

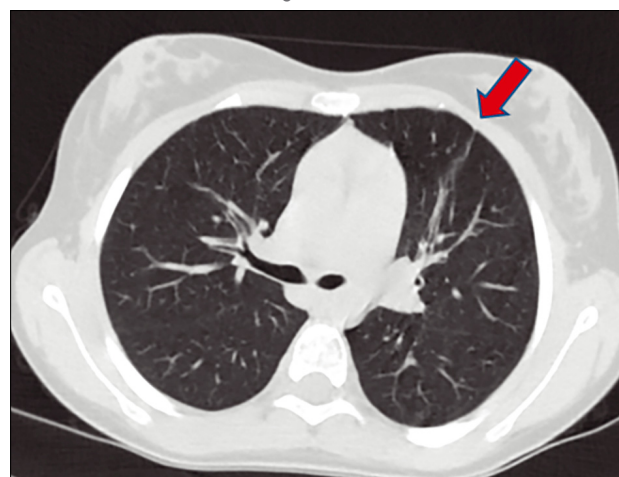
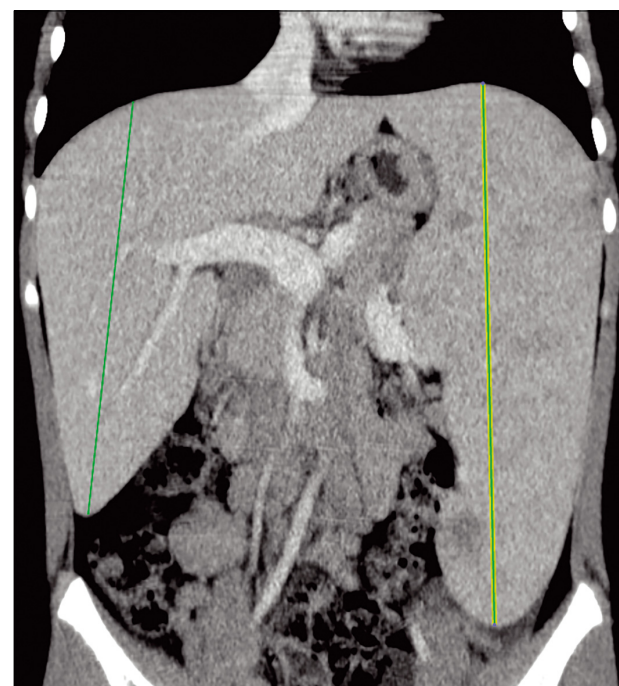


Рисунок 3

КТ брюшной полости: гепатоспленомегалия

Figure 3

CT of the abdomen: hepatosplenomegaly



секвенирования по Сэнгеру, данная мутация возникла *de novo* (не была выявлена у родителей и сибса).

При повторной госпитализации через 6 мес наблюдалось выраженное сокращение лимфопролиферации – пальпаторно селезенка +5 см, печень по краю реберной дуги, тенденция к стабилизации гематологических показателей, сокращение биологических маркеров АЛПС (ДНТ – 3,5%, цианокобаламин – 3122 нг/л), без восстановления гуморального звена, со сниженными В-клетками

($0,1 \times 10^6/\text{мл}$). Наблюдались изменения со стороны субпопуляций Т-лимфоцитов в виде нормализации относительного содержания эффекторных Т-клеток памяти среди CD4^+ и CD8^+ , а также относительных показателей TEMRA и клеток памяти среди CD8^+ (таблица 2).

В перспективе планируется выполнить дообследование: проведение полноэкзомного секвенирования и хромосомного микроматричного анализа в целях поиска возможных дополнительных генетических

