

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



«06» *июль* 2014

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С
АУТОИММННЫМ 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

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) — это достаточно редкое заболевание, относящееся к первичным иммунодефицитам, связанное с генетическим дефектом апоптоза (запрограммированной гибели лимфоцитов).

АЛПС характеризуется незлокачественной лимфопролиферацией, гепатоспленомегалией, гипериммуноглобулинемией, аутоиммунными нарушениями, наличием двойных негативных (TCR.CD4CD8) Т-лимфоцитов.

В 1967 г. Canale и Smith описали больных с хронической лимфаденопатией в сочетании с аутоиммунными проявлениями. Позднее у больных с этим синдромом были выявлены мутации Fas, и с 1995 г. заболевание, включающее в себя феномен синдрома Canale-Smith и нарушение апоптоза лимфоцитов, называют аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом.

КОД ПО МКБ 1-10

D82.8. Иммунодефицит, связанный с другими уточнёнными значительными дефектами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АЛПС одинаково распространён у мужчин и женщин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация АЛПС, основанная на обнаружении мутаций различных генов.

Ia (мутация гена *TNFRSF6*) — дефект гена Fas-рецептора.

Ib (мутация гена *TNFRSF6*) — дефект гена Fas-лиганда.

II (*CASP10*, *CASP8*) - дефект гена каспазы 10.

III (неуточнённая мутация).

На долю Ia- и Ib-мутаций приходится около 75% описанных случаев.

Однако выраженность клинических проявлений не связана с геном мутации

ЭТИОЛОГИЯ

Fas кодируется геном *TNFRSF6*, расположенным на длинном плече хромосомы 10 (10q24.1). Экстрацеллюлярная часть Fas кодируется 1-5 экзонами, из которых первый экзон кодирует сигнальный пептид, экзоны 2-5 кодируют три экстрацеллюлярных домена, 6-й экзон кодирует трансмембранный домен, а экзоны 7-9 кодируют интрацеллюлярные домены, включая DD — домен смерти.

В настоящее время описано более 60 мутаций, большинство из них расположены в 7-9-экзонах. Мутации включают замены, делеции или вставки нескольких нуклеотидов. Мутации в рацеллюлярных доменах (обычно затрагивающие DD) приводят к синтезу Fas,

который экспрессируется на поверхности клетки в небольших количествах. Мутации в экстрацеллюлярных доменах приводят к отсутствию Fas на поверхности клетки.

Большинство больных, обследованных к настоящему времени, несут гетерозиготные мутации гена. Клинически заболевание проявляется не у всех членов семьи, имеющих мутации, однако многие из них имеют некоторое снижение Fas опосредованного апоптоза *in vitro*. Эти наблюдения дали основание предположить, что нарушение функции Fas наследуется аутосомно-доминантно.

ПАТОГЕНЕЗ

Апоптоз — запрограммированная клеточная гибель. Обеспечивает удаление из организма нежелательных клеток, с нарушением дифференцировки, повреждением ДНК, потенциально аутоагрессивных, заражённых вирусами или клеток, уже выполнивших свою физиологическую функцию. Fas-индуцированный апоптоз происходит в определённых типах клеток и зависит от стадии дифференцировки и активации. Покоящиеся, неактивированные Т-клетки резистентны к Fas-индуцированному апоптозу. Для его индукции необходимо активировать Т-клетки через TCR, поддержать их пролиферацию с помощью ростовых факторов (ИЛ-2). Повторная стимуляция TCR приводит к развитию апоптоза. При нарушении апоптоза происходит потеря контроля над пролиферацией лимфоцитов, в результате чего происходит накопление активированных лимфоцитов в лимфоидных органах, что выражается в развитии лимфаденопатии и спленомегалии. В конечном счёте это приводит к развитию аутоиммунного ответа в результате перекрёстных реакций между поверхностными белками активированных лимфоцитов.

Иммунные нарушения при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме

Основные иммунные нарушения при АЛПС касаются нарушений Т-клеточного иммунитета. Прежде всего это увеличение количества DN TCR α/β^+ CD4 $^-$ CD8 $^-$ -клеток. Именно их наличие дало основание заподозрить у больных дефекты апоптоза. Другой характерной иммунологической характеристикой популяции дважды негативных Т-лимфоцитов является экспрессия CD45RA, CD57 и HLA-DR, что предполагает, что эти клетки являются поликлональными и происходят из цитотоксических Т-лимфоцитов, которые могли потерять CD8 или CD4 после встречи с антигеном, как это показано на моделях мышей. Т-лимфоциты больных часто утрачивают экспрессию α -цепи рецептора ИЛ-2 (IL-2R/CD25), являющуюся основным маркером активированных Т-клеток.

