

# **«Маски» первичных иммунодефицитов**

**Проф. Кондратенко И.В.  
ОСП Российская детская клиническая больница  
ФГОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава РФ, г. Москва**



***IX Межрегиональное совещание  
НОДГО 26-28 апреля 2018 г.  
Санкт-Петербург***



# «Маски» первичных иммунодефицитов

**Как отличить  
иммунодефицит от  
других  
заболеваний**





## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИД

### ✓ НАРУШЕНИЯ ПРОТОВОИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### ➤ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

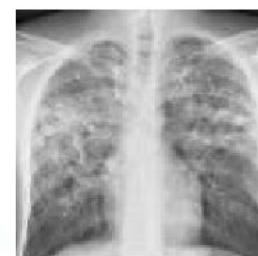


#### ➤ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

#### ➤ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ



#### ➤ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ





# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИД

## ✓ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- ✓ Аллергические
- ✓ Аутоиммунные
- ✓ Аутовоспалительные
- ✓ Гемоцитопении
- ✓ Изменения со стороны костно-мышечной системы
- ✓ Аномалии лицевого скелета
- ✓ Пороки развития





# КАК РАЗЛИЧИТЬ И ПРАВИЛЬНО ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ

**Различные  
заболевания**



**Иммунодефицит**



РДКБ  
РНИМУ

РДКБ  
РНИМУ



# «Маски» первичных иммунодефицитов



**Первичные иммунодефициты всегда имеют основной «бросающийся в глаза» клинический симптом, привлекающий внимание и важные дополнительные, позволяющие диагностировать иммунодефицит**



Главный, «бросающийся в глаза» симптом

Дополнительные клинико-лабораторные симптомы





# ДЕРМАТИТ + ...



Поражение кожи + БЦЖит + + отставание в развитии лоложительный семейный анамнез - **ТКИН**



Грибковый дерматит + БЦЖит + онихоми-коз + отставание в развитии - **ТКИН**







# ДЕРМАТИТ + ...

Ребенок 9 месяцев, с месяца длительно лечился по поводу «атопического» дерматита с неудовлетворительным эффектом, постепенно улучшение состояния кожи, рецидивирующие инфекции.

## Иммунофенотипирование лимфоцитов:

Лейкоциты -  $3,9 \times 10^9/\text{л}$

Лимфоциты - 42 % ( $1,66 \times 10^9/\text{л}$ )

CD3+ - 45 % ( $0,68 \times 10^9/\text{л}$ )

CD4+ - 8 % ( $0,12 \times 10^9/\text{л}$ )

CD8+ - 37 % ( $0,56 \times 10^9/\text{л}$ )

CD3+ TCR $\alpha/\beta$  - 44 %

CD3+CD25+ - 0,7 % ( $0,01 \times 10^9/\text{л}$ )

CD3-CD16+/56+ - 3 % ( $0,05 \times 10^9/\text{л}$ )

CD19+ - 52 % ( $0,79 \times 10^9/\text{л}$ )



# ДЕРМАТИТ + ...



Диагноз подтвержден генетически (Т-В+NK-) – мутация  
общей гамма цепи

HLA типирование мать:		HLA типирование ребенок:			HLA типирование отец:		
A*03:01	A*68:01	A*03:01	A*68:01		A*02:01	A*68:01	
B* 35:03	B* 44:02	B* 35:03	B* 44:02	B* 08:01	B* 08:01	B* 35:03	
C*04:01	C*07:04	C*04:01	C*07:04	C*07:01	C*04:01	C*07:01	
DRB1*08:01	DRB1*13:02	DRB1*08:01	DRB1*13:02	DRB1*03:01	DRB1*01:01	DRB1*03:01	
DQB1*04:02	DQB1*06:04	DQB1*04:02	DQB1*06:04	DQB1*05:01	DQB1*02:01	DQB1*05:01	

Диагноз подтвержден генетически (Т-В+NK-).

При HLA типировании у ребенка выявлено 3 аллели (материнские лимфоциты)

При исследовании линейного химеризма 98% CD3+ лимфоцитов – материнские

При генетическом исследовании (поиске мутации) выявлен «чужеродный» (материнский) генетический материал

**Приживление материнских трансплацентрано переданных лимфоцитов вызывает реакцию сходную с кожной формой РТПХ.**



# ДЕРМАТИТ + ...



**Эксфолиативный  
дерматит при  
трансплацентарной  
РТПХ.**

*Richard P. Usatine, Camille Sabella, Mindy Ann Smith, E.J. Mayeaux, Jr., Heidi S. Chumley, Elumalai Appachi. The Color Atlas of Pediatrics, 2015*





# ДЕРМАТИТ + ...



Д



[Redacted]



[Redacted]



Дерматит (эритродермия)+ семейный анамнез (смерть старшего брата от инфекций) лимфаденопатия, инфекции, гиперэозинофилия – **ТКИН, синдром Оменн**

Дерматит (эритродермия) + семейный анамнез - 2 старшие сестры страдали дерматитом, алопецией, умерли от в возрасте 4 и 6 месяцев от инфекции, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, эозинофилия, повышение общего IgE

