



Случай из практики
УДК 612.017.1:616-092-053.2
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-2>

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ (IPEX-СИНДРОМ) У МАЛЬЧИКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Елена Александровна Ульянова¹, Оксана Алимовна Генова², Евгений Николаевич Копылов³,
Павел Анатольевич Жилинков⁴, Юлия Викторовна Шарова⁵

^{1,3,4,5}Детская краевая клиническая больница им А.К. Пиотровича МЗ ХК, Хабаровск, Россия

³doctorhel@rambler.ru

⁴zhilinkov74@mail.ru

⁵Julia_sharova@mail.ru

^{1,2,3}✉ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия, genetik_genova@mail.ru

Аннотация. В статье представлен клинический случай редкого наследственного заболевания – первичного иммунодефицита (IPEX-синдром) у ребенка первого года жизни, показана роль комплексной оценки и системного подхода в диагностике наследственной патологии. X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX-синдром) генетически детерминирован, проявляется аутоиммуногенностью. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом, обычно дети погибают в течение первого года жизни. Тяжелое течение данной патологии, значительно снижает качество и продолжительность жизни детей раннего возраста. Сложность диагностики обусловлена невысокой распространенностью заболевания в популяции, отсутствием явных клинических и лабораторных маркеров иммунодефицита, низкой настороженностью педиатров и требует применения современных генетических методов исследования.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, IPEX-синдром, мутации гена FOXP3, аутоиммунное заболевание, CD25+CD4+-Т-регуляторные лимфоциты, аутоиммунная энтеропатия, некупируемая диарея, перманентный неонатальный сахарный диабет, аутоиммунный сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреозит

Для цитирования: Первичный иммунодефицит (IPEX-синдром) у мальчика первого года жизни / Е.А. Ульянова, О.А. Генова, Е.Н. Копылов и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 3. – С. 13-17. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-2>.

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY (IPEX-SYNDROME) IN A BOY OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Elena A. Ulianova¹, Oksana A. Genova², Evgenij N. Kopylov³, Pavel A. Zhilinkov⁴, Ylia V. Sharova⁵

^{1,3,4,5}Children Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich, Khabarovsk, Russia

³doctorhel@rambler.ru

⁴zhilinkov74@mail.ru

⁵Julia_sharova@mail.ru

^{1,2,3}✉ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, genetik_genova@mail.ru

Abstract. The article presents a clinical case of a rare hereditary disease - primary immunodeficiency (IPEX-syndrome) in a child of the first year of life. The role of integrated assessment and a systematic approach in the diagnosis of hereditary pathology is shown. X-linked syndrome of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (IPEX-syndrome) is genetically determined, it is manifested by autoimmunogenicity. The disease is characterized by an unfavorable prognosis: usually children die within the first year of life. Severe course of this pathology, significantly reduces the quality of life and life expectancy of young children.

The complexity of diagnostics is explained by the low prevalence of the disease in the population, the absence of obvious clinical and laboratory markers of immunodeficiency, the low alertness of pediatricians, and requires the use of modern genetic methods.

Keywords: primary immunodeficiency, IPEX syndrome, FOXP3 gene mutations, autoimmune disease, CD25+CD4+-regulatory lymphocytes, autoimmune enteropathy, intractable diarrhea, permanent neonatal diabetes mellitus, insulin-dependent diabetes mellitus autoimmune thyroiditis



For citation: Primary immunodeficiency (IPEX-syndrome) in a boy of the first year of life / E.A. Ulianova, O.A. Genova, E.N. Kopylov, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 3. – P. 13-17. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-2>.

