



УДК 616.155.32-612.017+616.395+613.95

УРБАСЬ О.В., МАЛКОВИЧ М.М., СТЕФАНИШИН А.Б., ГОЛОДНИХ О.А., ПАСТУХ О.В.,
ПАРАНДІЙ І.Б., ЛУПУЛЯК Л.В.ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РІДКІСНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ — ІДІОПАТИЧНА CD4⁺-ЛІМФОЦИТОПЕНІЯ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПЕДІАТРА

Резюме. У статті наведено дані про поширеність, молекулярно-генетичні аспекти та потенційні механізми виникнення ідіопатичної CD4⁺-лімфоцитопенії, а також критерії встановлення діагнозу в дітей і варіанти клінічного перебігу даної патології. Це рідкісне порушення імунітету з гетерогенними клінічними проявами (від безсимптомного перебігу до тяжких опортуністичних захворювань та летального кінця) та імунологічним профілем. Описане практичне спостереження клінічного випадку CD4⁺-лімфоцитопенії в дитини — хлопчика у віці від 4 до 10 місяців життя.

Ключові слова: Т-лімфоцити, імунodefіцит, діти.

Ідіопатична CD4⁺-лімфоцитопенія (ICL — від англ. Idiopathic CD4⁺-T lymphocytopenia) — це імунологічний дефект, в основі якого лежить дефіцит CD4⁺-лімфоцитів (< 300 клітин/мм³ або < 20 % від загальної кількості Т-клітин), причини якого неможливо встановити і який призводить до виникнення серйозних опортуністичних інфекцій або ж може перебігати безсимптомно. Це рідкісне порушення імунітету з гетерогенними клінічними проявами та імунологічним профілем, що може бути спадковим [4]. Уражає 0,5–2 % дорослих [5]. Уперше ICL була описана Центрами контролю за захворюваннями та профілактики (CDC — від англ. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) 1992 року в осіб, які страждали від серйозних опортуністичних інфекцій на фоні низького рівня CD4⁺-клітин, у яких не виявили ознак ВІЛ-інфекції чи інших відомих причин імунodefіциту [1]. ICL відрізняється від ВІЛ-інфекції стабільним рівнем CD4⁺-клітин на відміну від прогресивного зниження цієї субпопуляції при ВІЛ-інфекції.

У ICL не спостерігається географічної чи гендерної залежності. Більшість випадків ICL відзначено в дорослих, хоча було зафіксовано декілька випадків і серед дітей, які перебувають під спостереженням CDC. Імунodefіцит створює умови для виникнення інфекційних захворювань та малігнізації. Є повідомлення, що демонструють зниження проліферації Т-клітин, продукції цитокінів, кількості циркулюю-

ючих «наївних» CD45^{RA}⁺ Т-клітин, клональної здатності клітин-попередників кісткового мозку, ослаблений хемотаксис та пошквалений апоптоз [6]. У дослідженнях також було виявлено, що CD4⁺-лімфоцити осіб із даною патологією є незвичайно чутливими до апоптозу, перехресно індукованого Т-клітинним рецептором завдяки надлишковій експресії лігандів Fas/Fas. Дві нещодавно опубліковані статті почали відкривати завісу генетичної основи ICL. У пацієнтів було виявлено дефекти магній-транспортуючого гена (MAGT1) або гена, що активує рекомбінацію (RAG1) [8, 9].

Гіпотеза про те, що клітинний імунний дефект може бути спричинений біохімічними порушеннями метаболічного шляху CD3⁻TCR, доказана в дослідженнях Pascal Hubert у 2000 році. Знижена проліферація Т-клітин у хворих з ICL у відповідь на стимуляцію CD3⁻TCR спостерігалася тільки в CD4⁺-субпопуляції [5].