Выявляются нарушения продукции цитокинов, выражающиеся в повышении продукции ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-5 и снижении продукции ИФН- γ и ИЛ-2 у больных с АЛПС, Ia, Ib и III типов. Такое сочетание ведёт к развитию Th2-зависимого иммунного ответа, активации гуморального иммунитета и стимуляции выработки аутоантител.

В-клетки адекватно отвечают на большинство антигенов (после инфекций и вакцинации). Аномалии В-клеточного ответа выражаются в продукции аутоантител.

Гистологические изменения лимфоидной ткани у больных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом

При гистологических исследованиях лимфатических узлов и селезёнки больных АЛПС в подавляющем большинстве случаев архитектура органов была сохранена и не обнаруживалось признаков клональности. В лимфоидных органах больных с АЛПС выявлено накопление дважды негативных клеток. Наиболее характерными изменениями в лимфатических узлах и селезёнке являются паракортикальная гиперплазия и заселение интрафолликулярных зон пролиферирующими дважды негативными клетками. Подтверждением наличия у больных с АЛПС Fas-независимого апоптоза явилось обнаружение в лимфатических узлах и селезёнке фагоцитоза апоптотических лимфоцитов макрофагами и гистиоцитами. На Т-клетках селезёнки, так же, как и в популяции

циркулирующих Т-клеток, снижена экспрессия CD25.

При биопсии печени обнаружены инфильтрация дважды негативными Т-клетками, экстрамедуллярный гемопоэз (при наличии цитопений), признаки гепатита и цирроза.

Исследования костного мозга показали эритроидную гиперплазию во время эпизодов гемолиза, увеличение количества мегакариоцитов при тромбоцитопениях и наличие дважды негативных Т-клеток, плазматических клеток и эозинофилов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность клинических проявлений при АЛПС: лимфопролиферации, аутоиммунных нарушений, отличается значительной вариабельностью (табл. 9-9).

Таблица 9.9. Диагностические критерии (J.M. Puck, F. Rieux-Laucat, F. Le Diest, S.E. Straus, 2007)

Обязательные критерии
<p>Хроническая (более 6 мес.) незлокачественная лимфопролиферация:</p> <ul style="list-style-type: none"> спленомегалия; неинфекционная лимфаденопатия. <p>Увеличение числа двойных негативных Т-лимфоцитов CD4⁻CD8⁺, экспрессирующих α/βTCR (DNT):</p> <ul style="list-style-type: none"> более 1% от всех Т-лимфоцитов в периферической крови; в гистологических образцах селезёнки и лимфатических узлов. <p>Дефекты апоптоза лимфоцитов <i>in vitro</i></p>
Дополнительные
<p>Аутоиммунные заболевания одно или более (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная нейтропения) или наличие аутоантител.</p> <p>Мутация в генах TNFRSF6 или других генов, кодирующих белки медиаторов апоптоза.</p> <p>Семейный анамнез: наличие лимфопролиферации в сочетании с аутоиммунной патологией или без неё;</p> <p>Лимфома</p>

- В России алгоритм диагностики АЛПС был разработан на базе НИИДГ и включает:
- персистирующее увеличение периферических лимфатических узлов в 3-х и более группах и/или гепатоспленомегалию;
 - аутоиммунные гемацитопении и/или другие аутоиммунные нарушения;
 - повышение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови (хотя бы одного класса);
 - содержание (более 6%) двойных негативных Т-лимфоцитов в периферической крови.

При наличии 2-х из перечисленных критериев показано исследование апоптоза периферических мононуклеаров *in vitro*.

Увеличение лимфатических узлов, печени и селезёнки выявляется у всех больных с АЛПС. Степень выраженности лимфопролиферации варьирует у разных больных. Увеличение лимфатических узлов развивается обычно в течение первых пяти лет жизни. Выраженность лимфопролиферации варьирует у разных больных, даже у одного и того же больного в разные промежутки времени. В младенчестве и раннем детстве лимфопролиферация более выражена и нарушает нормальное анатомическое соотношение органов, но может значительно уменьшиться или даже исчезнуть в подростковом периоде и у взрослых. Лимфопролиферация при АЛПС не сопровождается повышением температуры.