IPEX-синдром (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) относится к группе первичных иммунодефицитов (ПИД), характеризуется утратой аутоотолерантности и аутоиммунным поражением различных органов, является редким, однако точная частота не известна. Заболевание было впервые описано В. Powell и соавт. в 1982 гг., в 2000–2001 гг. доказана его генетическая основа – описаны мутации в гене транскрипционного фактора семейства Forkhead – FOXP3 (forkhead box protein 3 gene) – наиболее специфического молекулярного маркера CD4+CD25+регуляторных Т-клеток [3, 4, 7]. Ген FOXP3 кодирует экспрессию ключевого фактора транскрипции для Т-регуляторных лимфоцитов – скарфина, расположен на X хромосоме (Xp11.23), состоит из 11 кодирующих экзонов и специфически экспрессируется CD4+CD25+регуляторными Т-клетками в тимусе и на периферии. Иммуносупрессивные CD4+CD25+ регуляторные Т-клетки составляют небольшой процент от популяции CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперов), экспрессируют рецептор α -цепи интерлейкина 2 (CD25), цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и глюкокортикоид-индуцируемый рецептор TNF (GITR), а также продуцируют иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и TGF- β . Патологические вариативные изменения гена FOXP3 приводят к нарушению его экспрессии и снижению функциональной активности скарфина, нарушению дозревания CD25+CD4+Т-регуляторных лимфоцитов, осуществляющих отрицательную селекцию аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, вследствие чего происходит потеря организмом аутоотолерантности, повышение иммунологической реактивности, развитие полиорганной аутоиммунной патологии [1, 6]. Спектр изменений в гене FOXP3 разнообразен, преимущественно представлен нонсенс-мутациями и затрагивает в большей степени 9-11 экзоны. Сегрегация заболевания осуществляется по X-сцепленному рецессивному типу.

IPEX-синдром развивается у мальчиков, преимущественно первого полугодия жизни. В аутоиммунный процесс вовлекаются кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта, некоторые эндокринные железы, снижается противоинфекционный иммунитет. Клиническая картина чаще представлена полным вариантом, но достаточно вариабельна [2]. Ядро заболевания составляют проявления аутоиммунной рефрактерной энтеропатии (некупируемая диарея), аутоиммунных эндокринопатий (аутоиммунный тиреоидит и инсулинозависимый сахарный диабет), с вовлечением кожи и слизистых (атопический дерматит). Поражение желудочно-кишечного тракта возможно на всем протяжении в виде атрофического стоматита, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной энтеропатии в виде

профузной секреторной диареи и мальабсорбции, аутоиммунного колита, кишечной непроходимости. Столь тяжелые нарушения достаточно быстро приводят к электролитным нарушениям с эксикозом, нутритивному дефициту, задержке физического развития, общей мышечной гипотрофии и гипотонии, вторичной задержке моторного развития. Поражение кожи и ее придатков, слизистых оболочек может проявляться в виде атопического или эксфолиативного дерматита, распространенной зудящей экземоподобной сыпи, псориазоподобного кожного синдрома, алопецией и ониходистрофией. При IPEX-синдроме возможна спленомегалия, гиперплазия лимфоузлов и лимфоидной ткани глоточного кольца. Данные о иммунологических лабораторных изменениях в литературе противоречивы [6], возможны признаки иммунодефицитного состояния в виде выраженного дефекта противовирусного и антибактериального иммунитета [1]. Диагноз основывается на анализе совокупности данных: семейного анамнеза, клинических проявлений и результатах лабораторных исследований, выявляющих аутоиммунную энтеропатию (аутоантитела против энтероцитов, гармонина и виллина), тиреоидит (антитела против тироглобулина и микросомальные антитела к тиреоидной пероксидазе), цитопению (антитела против тромбоцитов и нейтрофилов, положительный тест Кумбса), сахарный диабет 1-го типа (антитела против инсулина, островковых клеток поджелудочной железы или глутаматдекарбоксилазы). Подтверждается диагноз выявлением мутаций при секвенировании гена FOXP3. Вариабельность клинических проявлений IPEX-синдрома может быть обусловлена аллельной генетической гетерогенностью. Не описано четкой корреляции между характером мутаций и особенностями клинической картины заболевания, но замечены определенные ассоциации [2]. Следует отметить, что у 4 % пациентов мужского пола с перманентным неонатальным сахарным диабетом (ПНСД) выявлены мутации в гене FOXP3 [5]. Отсутствие своевременной диагностики и специализированной терапии, как правило, ведет к летальному исходу в течение 1-го года, реже – первых 2-х лет жизни вследствие сепсиса, тяжелой мальабсорбции, вакцинации.

Клинический случай

Мальчик, возраст 2 месяца. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, ЦМВИ, ВПП, от вторых нормальных срочных родов. Масса тела при рождении 3 160 г, рост – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 9-10 баллов. Неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний – норма. Однократно перенес ОРВИ. Наследственность не отягощена, брак не родственник. В контакте с инфекционными и больными COVID-19 на момент обращения не был.



