

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

«06» июль 2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН

«06» июль 2014



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С

Х-СЦЕПЛЕННЫМ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ: ЩЕРБИНА АННА ЮРЬЕВНА- ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАВЕДУЮЩАЯ ОТДЕЛОМ ИММУНОЛОГИИ, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ, ОБСУЖДЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОХОДИЛО НА САЙТЕ НОДГО, В ХОДЕ РАБОЧИХ ВСТРЕЧ ГЕМАТОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ, НА СОВЕЩАНИЯХ, СЪЕЗДАХ

Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ

СИНОНИМЫ

Синдром Дункана, болезнь Пуртильо.

КОД ПО МКБ-10

D82.3. Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается с частотой приблизительно 1:1 000 000 и развивается только у лиц мужского пола. Как правило, заболевание возникает в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. Но отмечены случаи манифестации X-сцепленного лимфопролиферативного заболевания — *X-linked lymphoproliferative disease* (XLP) в двадцатилетнем возрасте и старше.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной заболевания является генетический дефект — ген SH2D1A, расположенный на длинном плече X-хромосомы, в локусе Xq25. Манифестация заболевания возникает после инфицирования вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Однако существуют данные, что инфицирование EBV не является обязательным для начала XLP.

ПАТОГЕНЕЗ

При XLP происходит нарушение передачи сигнала от инфицированных EBV В-клеток Т-клеткам и НК-клеткам, цитотоксическая активность которых необходима для удаления поражённых вирусом В-лимфоцитов.

Дело в том, что у людей, не имеющих XLP, проникновение EBV в В-лимфоциты приводит к их поликлональной активации. Обычно активированные В-лимфоциты, соединяясь через SLAM (*signaling lymphocytic activation molecule*) -лиганд на собственной поверхности со SLAM-рецептором на поверхности Т-клеток и через молекулу CD48 на В-лимфоцитах с рецепторной молекулой CD244 на НК-клетках, вызывают активацию последних. В результате этих событий SLAM-рецептор своей внутриклеточной частью соединяется с белком SAP (*SLAM-associated protein*), что и ведёт к активации Т-лимфоцитов. В НК-клетках при контакте молекул CD48 на В-лимфоцитах с молекулой CD244 последняя по аналогии со SLAM-рецептором присоединяет SAP, и в конечном счёте НК-клетки активируются. Активированные Т-лимфоциты и НК-клетки элиминируют заражённые В-лимфоциты, а также продуцируют ИФН-γ. Помимо этого в организме

вырабатываются антитела к капсидным антигенам: VCA, EA, что препятствует внеклеточному распространению вируса.

У пациентов с XLP мутация поражает ген *SH2D1A*, который кодирует аминокислотную последовательность белка SAP. Дефект SAP приводит к нарушению передачи активационного сигнала на Т- и НК-клетки от В-лимфоцитов. В результате запущенная EBV поликлональная активация В-лимфоцитов нарастает.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически заболевание может манифестировать различно. Наиболее частым вариантом является fulminantный инфекционный мононуклеоз (в 60-75% случаев), приблизительно у 30% развивается лимфома, тогда как у других 30% может развиваться дисгаммаглобулинемия. XLP может манифестировать с одним, двумя или тремя перечисленными состояниями одновременно.

Инфекционный мононуклеоз проявляется в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, ангины, повышения температуры тела и появления атипичных мононуклеаров в периферической крови. Часто инфекционный мононуклеоз у этих пациентов приводит к появлению обширных некрозов печени, что является одной из основных причин смерти больных XLP.

Как было указано выше, у части пациентов в результате поликлональной активации лимфоцитов развиваются лимфомы, преимущественно В-клеточные, но возможны Т-клеточные и НК-клеточные, а также другие виды злокачественных новообразований.

В результате возможного вытеснения В-клетками других ростков кроветворения костного мозга, развивается так называемый гемофагоцитарный синдром, который приводит к цитопении, появлению кровотечений и инфекционных осложнений. Также встречаются явления васкулита.

