

ПРОЯВИ ПЕРВИННОГО КОМБІНОВАНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ У ПЕРІОДІ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ

¹Кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Національна спеціалізована дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Резюме. Первинні імунodefіцити (ПІД) — важкі вроджені генетично детерміновані захворювання імунної системи. Діти з ПІД на момент народження, як правило, не мають клінічних ознак імунodefіциту. Однак існують окремі нозології, які за фенотипом можна запідозрити вже в періоді новонародженості. В даній статті наведено власні спостереження рідкісного первинного комбінованого імунodefіциту (синдрому Омена) у новонародженій дівчинки. Особливостями випадку стали рання манифестація з проявів аутоімунітету. Поєднання синдрому Омена із хворобою «трансплантат проти хазяїна» внаслідок численних трансфузій плазми значно погіршило стан і прогноз пацієнтки.

Ключові слова: первинний імунodefіцит, комбінований імунodefіцит, синдром Омена, новонароджені, трансплантація.

Вступ

Первинні імунodefіцити — важкі вроджені генетично детерміновані захворювання, що призводять до порушення функції імунного захисту. Сучасна медицина надає можливості для терапії хворих навіть з найважчими дефектами імунної системи. Ефективність терапевтичних заходів тим успішніша, чим раніше розпочато лікування. Особливо актуальним питанням ранньої діагностики є щодо комбінованих імунodefіцитів. Трансплантація стовбурових клітин, яка є радикальним методом лікування при цих захворюваннях, проведена у перші три місяці життя, досягає успіху в 97% випадків, ефективність цієї процедури прогресивно зменшується зі збільшенням віку дитини. Без трансплантації стовбурових клітин смертність даної категорії хворих сягає 100% у віці до двох років, а ефект від лікування безпосередньо залежить від своєчасності діагностики.

Діти з первинними імунodefіцитами на момент народження, як правило, не мають клінічних ознак імунodefіциту, оскільки дитина народжується зі стерильного середовища і деякий час знаходиться в певній ізоляції, захищена материнськими антитілами. Неонатальний період також не відрізняється від такого у інших новонароджених. Початок клінічних проявів, які дають підстави запідозрити імунodefіцит, спостерігається, як правило, з 3–4-місячного віку і характеризується швидким прогресуючим інфекційним синдромом (нерідко перший інфекційний епізод стає фатальним). Однак існують окремі первинні імунodefіцити, які за фенотипом можна запідозрити вже у періоді новонародженості.

Мета дослідження: проаналізувати особливості діагностики первинного імунodefіциту у періоді новонародженості і продемонструвати ознаки, що дають підстави для встановлення діагнозу, а також особливості лікування в періоді новонародженості.

Матеріал і методи дослідження

Наводимо випадок рідкісного первинного комбінованого імунodefіциту (синдрому Омена) у новонародженій дівчинки, що проявився від самого народження. Діагноз було запідозрено на основі наявності фенотипових клініч-

них проявів та імунологічного обстеження, а згодом підтверджено за допомогою виявлення мутацій гена RAG1 у дитини та у її батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Новонароджена дівчинка поступила у відділення патології новонароджених на другий день життя у зв'язку з масивною десквамацією шкіри на тлі поширеної гіперемії. Дитина народилася від другої доношеної вагітності (перша вагітність — медичний аборт за бажанням), що перебігала із багатоводдям з 31 тижня гестації, перших фізіологічних пологів в строк. Маса при народженні 2700 г. Батьки здорові, вік обох батьків 25 років. Спадковий анамнез не обтяжений з приводу близької спорідненості шлюбу та випадків ранньої дитячої смертності.

Дівчинка народилася з яскраво гіперемованою шкірою, на шкірі обличчя і передньої поверхні грудної клітки — десквамація епітелію, що протягом доби поширилась на кінцівки. У загальному аналізі крові з перших днів життя відмічалися лейкоцитоз ($16\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$), еозинофілія (16%). Клінічні прояви були розцінені як стафілококовий бульозний епідермоліз, з метою лікування якого дитина отримувала антибактеріальну терапію (амоксцилін) протягом семи днів, антистафілококовий імуноглобулін, на фоні чого відмічалось короткочасне покращення стану шкіри. На 11-й день життя з'явилися нові ділянки десквамації епітелію на фоні яскравої генералізованої гіперемії шкіри, приєднались рідкі випорожнення, у лівій підщелепній ділянці — збільшений лімфовузол до 2 см у діаметрі, через два дні — в лівій пахвинній ділянці до 1,5–2 см у діаметрі.