Таблица 2
Основные лабораторные показатели

Table 2
Main laboratory findings

Лабораторный показатель Laboratory parameter	До терапии Initial	На терапии On therapy	Норма Normal range
Группа крови A(II)Rh(-). Изогеммагглютинины системы ABO присутствуют Blood group A(II)Rh(-). Isohemagglutinins of the ABO system are present			
Показатели общего анализа крови (выборочно) и витамин B ₁₂ Complete blood count (selectively) and vitamin B ₁₂			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{l}$	2,8	3,9	6,1–9,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Granulocytes, $\times 10^9/\text{l}$	1	1,4	1,5–8,5
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	1,3	1,5	1,5–7
Гемоглобин, г/л Hb, g/l	124	142	115–138
Ретикулоциты, ‰ Rt, ‰	59	22	2–12
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{l}$	74	133	204–356
Цианокобаламин (общий витамин B ₁₂), нг/л Vitamin B ₁₂ , ng/l	11755	3122	196–1020
Иммуноглобулины сыворотки Serum immunoglobulins			
IgA, г/л IgA, g/l	< 0,3	< 0,3	0,9–2,9
IgM, г/л IgM, g/l	< 0,18	0,205	0,6–2
IgG, г/л IgG, g/l	0,4	6,42	8,4–16,6
Иммуноглобулины E, ед/мл Immunoglobulin E, U/ml	< 2,3	18,3	0–100
Иммунофенотипирование лимфоцитов (выборочно) Immune cells assay (selectively)			
ДНТ, % TCRabCD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ , %	11	3,5	< 2,5
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Тh-клетки), $\times 10^6/\text{мл}$ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Th cells), $\times 10^6/\text{ml}$	0,4	0,5	0,7–1,1
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (Т-наивные), % от CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (T-naive cells), % from CD4 ⁺	71	62	25–63
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (эффекторные клетки памяти), % от CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (effector memory cells), % from CD4 ⁺	6,8	13,7	12–30
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (TEMRA), % от CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (TEMRA), % from CD4 ⁺	2,8	1,7	4–24
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Т-супрессоры), $\times 10^6/\text{мл}$ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (T cells), $\times 10^6/\text{ml}$	0,5	0,4	0,6–0,9
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (Т-клетки памяти), % от CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (T-memory cells), % from CD8 ⁺	0,5	2,5	2–15
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (эффекторные клетки памяти), % от CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (Effector memory cells), % from CD8 ⁺	9,6	22,6	24–58
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (TEMRA), % от CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (TEMRA), % from CD8 ⁺	40	14,9	7–26
CD19 (В-лимфоциты), $\times 10^6/\text{мл}$ CD19 (B-cells), $\times 10^6/\text{ml}$	0,1	0,1	0,3–0,5
В-лимфоциты наивные (IgD ⁺ CD27 ⁻), % B cells naive (IgD ⁺ CD27 ⁻), %	91,8	79,3	64–84
Плазматические В-лимфоциты (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺⁺) % от CD19 ⁺ Plasma B cells (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺⁺) % from CD19 ⁺	0,8	0	2–11
В-лимфоциты памяти переключенные (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), % B cells memory switched (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), %	1,2	2,2	6–16

дефектов, учитывая редкость агаммаглобулинемии при АЛПС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Kurnikova M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>

Pshonkin A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Smetanina N.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

В статье продемонстрирован редкий случай генетически верифицированного АЛПС с агаммаглобулинемией у пациентки, полностью удовлетворяющей диагностическим критериям для данной патологии. Анализ фенотипа В-лимфоцитов показал преобладание наивных клеток с редуцированным содер-

жением переключенных В-лимфоцитов памяти, отсутствием плазматических клеток, без значимого Т-клеточного дефицита, что в совокупности с агаммаглобулинемией напоминает ОВИН-фенотип. Агаммаглобулинемия не является критерием исключения у пациентов с АЛПС, и в литературе встречаются редкие описания подобных клинических феноменов, тем не менее нельзя исключить дополнительный генетический дефект, способствующий развитию подобной симптоматики. Такие пациенты будут нуждаться в добавочной терапевтической опции помимо патогенетического лечения сиролимузом, а именно в проведении заместительной терапии ВВИГ, поскольку сиролимус не нивелирует В-клеточный дефицит, но может способствовать нормализации Т-клеточного репертуара.

Таким образом, у пациентов с доброкачественной длительно существующей лимфопрлиферацией необходимо выполнять скрининговые исследования для исключения АЛПС (анализ ДНТ-клеток, цианкобаламина сыворотки крови), а также оценивать показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в целях определения необходимых терапевтических опций до генетического подтверждения диагноза, которое должно быть выполнено в обязательном порядке у пациентов с ПИД, учитывая выраженную вариабельность клинических проявлений при одном и том же генетическом дефекте.