С рождения мать отмечала вздутие живота и срыгивания. В возрасте 1 месяца 23 дней появились жалобы на аллергические высыпания и неустойчивый стул, находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом: «Острый гастроэнтерит неуточненный, средней степени тяжести. Синдром мальабсорбции средней степени тяжести неуточненный. Лактазная недостаточность первичная», сопутствующий диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма, распространенный, в стадии начальных проявлений, острый период. Перинатальное поражение ЦНС, синдром двигательных, вегето-висцеральных расстройств. Анемия дефицитная неуточненная, легкой степени». На фоне проводимого лечения (НАН безлактозный, парентерально – глюкозо-солевые растворы, аминовен 10 %, адсорбенты, ферменты поджелудочной железы, прокинетики, пробиотики) отмечена небольшая положительная динамика. При попытке перевода ребенка на питание смесью гидролизатом молочного белка (Нутрилон пепти Гастро) вновь появились обильные срыгивания с примесью желчи, стул до 9 раз в сутки, гомогенный разжиженный желто-зеленого цвета.

В возрасте 2 месяцев 10 дней с учетом клинической картины и недостаточной эффективности проводимой терапии направлен в Детскую краевую клиническую больницу (г. Хабаровск). При поступлении состояние оценено как тяжелое за счет симптомов кишечного токсикоза и экзикоза 2-3 степени. Ребенок пониженного питания, масса тела – 4200 г. Кожные покровы бледные, сухие, с участками мацерации и гиперемии. Тургор тканей и эластичность кожи значительно снижены. Мышечный тонус умеренно снижен. Катаральных явлений, признаков дыхательной недостаточности не наблюдалось, показатели гемодинамики в норме. ЧД 32 в минуту, сатурация 98 %. ЧСС 135 в минуту. Живот при осмотре увеличен в размерах, вздутый, перистальтика усилена, стул жидкий, водянистый, обильный желтого цвета.

В клиническом анализе крови присутствовала и в мониторинге прогрессировала дефицитная анемия на фоне низкого гематокрита, наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз $14-18 \times 10^9/\text{л}$ с нарастанием на 3-й неделе госпитализации до $41-45 \times 10^9/\text{л}$ и увеличением нейтрофилии до 73 % на фоне присоединения пневмонии. Мониторинг *биохимических показателей* выявил гипопропротеинемию до 43 г/л, преходящие электролитные нарушения (кальций – 0,78 ммоль/л, калий – 2,4 ммоль/л, хлор – 110,5 ммоль/л, натрий – 182 ммоль/л), гипербилирубинемии (билирубин – 211 ммоль/л, прямой – 194 ммоль/л, непрямой – 17 ммоль/л), гиперферментемии (АСТ – 109 ммоль/л, АЛТ – 111 ммоль/л), СРБ и прокальцитонинный тест были отрицательными. Уровень гликемии колебался на нормальных и субнормальных значениях (от 3,0 до 6,2 ммоль/л). Анализ крови на вирусные инфекции, в том числе ВИЧ – отрицательный. Посев крови на стерильность – патологически значимой микрофлоры

не выявил. Гормональный профиль щитовидной железы, в том числе антитела к тиреопероксидазе оставались на нормальных значениях – 6,9 МЕ/мл (норма – 0-9,0). Позже было выявлено снижение уровня инсулина – 2,3 мкМЕ/мл (норма – 2,0-25,0). В *иммунограмме* наблюдалось снижение показателей гуморального иммунитета IgA – 0 (норма – 0,8-4,06), низкий IgM – 1,3 (норма – 0,34-2,14), IgG – 6,54 (норма – 6,8-16,5), высокий уровень IgE – 636,5 МЕ/л. *Иммунофенотипирование лимфоцитов* выявило лейкоцитоз $34,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма – $6,4-11,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопению 8 % (норма – 39-59 %), дисбаланс в виде незначительного снижения CD3+T-лимфоцитов – 56 % (норма – 58-67 %) и CD3+CD8+T-цитотоксических клеток (Т-супрессоры) – 16 % (норма – 18-25 %), CD3-CD16+56+ NK-клеток – 8,5 % (норма – 8-17 %), нормального уровня CD3+CD4+T-хелперов – 40 % (норма – 38-50 %), CD3+CD16+56+ TNK-клетки – 0,5 % (норма – до 7 %) и регуляторного индекса – 2,5 (норма – 1,5-2,9), повышенного уровня CD19+B-лимфоциты 35 % (норма – 19-31 %).