Адреса для листування з авторами:

Урбась Ольга Володимирівна
E-mail: o.urbas@i.ua

© Урбась О.В., Малкович М.М., Стефанишин А.Б.,
Голодних О.А., Пастух О.В.,
Парандій І.Б., Лупуляк Л.В., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Згідно з науковими публікаціями щодо потенційних механізмів виникнення ICL, останні включають, окрім вже згаданих, продукцію дефектних цитокінів (TNF та гамма-інтерферон), порушення регенерації гемопоетичних стовбурових клітин/клітин-попередників, сповільнене дозрівання тимічних Т-лімфоцитів, аутоантитіла проти CD4⁺-клітин [7].

Клінічна маніфестація ICL має дуже значну залежність від ступеня зниження кількості CD4-клітин: ICL може бути виявлена як у пацієнтів без симптомів при випадковому лабораторному дослідженні, так і в дуже хворих, які страждають від опортуністичних інфекцій (кандидозна, цитомегаловірусна, мікобактеріальна нетуберкульозна інфекція, криптококовий менінгіт, персистуючий папіломавірус людини, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, синдром Шегрена тощо). Також близько 50 % таких пацієнтів мають хоча б один шкірний симптом: від інфекцій, атопічного дерматиту до базальноклітинної карциноми [3].

Оскільки рівень CD4⁺-лімфоцитів у здорових маленьких дітей значно вищий, ніж встановлені значення в дорослих, ідіопатична CD4⁺-лімфоцитопенія серед дітей включає такі критерії: CD4⁺-клітин < 1000/мм³ в дітей від 0 до 23 місяців та < 300/мм³ в старших дітей або ж < 20 % від загального об'єму лімфоцитів хоча б у двох окремих вимірюваннях, немає ознак інфекції при тестуванні на ВІЛ (навіть якщо мати дитини ВІЛ-серопозитивна) та відсутні ознаки будь-якого імунodefіциту або терапії, пов'язаної з виснаженням Т-клітин [2].

Оптимальне лікування при цьому порушенні ще не розроблене. На сьогодні лікування ICL є симптоматичним, із акцентом на запобігання опортуністичним інфекціям. Таким пацієнтам рекомендоване профілактичне лікування, що застосовується в пацієнтів з ВІЛ/СНІД із рівнем CD4⁺-клітин < 200/мм³ [10]. Це включає використання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та ІЛ-7³¹ або ІЛ-2^{32–34}. Трансплантація стовбурових клітин супроводжується своїми ризиками, і немає чітко задокументованого алгоритму їх використання.

Прогноз залежить від тяжкості опортуністичних інфекцій. Пацієнти з вищою експресією HLA-DR головного комплексу гістосумісності на CD4⁺-лімфоцитах та нижчими рівнями CD8⁺-клітин мають вищу імовірність летальності [11].

Зважаючи на рідкісність цього синдрому, наводимо власне клінічне спостереження за дитиною з діагнозом ідіопатичної CD4⁺-лімфоцитопенії.

Хлопчик народився від II доношеної вагітності, фізіологічних пологів, з масою тіла 3200 г, без ускладнень. На грудному вигодовуванні до 4 місяців. Алергологічний анамнез не обтяжений. Щеплений за віком. Туберкульоз у родині мати заперечує. Сімейний анамнез обтяжений — смерть дітей чоловічої статі в сибсів (братів батька): один — у віці двох років від тяжкої пневмонії, другий хлоп-

чик помер у віці восьми років від тяжкого виразкового гастриту.

Наводимо періодику клінічних синдромів та нозологічних форм.

У хлопчика з 4-місячного віку наявний інфекційний синдром у вигляді рецидивуючого бронхообструктивного синдрому.

5 міс. — поєднаний, політопний та ускладнений інфекційний синдром: гострий набутий неревматичний кардит середньої тяжкості з порушенням ритму за типом синусової брадіаритмії; гостра двобічна застійно-бактеріальна пневмонія, позагоспітальна, неускладнена, ДН 0; токсична нирка.