Незважаючи на використання антибіотиків широкого спектра дії, повторних трансфузій плазми, стан дитини не покращувався: ураження шкіри зберігалися, наросли гіпопротеїнемія ($35\text{--}40$ г/л) та лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9/\text{л} \rightarrow 31,6 \times 10^9/\text{л}$) з еозинофілією (17–38%), приєднався гепатит. При обстеженні дитини маркери вірусних гепатитів В і С, антитіла до ВІЛ не виявлені. Бактеріологічні дослідження крові ті інших біологічних рідин — негативні.

Незвичайна клініка, відсутність відповіді на традиційне лікування та відсутність тимусу на УЗД вимагали кон-

сультаті імунолога. На основі наведених клінічних проявів (еритродермія, десквамація, лімфаденопатія, діарея, лейкоцитоз, гіпереозинофілія) був запідозрений первинний імунодефіцит, а саме синдром Омена.

Синдром Омена — клінічний феномен, який може виникати внаслідок різних генетичних мутацій. Клінічні прояви синдрому Омена зумовлені парадоксальним поєднанням важкого комбінованого імунодефіциту та аутоімунітету. Імунологічні лабораторні характеристики синдрому Омена включають нормальний або підвищений рівень циркулюючих Т-лімфоцитів у крові і тканинах шкіри, кишківника, селезінки, печінки; при цьому у тимусі, як правило, практично відсутні Т-лімфоцити. Т-лімфоцити при синдромі Омена експресують аномальний і дуже вузький репертуар Т-клітинних антигенних рецепторів (T-cell antigen receptor (TCR)) у периферичних лімфоїдних органах. Фактично ці Т-лімфоцити не виконують функції протиінфекційного захисту через свою неповноцінність, але несуть на своїй поверхні рецептори до аутоантигенів. При цьому, як правило, спостерігається дуже низька кількість або повна відсутність В-лімфоцитів, що призводить до важкої гіпогаммаглобулінемії.

При імунологічному обстеженні дитини у віці трьох тижнів виявлено: рівень сироваткових імуноглобулінів А, М, G — в межах вікової норми (IgA — менше 0,15 г/л, IgM — 0,27 г/л, IgG — 5,6 г/л), надзвичайно високий рівень імуноглобуліну Е (2500 МО/л). Зважаючи на те, що дитина отримала множинні трансфузії плазми, у даному випадку рівні імуноглобулінів А, М та G не інформативні для діагностики імунодефіциту, а високий рівень імуноглобуліну Е часто описаний при синдромі Омена. У субпопуляціях лімфоцитів крові виявлено високий рівень циркулюючих Т-лімфоцитів (переважно CD8+), відсутні В-лімфоцити і нормальний рівень натуральних кілерів. Таким чином, імунофенотип (Т+В-NK+) підтверджував припущення про синдром Омена.

Стан пацієнтки прогресивно погіршувався, зберігалась діарея з втратою білка, розвинулась гепатоспленомегалія, відмічалось наростання лейкоцитозу (до $45,2 \times 10^9$ /л) за рахунок лімфоцитів й еозинофілів (лімфоцитів %, еозинофілів %), наростали прояви гепатиту (білірубін 98–242 мкмоль/л, АЛТ 600 МО/л, АСТ 900 МО/л), гіпопротеїнемія з набряками, з'явився асцит. Застосування тривалих курсів антибіотиків широкого спектра дії (цефтріаксон, ванкоміцин, тіенам) не призвело до покращення стану дівчинки. Із замісною метою у зв'язку із печінковою недостатністю дитині повторно було здійснене переливання плазми. Лише при застосуванні глюкокортикоїдів (3 мг/кг за преднізолоном) відмічена позитивна динаміка у вигляді припинення десквамації шкіри, зниження рівня білірубіну і трансаміназ, що підтверджувало гіпотезу про аутоімунну природу органних уражень.