В *копрограмме* постоянно присутствовали жирные кислоты +, крахмал внеклеточно +, слизь +++, лейкоциты, эритроциты. Мониторинг копрограммы демонстрировал сохранение патологических изменений и нарастание объема стула от 190 до 580 мл в сутки. Наблюдалось значительное повышение уровня кальпротектина – больше 1000 мкг/г (норма меньше 50,0). Панкреатическая эластаза в кале – 487,7 мкг/г (норма более 200). Мониторинг бактериологических и вирусологических анализов кала показывал отрицательный результат. Однократно была выделена условно патогенная флора – цитробактер, чувствительный к антибиотикам резерва меронему, ципрофлоксацину.

Инструментальные методы исследования

УЗИ органов брюшной полости: значимых патологических изменений не выявляли. *УЗИ почек:* в просвете ЧЛС с 2 сторон большое количество эхогенной взвеси, надпочечников – без патологии. *УЗИ сердца:* ООО, гемодинамически не значимое. *УЗИ тимуса:* без патологии, нормальный тимический индекс 0,25. При ЭФГДС с гистологическим исследованием двенадцатиперстной кишки выявлена морфологическая картина воспаления слизистой двенадцатиперстной кишки. *Ирригоскопия, ирригография, колоноскопия* выявили признаки колита, СКТ ОГК: без патологии.

Таким образом, у ребенка имела место полиорганный патология: неинфекционный гастроэнтероколит с синдромом мальабсорбции; генерализованная вирусно-бактериальная инфекция, пневмония нозокомиальная правосторонняя, очаговая, средней тяжести, гр(-); белково-энергетическая недостаточность 3 степени, токсико-дистрофическое состояние, анемия дефицитная, тяжелой степени; пищевая аллергия, смешанная форма, гастроинтестинальная, атопический дерматит, документирован высокий уровень IgE. Ребенок получал терапию: парентеральное питание из расчета: белок – 2 г/кг, жир – 3,75 г/кг, углеводы –



13 г/кг (Петикейт, Аминовен, Липофундин, глюкозо-солевые растворы), антибактериальную терапию (имипенем, амикацин, ципрофлоксацин, цефоперазон, энтерофурил, метронидазол), противогрибковую терапию (флуконазол), гемотрансфузии эритроцитарной взвеси, СЗП, дексаметазон, дицинон, витамины группы В, бифиформ, трехкратно проводилась заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,5 г/кг, на фоне которой происходила временная стабилизация состояния. Состояние пациента весь период оставалось тяжелым за счет сохраняющегося диспептического синдрома, явлений энтерита (диарея до 10 раз в сутки, потери со стулом от 190 до 580 г, вздутие живота), белково-энергетической недостаточности, эксикоза, отмечалась гепатомегалия (4,5 см ниже края реберной дуги), увеличение селезенки (+1 см), снижение диуреза, отсутствие положительной динамики массы тела (потеря составила 329 г).

Учитывая возраст клинической манифестации заболевания, тяжесть состояния, полисистемность поражения с преимущественным вовлечением средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, иммунный дисбаланс, длительность течения заболевания и отсутствие эффекта от проводимой терапии был установлен диагноз «Первичный иммунодефицит (ПИД) неуточненный». Диагноз подтвержден и уточнен (ПИД, IPEX-синдром) методом высокопроизводительного секвенирования ДНК по панели

«Иммунологическая» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ. В 8 интроне в регионе донорного сайта сплайсинга гена FOXP3 выявлен клинически значимый патогенный вариант – chrX: 49255424 C>T, c.816+5G>A в гемизиготном состоянии.