6 міс. — той же поєднаний політопний інфекційний синдром (тільки змінюється профілюючий діагноз, перебіг захворювань залишається той же): констатується криптогенний гепатит.

7 місяців — переважає ураження бронхолегеневої системи, перебіг залишається торпідним: двобічна вогнищева пневмонія, ускладнена обструктивним та гнійно-легеневим синдромом, затяжний перебіг, ступінь тяжкості III, ДН I–II.

8 місяців — переважає ураження бронхолегеневої системи. Уперше (Західноукраїнський центр дитячої імунології, м. Львів) виставляється діагноз: ідіопатична CD4⁺-лімфоцитопенія.

9 місяців 16 днів — переважає ураження бронхолегеневої системи. Стан дитини тяжкий. Кашель до 2–3 разів на добу з виділенням одноразово із блювотою харкотиння до 20 мл. Задишка змішаного характеру, утримується постійно, від 54 до 75 дихальних рухів на хвилину, за участю допоміжної мускулатури, SpO₂ 93 %. Погано піддається лікуванню аерозольними глюкокортикостероїдами, деяке покращення стану спостерігається при застосуванні системних глюкокортикостероїдів. Наростають ознаки серцевої недостатності.

10 місяців — переважають ураження бронхолегеневої системи. Діагноз: ідіопатична CD4⁺-лімфоцитопенія. Дефіцит альфа-1-антитрипсину? Вроджена аномалія правої легені? Полікістоз? Пневмонія двобічна тотальна, ускладнена гнійно-легеневим синдромом (гнійний ендобронхіт), затяжний перебіг, ступінь тяжкості IV, ДН II–III. Білково-енергетична недостатність II ст. (дефіцит маси тіла 25 %). Стан дитини тяжкий. Задишка змішаного характеру, утримується постійно, до 76 дихальних рухів за хвилину, із участю допоміжної дихальної мускулатури. SaO₂ 88–90 %. Унаслідок малої ефективності від отриманого лікування, через необхідність додаткових методів обстеження, для верифікації діагнозу дитина скеровується в дитячу спеціалізовану лікарню «ОХМАТДИТ», м. Київ, де проживає 8 діб. Патанатомічний розтин не проводився.

Динаміка гемограми: рівні гемоглобіну в межах 80–103 г/л, еритроцити — 3,0–4,18 • 10¹²/л, періодична гіпохромія еритроцитів. При помірному лейкоцитозі до 14,1 • 10⁹/л, що в динаміці констатується під час перших курсів стаціонарного лікування, відмічається

Таблиця 1. Динаміка субпопуляції лімфоцитів

CD	7 міс. *, %	8 міс. *, г/л	9 міс. *, г/л	10 міс. **, %	Норма (%/г/л)
CD3 ⁺	74,5	3,4	2,35	36	54–83 %/3,1–9,0
CD4 ⁺	8,5	0,62	0,244	18	26–58 %/2,3–6,9
CD8 ⁺	66,6	2,65	1,95	20	21–35 %/1,4–5,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,12	0,23	0,13	0,9	1,2–2,3 %
CD3 ⁺ , CD56 ⁺	4,3	0,53	0,366		3–8 %/0,1–1,3
CD3 ⁻ , CD56 ⁺	0,4				5–15 %
CD19 ⁺	24,6	0,62	0,52		5–14 %/0,3–3,0
CD14	8,7				6–13 %
CD45	97,1				95–100 %

Примітка: * — дані проточного цитометра; ** — метод розеткоутворення.

нейтрофіліоз (абсолютна кількість — 1051 клітина), особливо за рахунок паличкоядерних. У подальшому кількість лейкоцитів не перевищує $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ та відмічається прогресуюча абсолютна лімфопенія до 708. Окрім того, кількість тромбоцитів залишається постійно низькою в межах $117\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Динаміка імунограми: 5 місяців — IgG 12,0 г/л, IgA 0,66 г/л, IgM 0,47 г/л; 6 місяців — IgG 1,33 г/л, IgA 1,71 г/л, IgM 0,25 г/л; 7 місяців — IgG 3,0 г/л, IgA 1,12 г/л, IgM 0,35 г/л, 9 місяців 14 днів — IgG 2,74 г/л (після внутрішньовенного імуноглобуліну), IgA 2,61 г/л, IgM 1,7 г/л.