Литература

- Teachey D.T., Seif A.E., Grupp S.A. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 2010; 148 (2): 205–16.
- Sneller M.C., Wang J., Dale J.K., Strober W., Middleton L.A., Choi Y., et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89 (4): 1341–8.
- Dowdell K.C., Niemela J.E., Price S., Davis J., Hornung R.L., Oliveira J.B., et al. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2010; 115 (25): 5164–9.
- Oliveira J.B., Bleesing J.J., Dianzani U., Fleisher T.A., Jaffe E.S., Lenardo M.J., et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116 (14): e35–40.
- Holzelova E., Vonarbourg C., Stolzenberg M.C., Arkwright P.D., Selz F., Prieur A.M., et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic FAS mutations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1409–18.
- Швец О.А., Дерипапа Е.В., Захарова В.В., Абрамов Д.С., Деордиева Е.А., Викторова Е.А. и др. Клинико-лабораторные особенности пациентов с аутоиммунным лимфопрлиферативным синдромом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 27–34.
- Del-Rey M., Ruiz-Contreras J., Bosque A., Calleja S., Gomez-Rial J., Roldan E., et al. A homozygous FAS ligand gene mutation in a patient causes a new type of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2006; 108: 1306.
- Wang J., Zheng L., Lobito A., Chan F.K.-M., Dale J., Sneller M., et al. Inherited human caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell* 1999; 98: 47.
- 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 Experts. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24–64.
- Швец О.А., Дерипапа Е.В., Абрамова И.Н., Викторова Е.А., Родина Ю.А., Деордиева Е.А. и др. Эффективность сиролимуза в терапии аутоиммунного лимфопрлиферативного синдрома. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17 (1): 46–53.
- Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T-cells. *Immunol Rev* 2003; 193: 70–81.
- Matson D.R., Yang D.T. Autoimmune Lymphoproliferative syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144 (2): 245–51.
- Volkl S., Rensing-Ehl A., Allgauer A., Schreiner E., Lorenz M.R., Rohr J., et al. Hyperactive mTOR pathway promotes

- lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2016; 128 (2): 227–38.
14. Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E., Dale J.K., Middleton L.A., Lin A.Y., et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81 (6): 935–46.
 15. Fleisher T.A., Oliveira J.B. Monogenic defects in lymphocyte apoptosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12 (6): 609–15.
 16. Швец О.А. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром у детей: стратегия диагностики и лечения на основе клинико-генетической характеристики. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. http://www.fnkc.ru/diss-sovet/dissday/shvets_o/diss.pdf
 17. Neven B., Magerus-Chatinet A., Florkin B., Gobert D., Lambotte O., De Somer L., et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011; 118: 4798–807.
 18. Hauck F., Magerus-Chatinet A., Vicca S., Rensing-Ehl A., Roesen-Wolff A., Roesler J., et al. Somatic loss of heterozygosity, but not haploinsufficiency alone, leads to full-blown autoimmune lymphoproliferative syndrome in 1 of 12 family members with FAS start codon mutation. *Clin. Immunol* 2013; 147 (1): 61–8.
 19. Kanegane H., Vilela M.M., Wang Y., Futatani T., Matsukura H., Miyawaki T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting with glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (5): 454–6.
 20. Mu K., Zhang J., Gu Y., Li H., Wang H. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with *Cryptococcus* infection. *J Clin Immunol* 2019; 39 (7): 77–9.
 21. Oksenhendler E., Spaan A.N., Neven B., Stolzenberg M.-C., Fusaro M., Casanova J.-L. Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Clin Immunol* 2020; 40 (3): 543–6.
 22. Neven B., Bruneau J., Stolzenberg M.-C., Meyts I., Magerus-Chatinet A., Moens L., et al. Defective anti-polysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients. *Blood* 2014; 124 (10): 1597–609.
 23. Price S., Shaw P.A., Seitz A., Joshi G., Davis J., Niemela J.E., et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123 (13): 1989–99.
 24. Aspinall A., Pinto A., Auer I.A., Bridges P., Luidier J., Dimnik L., et al. Identification of new Fas mutations in a patient with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and eosinophilia. *Blood Cells Mol Dis* 1999; 25 (3–4): 227–38.
 25. Kim Y.-J., Dale J.K., Noel P., Brown M.R., Nutman T.B., Straus S.E., et al. Eosinophilia is associated with a higher mortality rate among patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Hematol* 2007; 82 (7): 615–24.
 26. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: http://esid.org/Working_Parties/Registry/Diagnosis_criteria.
 27. Bleesing J.J., Brown M.R., Straus S.E., Dale J.K., Seigel R.M., Johnson M., et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2001; 98 (8): 2466–73.
 28. Chun H.J., Zheng L., Ahmad M., Wang J., Speirs C.K., Seigel R.M., et al. Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature* 2002; 419 (6905): 395–9.
 29. Rieux-Laucat F., Blachère S., Danielan S., De Villartay J.P., Oleastro M., Solary E., et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: A possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood* 1999; 94 (8): 2575–82.
 30. Rensing-Ehl A., Warnatz K., Fuchs S., Schlesier M., Salzer U., Draeger R., et al. Clinical and immunological overlap between autoimmune lymphoproliferative syndrome and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2010; 137 (3): 357–65.
 31. Narra M.B., Abdou N.I. Autoimmune lymphoproliferative syndrome in a patient with common variable immunodeficiency: dichotomy of apoptosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 (6): 585–8.
 32. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., de la Moren M.T., et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 38–59.
 33. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L., Chatila T., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38: 96–128.
 34. Berglund L.J., Wong S.W.J., Fulcher D.A. B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features. *Pathology* 2008; 40 (3): 288–94.
 35. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (6): 1763–70.
 36. Bogaert D.J., Dullaers M., Lambrecht B.N., Vermaelen K.Y., De Baere E., Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet* 2016; 53: 575–90.
 37. de Valles-Ibanez G., Esteve-Sole A., Piquer M., González-Navarro E.A., Hernandez-Rodriguez J., Laayouni H., et al. Evaluating the genetics of common variable immunodeficiency: monogenetic model and beyond. *Front Immunol* 2018; 9: 636.
 38. van Montfrans J.M., Hoepelman A.I., Otto S., van Gijn M., van de Corput L., de Weger R.A., et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 787–93.
 39. Castigli E., Wilson S.A., Garibyan L., Rachid R., Bonilla F., Schneider L., Geha R.S. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37: e829–34.
 40. Salzer U., Chapel H.M., Webster A.D., Pan-Hammarström Q., Schmitt-Graeff A., Schlesier M., et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37: 820–8.
 41. Tuijnburg P., Lango Allen H., Burns S.O., Greene D., Jansen M.H., Staples E., et al. Loss-of-function nuclear factor kappaB subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (4): 1285–96.
 42. Chen K., Coonrod E.M., Kumanovics A., Franks Z.F., Durtschi J.D., Margraf R.L., et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kappaB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 812–24.
 43. Angulo I., Vadas O., Garçon F., Banham-Hall E., Plagnol V., Leahy T.R., et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013; 342: 866–71.
 44. Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F., Niemela J.E., Deenick E.K., Palendira U., et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014; 15: 88–97.
 45. Rae W. Indications to Epigenetic Dysfunction in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp* 2017; 65: 101–10.
 46. Rodriguez-Cortez V.C., Del Pino-Molina L., Rodriguez-Ubrea J., Ciudad L., Gomez-Cabrero D., Company C., et al. Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naive-to-memory B-cell transition. *Nature communications* 2015; 6: 7335.