Спленомегалия и гепатомегалия — характерные признаки АЛПС. Увеличение селезёнки может быть значительным и вызвать цитопении в результате гиперспленизма. Половина пациентов с АЛПС подвергаются спленэктомии. Причинами для спленэктомии служат: гиперспленизм, тяжёлые аутоиммунные цитопении. Гепатомегалия не сопровождается нарушениями печёночной функции, если не развивается аутоиммунный или вирусный гепатит.

Гематологические нарушения проявляются в основном иммунными или вызванными гиперспленизмом цитопениями. Описаны случаи дизэритропоэза с наличием большого количества зрелых эритробластов и упорная эозинофилия. Характерно наличие лимфоцитоза, реже развивается лимфопения.

Другим проявлением АЛПС, которое очевидно связано с дефектами апоптоза, являются аутоиммунные осложнения. Аутоиммунные реакции делятся на группы: первая — аутоиммунные нарушения, вовлекающие клетки крови (гемолитическая анемия,

тромбоцитопения и нейтропения); вторая — более редкие аутоиммунные нарушения, затрагивающие другие органы.

У многих больных выявляется комбинация двух аутоиммунных нарушений (наиболее частое сочетание — тромбоцитопения и Кумбс-положительная гемолитическая анемия). Начало аутоиммунных реакций необязательно совпадает с началом лимфопролиферации и может проявляться позднее: в то время как лимфопролиферация может уменьшаться с возрастом, тяжесть аутоиммунных реакций нередко нарастает.

Кроме гемолитических нарушений при АЛПС описаны: задержка физического развития, гломерулонефрит, увеит, артрит, васкулит, тиреоидит, полинейропатия, энцефаломиелит, язвенный стоматит, уртикарные и другие кожные сыпи.

Аномальное выживание лимфоцитов при АЛПС, вызванное дефектами Fas-опосредованного апоптоза, нарушает баланс между антиапоптотическими и проапоптотическими факторами и предполагает повышенный риск развития злокачественных новообразований. У больных с АЛПС описаны Т- и В-лимфомы, лимфома Беркитта, атипичная лимфома, лимфогранулематоз, рак щитовидной железы, рак молочной железы. Рак толстого кишечника, рак лёгких, базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома языка.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 9-10. Лабораторные находки, характерные для больных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (J.M. Puck, F. Rieux-Laucat, F. Le Diest, S.E. Straus, 2007)

Иммунологические
Лимфоциты: увеличение концентрации CD4 ⁺ CD8 ⁻ -Т-клеток (в частности >1% α/β TCR CD4 ⁺ CD8 ⁻ клеток у родственников при отсутствии абсолютного лимфоцитоза); повышение уровней HLA ⁻ DR ⁺ и CD57 Т-клеток; снижение CD4 ⁺ CD25 ⁺ регуляторных клеток; снижение экспрессии CD27 на В-клетках (при повышении растворимого CD27 в сыворотке); снижение ГЗТ по данным кожных тестов.
Гранулоциты: нейтропения; эозинофилия.
Иммуноглобулины: повышение уровня IgG, IgA и/или IgM; снижение и/или отсутствие специфического антительного ответа на полисахаридные антигены.
Аутоантитела к: эритроцитам (реакция Кумбса); тромбоцитам; нейтрофилам; фосфолипидам; гладкой мускулатуре; ревматоидному фактору; антинуклеарному антигену.
Цитокины: повышение ИЛ-10 в сыворотке.

Гематологические
<p>Анемия: гиперспленизм; аутоиммунный гемолиз; дефицит железа. Повышение уровня витамина В₁₂</p>
Биохимические
<p>Повышение активности аминотрансфераз (при гепатите). Протеинурия (при гломерулонефрите)</p>

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение АЛПС направлено на уменьшение лимфопротиферации и аутоиммунных осложнений. Для этого используются глюкокортикоиды и химиотерапевтические препараты. Как правило, лимфопротиферативные проявления хорошо отвечают на это лечение, однако рецидивируют после его прекращения.

Гиперспленизм является показанием для спленэктомии, однако удаление селезёнки не предотвращает возможности последующего развития иммунных гемоцитопений, повышает риск инфекций и снижает эффективность анти-D-лечения при тромбоцитопении.

Тромбоцитопения и гемолитическая анемия при АЛПС хорошо отвечает на короткие курсы глюкокортикоидов в высоких дозах. В некоторых случаях для лечения аутоиммунных проявлений требуется длительное применение глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина и химиотерапевтических средств (циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата и хлорамбуцила).

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Первичные дефекты иммунной системы, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции. Под ред. Е.Д. Пашанова, А.Г. Румянцев. Медпрактика, М., 2008, 60 С.