Динаміку субпопуляції лімфоцитів наведено в табл. 1.

Проводиться неодноразове тестування на різноманітні інфекції різних біологічних середовищ методом ІФА (IgG та IgM) та ПЛР: EBV, CMV, Tox, HCV, HBV — результат негативний.

У віці 10 місяців проводиться аналіз на специфічні антитіла в сироватці крові на ВІЛ-інфекцію — результат негативний.

При проведенні бактеріологічного дослідження біологічних рідин виділено сапрофітну флору (дитина постійно на антибактеріальній терапії). А у віці 6 місяців одноразово із зіву виділено гриби роду *Candida*.

Дані антибіотикотерапії та замісної імунотерапії внутрішньовенним імуноглобуліном: 6 місяців — цефалоспорино III покоління парентерально та макроліди перорально; 7 місяців — карбапенеми парентерально; 9 місяців — захищені цефалоспорино III покоління із заміною на фторхінолони та внутрішньовенним імуноглобуліном у кількості 700 мг/кг; 10 місяців — захищені цефалоспорино III покоління в комбінації з бісептолом та внутрішньовенним імуноглобуліном у кількості 15 мл/кг.

Висновки

1. Основою діагностики ідіопатичної CD4⁺-лімфоцитопенії стало наростаюче зниження CD4⁺-лімфоцитів до 0,244 г/л у трьох аналізах (за даними проточного цитометра) з інтервалом до 30 днів на фоні прогресуючого зниження абсолютної кількості лімфоцитів до 708, гіпогаммаглобулінемії та

дизімуноглобулінемії (за рахунок зниження IgG до 1,33 г/л).

2. Даний синдром має типову клініко-параклінічну характеристику тяжкого комбінованого імунодефіциту, але водночас є рідкісним та через специфіку правильного визначення субпопуляції лімфоцитів не завжди може бути діагностований вчасно.

Отож, хоча ICL і є рідкісним захворюванням, але воно повинне бути включене в диференціальну діагностику незрозумілих опортуністичних інфекцій та при підозрі на порушення функції Т-клітин. Маленький розмір популяції пацієнтів з ICL (особливо дітей) завжди був лімітуючим фактором для продовження наукових пошуків та величезною перешкодою для визначення етіології цього синдрому. Наше повідомлення про клінічний випадок відносить ще одного пацієнта до числа людей з ICL, що може стати в нагоді при подальших дослідженнях.

Список літератури

1. *Unexplained CD4⁺ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection — United States [Internet] // Centers for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekly Report July 30, 1992. — 41(30). — 541-545. Available from URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00017329.htm>*
2. *Dawn K.S., Joyce J.N., Scott D.H., and the Centers for Disease Control Idiopathic CD4⁺ T-Lymphocytopenia Task Force. Unexplained Opportunistic Infections and CD4⁺ T-Lymphocytopenia without HIV Infection — An Investigation of Cases in the United States // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 373-379. doi:10.1056/NEJM19930211328060.*
3. *Ohashi D.K., Crane J.S., Spira T.J., Courge M.L. Idiopathic CD4⁺ T-cell lymphocytopenia with verrucae, basal cell carcinoma and chronic tinea corporis infection // J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 38. — P. 889-891. doi:10.1016/S0190-9622(94)70253-5.*
4. *Freier S., Kerem E., Dranitzki Z., et al. Hereditary CD4⁺ T lymphocytopenia // Arch. Dis. Child. — 1998. — Vol. 78 (4). — P. 371-372. doi:10.1136/adc.78.4.371.*
5. *Hubert P., Bergeron F., Ferreira V. et al. Defective p56^{lck} activity in T-cells from an adult patient with idiopathic CD4⁺-lymphocytopenia // Int. Immunol. — 2000. — Vol. 12(4). — P. 449-457. doi:10.1093/intimm/12.4.449.*
6. *Isgrò A., Sirianni M.C., Gramiccioni C., Mezzaroma I., Fantauzzi A., Aiuti F. Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia may be due to decreased bone marrow clonogenic capability // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2005. — Vol. 136 (4). — P. 379-384. doi:10.1159/000084258.*