После манифестации XLP может отмечаться гипогаммаглобулинемия со снижением продукции специфических антител и инвертированным соотношением D4 /CD8. Также отмечают снижение пролиферативного ответа Т-клеток на активацию митогенами и антигенами *in vitro*. Часто отмечают снижение НК-клеточной цитотоксичности.

В настоящее время стало очевидным, что у некоторых пациентов инфицирование EBV не является необходимым для начала, этого прогрессирующего, тяжёлого заболевания. У таких пациентов отмечают изменения в иммунологических показателях: явления дисгаммаглобулинемии (снижение одного или нескольких классов IgG или повышение IgA и IgM).

ДИАГНОСТИКА

Диагностировать данное заболевание, в виду полиморфности его проявлений, часто бывает затруднительно. Более того, части пациентов с XLP был поставлен диагноз ОВИН. Среди пациентов мужского пола с ОВИН у 10% была обнаружена мутация в гене *SH2D1A*, что является характерным признаком болезни Дункана. Диагностика XLP основывается на:

- Наследственном анамнезе, указывающем на наличие в семье лиц мужского пола по материнской линии, умерших от тяжёлой формы заболевания, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, или имевших ходжкинские и неходжкинские лимфомы, апластические анемии, лимфогистиоцитоз, иммунодефицит, развившиеся после перенесения данной инфекции.
- Обнаружении мутаций в гене *SH2D1A* (обнаружены у 60-70% больных XLP).
- Отсутствии или снижении экспрессии SAP.

Как видно из вышеизложенного, мутации в гене *SH2D1A* находят далеко не у всех пациентов с XLP, в связи с этим целесообразно также исследовать экспрессию HP.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ХЛР зависит от формы манифестации ХЛР. Пациентам с клиникой фульминантного инфекционного мононуклеоза показано введение ВВИГ (внутри-; венного иммуноглобулина), ацикловира 500 мг/м и метилпреднизолона 5-6 мг/кг в сутки, интерферона альфа.

При возникновении гипогаммаглобулинемии проводят терапию антибактериальными средствами и ВВИГ. Есть сторонники тактики назначения ВВИГ пациентам с ХГР до манифестации заболевания. С одной стороны, профилактическое назначение ВВИГ может обеспечить некую защиту от инфекций, и, как указывалось выше, у части пациентов отмечаются явления дисгаммаглобулинемии, даже до инфицирования EBV. С другой стороны, пока нет данных о контролируемых исследованиях, подтвердивших эффективность такой тактики. Помимо этого, известны случаи инфицирования пациентов EBV, получавших ВВИГ.

Пациентам с синдромом Дункана, у которых развились лимфопролиферативные заболевания, необходимо проводить химиотерапию по протоколу HLH-94, включающему этопозид, глюкокортикоиды, циклоспорин А, а также у некоторых пациентов возможно интратекальное введение метотрексата.

Радикальным методом лечения пациентов с ХГР безусловно является трансплантация костного мозга от HGA-идентичных доноров. Такое лечение показано любому пациенту, у которого был, по крайней мере, один эпизод жизнеугрожающей манифестации этого синдрома. Приблизительно у половины пациентов, которым была произведена пересадка костного мозга, не возникало отдалённых негативных последствий.

Тактика проведения ТКМ до появления клинических признаков синдрома считается спорной.

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятен. Фульминантный инфекционный мононуклеоз более чем в половине случаев заканчивается летально от обширных некрозов печени. Также возможен летальный исход по причине злокачественных заболеваний и гемофагоцитарного синдрома. При благополучной трансплантации костного мозга прогноз для жизни пациентов благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иммунология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанова. Медпрактика, М., 2006, 431 стр.
2. Smith C.L.E., Satterthwaite A.B., Witte O.N. X-Linked Agammaglobulinemia: A Disease of Btk Tyrosine Kinase // Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach/ Edited by Ochs H.D., Smith C.I., Edward P.J.M. - 2007. - 744 p.
3. Rigaud S., Fondaneche M.-C, Lambert N. et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome // Nature. — 2006. —N444. —P. 110-114