Клінічні та імунологічні прояви синдрому Омена дуже подібні до хвороби «трансплантат проти хазяїна» (ХТПХ, GVHD), яка можлива при будь-якому важкому комбінованому імунодефіциті при проникненні до плода лімфоцитів матері або внаслідок приживлення донорських Т-лімфоцитів після трансфузій крові або плазми. Чужорідні CD8+ Т-лімфоцити у пацієнта з імунодефіцитом за відсутності HLA-сумісності здійснюють атаку на організм реципієнта, що клінічно не відрізняється від аутоімунних реакцій. Строки розвитку клінічних проявів ХТПХ при материнському походженні Т-лімфоцитів або після гемотрансфузії становить до 30 днів. Оскільки у нашому

випадку розвиток клінічних проявів вкладався у строки розвитку ХТПХ, то необхідно було провести диференційну діагностику з іншими тяжкими комбінованими імунодефіцитами.

Для визначення походження Т-лімфоцитів проведено їх фенотипування, виявлено значне переважання зрілих форм CD8+ Т-лімфоцитів (CD8+RA-R0+ 96%) і дуже низьку кількість наївних клітин (CD8+ RA+R0 — 0,35%), що не притаманне новонародженій дитині (у новонародженого до 95% мають переважати наївні Т-лімфоцити, оскільки немає контакту ні з яким антигеном).

Таким чином, у кровотоці новонародженої дівчинки циркулювали Т-лімфоцити дорослої людини, що свідчило про материнське або донорське їх походження. Підтвердження донорського походження Т-лімфоцитів було отримане згодом при їх HLA-типванні при подальшому обстеженні і лікуванні у відділенні дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку цивільного госпіталю м. Брешія (Італія): виявлено, що циркулюючі Т-лімфоцити не належали ні дитині, ні її матері, а отже, мали донорське походження.

Діагноз первинного імунодефіциту було підтверджено виявленням мутацій гена RAG1 у дитини та у її батьків (мати A444V, батько — R624H), дослідження було проведене у відділенні дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку цивільного госпіталю м. Брешія (Італія).

Радикальним і єдиним, що дає шанс на збереження життя, методом лікування даного захворювання є трансплантація стовбурових клітин. На сьогодні в Україні можлива лише алогенна трансплантація стовбурових клітин від HLA-ідентичного родинного донора, якого у нашої пацієнтки не було. Тому дитина була скерована на лікування до відділення трансплантації кісткового мозку цивільного госпіталю м. Брешія (Італія) завдяки спонсорській допомозі благодійної організації LifeLine Italia. Але трансплантація стовбурових клітин не була проведена через важкість стану дитини, зумовлену печінковою недостатністю, від якої вона померла у віці двох місяців.

Особливостями наведеного випадку синдрому Омена стали клінічні прояви захворювання від самого народження і дуже швидке прогресування. Клінічні прояви аутоімунітету маніфестували раніше за інфекційний синдром і стали вирішальними у клінічних проявах і прогнозі. Прояви захворювання від моменту народження могли бути зумовлені як власними аутореактивними Т-лімфоцитами, так і заселенням і приживленням материнських Т-лімфоцитів, що потрапили трансплацентарно. Повторні трансфузії плазми значно погіршили стан і прогноз пацієнтки через приживлення й атаку чужорідних донорських Т-лімфоцитів на організм імунодефіцитної пацієнтки. Таким чином, мало місце поєднання синдрому Омена (дефект гена RAG1) із ятрогенною хворобою «трансплантат проти хазяїна». Пацієнтам із комбінованим імунодефіцитом можна проводити трансфузії препаратів крові тільки після рентгенівського опромінення або пропущені через спеціальний фільтр під час забору матеріалу, що дозволяє знищити домішок лейкоцитів у препараті.

Висновки

1. Важкий комбінований імунодефіцит належить до категорії станів, що потребують дуже швидких діагностичних і терапевтичних заходів через вірогідність швидкого прогресування захворювання і високу летальність.

2. Синдром Омена є одним з первинних імунodefіцитів, які можна запідозрити в періоді новонародженості завдяки характерним фенотиповим проявам: еритродермія, десквамація шкіри, збільшення лімфатичних вузлів, діарея, еозинофілія, гіперімунглобулінемія Е.

3. Застосування препаратів крові значно ускладнює діагностичний пошук у випадку підозри на вроджений імунodefіцит.