47. Heo J.B., Lee Y.S., Sung S. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs in plants. *Chromosome Res* 2013; 21 (6–7): 685–93.
48. Patuzzo G., Barbieri A., Tinazzi E., Veneri D., Argentino G., Moretta F., et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016; 15: 877–82.
49. Chapel H., Lucas M., Lee M., Björkander J., Webster D., Grimbacher B., et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112: 277–86.
50. Gathmann B., Mahlaoui N., Ceredih, Gérard L., Oksenhendler E., Warnatz K., et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116–26.
51. Wehr C., Kivioja T., Schmitt C., Ferry B., Witte T., Eren E., et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111: 77–85.
52. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119: 1650–7.
53. Abolhassani H., Amirhashani D., Parvaneh N., Mohammadinejad P., Gharib B., Shahinpour S., et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 323–9.
54. Ramirez-Vargas N., Arabin-Oropeza S.E., Mojica-Martinez D., Yamazaki-Nakashimada M.A., de la Luz García-Cruz M., Terán-Juárez L.M., et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42: 235–40.
55. Xiao X., Miao Q., Chang C., Gershwin M.E., Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity: an inconvenient truth. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 858–64.
56. Megna M., Pecoraro A., Balato N., Villani A., Crescenzi L., Balato A., Spadaro G. Psoriasis in a cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Br J Dermatol* 2019; 180: 935–6.
57. Kiaee F., Azizi G., Rafiemanesh H., Zainaldain H., Sadaat Rizvi F., et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15 (10): 1105–13.
58. Carter C.R., Aravind G., Smalle N.L., Cole J.Y., Savic S., Wood P.M. CVID patients with autoimmunity have elevated T cell expression of granzyme B and HLA-DR and reduced levels of Treg cells. *J Clin Pathol* 2013; 66: 146–50.
59. Warnatz K., Voll R.E. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012; 3: 210.
60. Farrokhi A.S., Aghamohammadi A., Pourhamdi S., Mohammadinejad P., Abolhassani H., Moazzeni S.M. Evaluation of class switch recombination in B lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol Methods* 2013; 394: 94–9.
61. Agarwal S., Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 454–60.
62. Baldovino S., Montin D., Martino S., Sciascia S., Menegatti E., Roccatello D. Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (8): 796–801.
63. Richardson C.T., Slack M.A., Dhillon G., Marcus C.Z., Barnard J., Palanichamy A., et al. Failure of B Cell Tolerance in CVID. *Front Immunol* 2019; 10: 2881.
64. Caminha I., Fleisher T.A., Hornung R.L., Dale J.K., Niemela J.E., Price S., et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 946–9.
65. Roberts C.A., Ayers L., Bateman E.A.L., Sadler R., Magerus-Chatinet A., Rieux-Laucat F., et al. Investigation of common variable immunodeficiency patients and healthy individuals using autoimmune lymphoproliferative syndrome biomarkers. *Hum Immunol* 2013; 74 (12): 1531–5.
66. Salehzadeh M., Aghamohammadi A., Rezaei N. Evaluation of immunoglobulin levels and infection rate in patients with common variable immunodeficiency after immunoglobulin replacement therapy. *Microbiol Immunol Infect* 2010; 43 (1): 11–7.
67. Gardulf A., Abolhassani H., Gustafson R., Eriksson L.E., Hammarstrom L. Predictive markers for humoral influenza vaccine response in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (6): 1922–31.
68. Wehr C., Gennery A.R., Lindemans C., Schulz A., Hoenig M., Marks R., et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 988–97.
69. Rao V.K., Oliveira J.B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118 (22): 5741–51.
70. Bleesing J.J., Straus S.E., Fleisher T.A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (6): 1291–310.
71. Teachey D.T., Greiner R., Seif A., Attiyeh E., Bleesing G., Choi J., et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2009; 145 (1): 101–6.
72. Klemann C., Esquivel M., Magerus-Chatinet A., Lorenz M.R., Fuchs I., Neveux N., et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica* 2017; 102 (2): e52–6.
73. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., Davies E.G., Avery R., Tomblyn M., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3): 309–18.
74. Hammerquist R.J., Messerschmidt K.A., Pottebaum A.A., Hellwig T.R. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (9): e220–8.
75. Sleight B.J., Prasad V.C., DeLaat C., Steele P., Ballard E., Arcenci R.J., et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (4): 375–80.
76. Benkerrou M., Le Deist F., de Villartay J.P., Caillat-Zucman S., Rieux-Laucat F., Jabado N., et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 1997; 27 (8): 2043–7.