7. Mukherjee A., Lodha R., Kabra S.K. Idiopathic CD4⁺ T-cell Lymphocytopenia // *Indian J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 76 (4). — P. 430-432. doi:10.1007/s12098-009-0002-8.

8. Li F.Y., Chaigne-Delalande B., Kanellopoulou C. et al. Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency // *Nature.* — 2011. — Vol. 475 (7357). — P. 471-476. doi:10.1038/nature10246.

9. Kuijpers T.W., Ijspeert H., van Leeuwen E.M. et al. Idiopathic CD4⁺ T lymphopenia without autoimmunity or granulomatous disease in the slipstream of RAG mutations // *Blood J.* — 2011. — Vol. 117 (22). — P. 5892-5896. doi:10.1182/blood-2011-01-329052.

10. Zonios D., Sheikh V., Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14. — P. 222. doi: 10.1186/ar4027.

11. Tariq K., Guzman N. Idiopathic CD4⁺ T-cell Lymphocytopenia (ICL): an Extremely Uncommon Presentation of ICL with PCP in an HIV Negative Patient // *JSM Clin. Case Rep. [Internet].* — 2014. — Vol. 2(2). — P. 1030. Available from URL: <http://www.jscimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1030.pdf>

Отримано 24.12.14 ■

Урбась О.В., Малкович М.М., Стефанишин А.Б.,
Голодных О.А., Пастух О.В., Парандий І.Б., Лупуляк Л.В.
ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичинський
університет»
Івано-Франківська обласна дитяча клінічна
більниця

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКО ВСТРЕЧАЕМОГО
ИММУНОДЕФИЦИТА — ИДИОПАТИЧЕСКАЯ CD4⁺-
ЛИМФОЦИТОПЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

Резюме. В статье приведены данные о распространенности, молекулярно-генетических аспектах и потенциальных механизмах возникновения идиопатической CD4⁺-лимфоцитопении, а также критерии установления диагноза у детей и варианты клинического течения данной патологии. Это нарушение иммунитета с гетерогенными клиническими проявлениями (от бессимптомного течения до тяжелых оппортунистических заболеваний и летального исхода) и иммунологическим профилем. Описано практическое наблюдение клинического случая CD4⁺-лимфоцитопении у ребенка — мальчика в возрасте от 4 до 10 месяцев жизни.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, иммунодефицит, дети.

Urbas O.V., Malkovych M.M., Stefanyshyn A.B.,
Holodnykh O.A., Pastukh O.V., Parandii I.B., Lupuliak L.V.
State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National
Medical University», Ivano-Frankivsk
Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital,
Ivano-Frankivsk, Ukraine

**CLINICAL CASE OF A RARE IMMUNODEFICIENCY —
IDIOPATHIC CD4⁺-LYMPHOCYTOPENIA IN PEDIATRICIAN'S
PRACTICE**

Summary. The article presents data on the prevalence, molecular and genetic aspects and potential mechanisms of idiopathic CD4⁺-lymphocytopenia occurrence, as well as the criteria for diagnosis in children and variants of the clinical course of this pathology. This is a rare immunity disorder with heterogeneous clinical manifestations (from asymptomatic course to severe opportunistic infections and deaths) and immunological profile. Practical observation of a clinical case of CD4⁺-lymphocytopenia in a child — a boy between the ages of 4 and 10 months of life has been described.

Key words: T-lymphocytes, immunodeficiency, children.