4. При підозрі на вроджений імунodefіцит не можна проводити переливання плазми та інших препаратів крові до уточнення діагнозу.

5. Хвороба «трансплантат проти хазяїна» за клінічними проявами може нагадувати інфекційний сепсис але потребує інших терапевтичних заходів.

6. УЗД тимусу є простим і доступним скринінговим методом діагностики при підозрі на первинний комбінований імунodefіцит у періоді новонародженості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Omenn Syndrome: A Disorder of Rag1 and Rag2 Genes / Villa A., Sartagata S., Bozzi F. [et al.] // *J. of Clin. Immunol.* — Vol. 19, №2. — 1999. — P. 87—97.
2. Buckley R. H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution / R. H. Buckley // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 625—655.
3. Buckley R. H. The multiple causes of human SCID / R. H. Buckley // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 10, № 114. — P. 1409—1411.
4. Fischer A. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy / A. Fischer, F. Le. Deist, S. Hacein-Bey-Abina // *Immunol. Rev.* — 2005. — Vol. 203. — P. 98—109.
5. Fischer A. CD3 deficiencies / A. Fischer, G. de Saint Basile, F. Le. Deist // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5(6). — P. 491—495.
6. Kalman L. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review / L. Kalman, M. L. Lindegren, L. Kobrynski // *Genet. Med.* — 2004. — Vol.6 (1). — P. 16—26.
7. Notarangelo L. Primary immunodeficiency diseases: an update / L. Notarangelo, J. L. Casanova, A. Fischer // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114 (3). — P. 677—687.
8. Чернишова Л. І. Первинні комбіновані імунodefіцити у дітей (діагностика і тактика ведення) : [навч. посібн] / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарін. — К., 2004. — 240 с.

ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Л.И. Чернышова¹, А.В. Бондаренко¹, С.Я. Старенькая²

¹Кафедра детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Национальная специализированная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Резюме. Первичные иммунодефициты — тяжёлые врождённые генетически детерминированные заболевания иммунной системы. Дети с первичными иммунодефицитами на момент рождения, как правило, не имеют клинических признаков иммунодефицита. Однако существуют отдельные нозологии, которые по фенотипу можно заподозрить уже в периоде новорожденности. В данной статье приведены собственные наблюдения редкого первичного комбинированного иммунодефицита (синдрома Омена) у новорожденной девочки, который проявился с самого рождения. Особенности случая была ранняя манифестация аутоиммунитета. Сочетание синдрома Омена и болезни «трансплантат против хазяина» вследствие многочисленных трансфузий плазмы значительно ухудшило состояние и прогноз пациентки.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит, синдром Омена, новорождённые, трансплантация.

MANIFESTATIONS OF PRIMARY COMBINED IMMUNODEFICIENCY IN THE NEONATAL PERIOD

L.I. Chernyshova¹, A.V. Bondarenko¹, S.Ya. Starenkaya²

¹P.L. Shupyk NMAPE, Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Immunology Department, Kiev, Ukraine

²National Children's Specialized Clinical Hospital «OHMATDET», Kiev, Ukraine

Summary. Primary immunodeficiencies are severe congenital genetically determined diseases of immune system. Children with primary immunodeficiency usually have no clinical signs of immunodeficiency at the time of birth. However, there are some primary immunodeficiencies that can be suspected at the neonatal period due to phenotype. This article demonstrates author's observation of rare primary combined immunodeficiency (Omen syndrome) in a newborn girl which manifested from birth. The features of the case was manifestation of autoimmunity before infectious syndrome. Omen syndrome accompanied with graft versus host disease due to numerous plasma transfusions worsened patient's condition and prognosis.

Key words: primary immunodeficiency, combined immunodeficiency, Omen syndrome, neonates, transplantation.

Сведения об авторах:

Чернышова Людмила Ивановна — д. мед. н., проф., зав. кафедры детских инфекционных болезней с курсом детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32; тел. (044) 412-26-98.

Бондаренко А.В. — Кафедра детских инфекционных болезней с курсом детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32.

Старенькая С.Я. — Национальная специализированная детская клиническая больница "ОХМАТДЕТ", г. Киев.

Статья поступила в редакцию 6.09.2013 г.