Принимая во внимание основной диагноз, тяжесть состояния, потребность в специализированном лечении (ТКМ), ребенок был переведен в Федеральный медицинский центр, с последующей госпитализацией в специализированный центр, где была проведена трансплантация костного мозга в возрасте 1 года 2 месяцев. После длительного периода лечения и реабилитации пациент возвратился к месту проживания, в настоящее время за ним установлено амбулаторное наблюдение.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного подхода в оценке полисистемной клинической симптоматики в педиатрической практике.

Внедрение неонатального скрининга на ПИД на территории Российской Федерации с 2023 г. упростит раннюю диагностику столь тяжелого заболевания в неотягощенных по IPEX-синдрому семьях, своевременную терапию, а также тактику репродуктивного поведения и, возможно, в дальнейшем – неинвазивную пренатальную диагностику.

Список источников

1. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Тюльпаков А.Н. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 60 (5). – С. 29-33.
2. Чубарова А.И., Шумилов П.В., Костомарова Е.А., Хаматвалеева Г.Р., Дмитриева Ю.А. Клинический случай синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX-синдрома) с изолированным поражением кишечника // Педиатрия. – 2016. – № 95 (6). – С. 187-192.
3. Bennett C.L., Yoshioka R., Kiyosawa H., Barker D.F., Fain P.R., Shigeoka A.O., et al. X-Linked Syndrome of Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction, and Diarrhea Maps to Xp11.23-Xq13.3 // The American Journal of Human Genetics. – 2000. – № 66 (2). – P. 461-468. doi: 10.1086/302761.
4. Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., Lederman H.M., Voulgaropoulos C., Helms C., et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome // Journal of Clinical Investigation. – 2000. – № 106 (12). – P. R75-R81. doi: 10.1172/jci11679.
5. Rubio-Cabezas O., Minton J.A.L., Caswell R., Shield J.P., Deiss D., Sumnik Z., et al. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes // Diabetes Care. – 2009. – № 32 (1). – P. 111-116. DOI: 10.2337/DC08-1188.
6. Shadrin O.G., Marushko T.L., Volokha A.P., Marushko R.V. (2022). Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome // Literature review and clinical case. Modern Pediatrics. – Ukraine. – № 2(122). – P. 63-71. doi 10.15574/SP.2022.122.63.
7. Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J., Faravelli F., Casanova J.-L., Buist N., et al. Nature Genetics. – 2001. – № 27 (1). – P. 18-20. doi: 10.1038/83707.

References

1. Tikhonovich Yu.V., Petryaykina E.E., Rybkina I.G., Garyaeva I.V., Tyulpakov A.N. X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy syndrome (IPEX syndrome): a case report and a brief review of the literature // Problems of Endocrinology. – 2014. – Vol. 60 (5). – P. 29-33.
2. Chubarova A.I., Shumilov P.V., Kostomarova E.A., Khamatvaleeva G.R., Dmitrieva Yu.A. Clinical case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy syndrome (IPEX-syndrome) with isolated intestinal lesion // Pediatrics. – 2016. – Vol. 95 (6). – P. 187-192.



3. Bennett C.L., Yoshioka R., Kiyosawa H., Barker D.F., Fain P.R., Shigeoka A.O., et al. X-Linked Syndrome of Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction, and Diarrhea Maps to Xp11.23-Xq13.3 // The American Journal of Human Genetics. – 2000. – № 66 (2). – P. 461-468. doi: 10.1086/302761.
4. Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., Lederman H.M., Voulgaropoulos C., Helms C., et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome // Journal of Clinical Investigation. – 2000. – № 106 (12). – R75-R81. doi: 10.1172/jci11679.
5. Rubio-Cabezas O., Minton J.A.L., Caswell R., Shield J.P., Deiss D., Sumnik Z., et al. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes // Diabetes Care. – 2009. – № 32 (1). – P. 111-116. DOI: 10.2337/DC08-1188.
6. Shadrin O.G., Marushko T.L., Volokha A.P., Marushko R.V. (2022). Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome // Literature review and clinical case. Modern Pediatrics. – Ukraine. – № 2(122). – P. 63-71. doi 10.15574/SP.2022.122.63.
7. Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J., Faravelli F., Casanova J.-L., Buist N., et al. Nature Genetics. – 2001. – № 27 (1). – P. 18-20. doi: 10.1038/83707.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 11.07.2023.

The article was accepted for publication 11.07.2023.