**ТКИН – синдром Оменн**



РНИМУ

РДБ

РНИМУ

УМИ

РДБ

РДБ



# ДЕРМАТИТ + .



ФГБУН  
Федеральный научный центр  
дерматовенерологии и  
косметологии  
РНИМУ

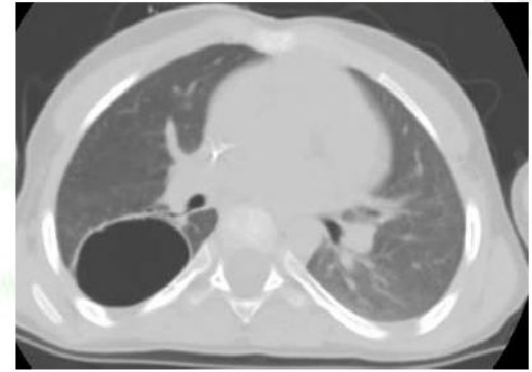
ФГБУН  
Федеральный научный центр  
дерматовенерологии и  
косметологии  
РНИМУ

ФГБУН  
Федеральный научный центр  
дерматовенерологии и  
косметологии  
РНИМУ

ФГБУН  
Федеральный научный центр  
дерматовенерологии и  
косметологии  
РНИМУ



# ДЕРМАТИТИТ + ...



П



# ДЕРМАТИТ + ...



Дерматит + аномалии лицевого скелета, пневматоцеле, гипертелоризм, задержка смены зубов, холодные абсцессы, выраженное повышение концентрации IgE, склонность к переломам после незначительных травм – **Синдром Гипериммуноглобулинемии E.**





# ДЕРМАТИТ + ...



РНИМУ



Экзематозное поражение конечностей с лихеноидными бляшками (a), зудящая экзема (b), экстенсивное поражение кожи с множественными псориазоподобными бляшками (c,d) и атопический дерматит в области лица (e), диффузное поражение кожи, энтеропатия у ребенка раннего возраста (f), поражение кожи, выраженная гипотрофия, энтеропатия, диабет I типа, геморрагический синдром у новорожденного.

*Halabi-Tawil et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. Br J Dermatol. 2009 Mar;160(3):645-51*





# ДЕРМАТИТ + ...

Экзематозное поражение конечностей с лихеноидными бляшками (а), зудящая экзема (b), экстенсивное поражение кожи с множественными псориазоподобными бляшками (с,d) и атопический дерматит в области лица (е), диффузное поражение кожи, энтеропатия у ребенка раннего возраста (f), поражение кожи, выраженная гипотрофия, энтеропатия, диабет I типа, геморрагический синдром у новорожденного.

**Синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-linked - IPEX)**





РЛКБ



# ДЕРМАТИТ + ...



Стойкое эритематозное поражение кожи кончика носа, папулезные высыпания на коже туловища и конечностей у двух братьев. У мамы – дискоидная волчанка.

У старшего брата – рецидивирующие абсцессы печени, у младшего – бронхиты, воспалительное поражение кишечника – **Хроническая гранулематозная болезнь с развитием дискоидной волчанки**





# ДЕРМАТИТ + ...



STING (Stimulator of interferon genes)-ассоциированная васкулопатия является аутосомно-рецессивной аутовоспалительной васкулопатией, манифестирующей в младенческом возрасте, характеризующейся наличием очагов поражения кожи на концах пальцев рук и ног, ушах и носе. У многих больных развиваются эпизоды лихорадки, воспалительная интерстициальная болезнь легких, приводящая к фиброзу. В пораженных очагах кожи выявляется сосудистое воспаление с отложениями IgM и C3.

Молекулярно-генетической основой SAVI являются мутации гена *STING*, кодирующего ключевую адапторную молекулу cGAS-зависимого DNA распознающего пути. Мутации приводят к повышению функции и постоянной активации IFN I типа

**SAVI - STING -ассоциированная васкулопатия (STING (Stimulator of interferon genes)-Associated Vasculopathy, Infantile-Onset).**

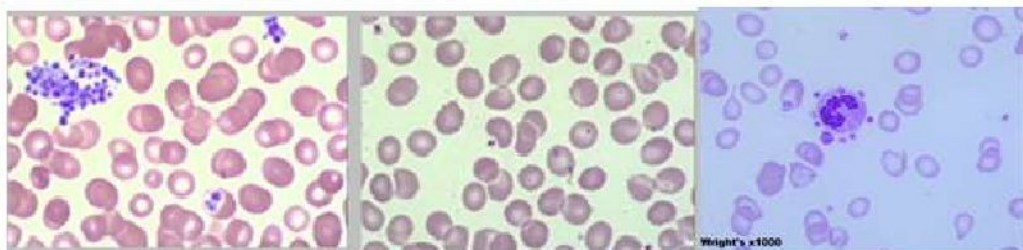
*Liu Y., Jesus A.A., Marrero B., Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):507-518.*



# ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ + ...



Тромбоцитопения + дерматит, инфекции, в том числе оппортунистические аутоиммунные цитопении (в том числе тромбоцитопения, инфекции, аутоиммунные и осложнения (нефрит, артрит), онкологические заболевания – **Синдром Вискотта-Олдрича**



Особенности тромбоцитопении при WAS. Слева-направо: Нормальный тромбоцитарный сгусток,

микротромбоцитопения, нормальная отшнуровка тромбоцитов в КОСТНОМ МОЗГЕ. <http://www.cai.md.chula.ac.th/lesson/lesson4802/html/05type04.html>



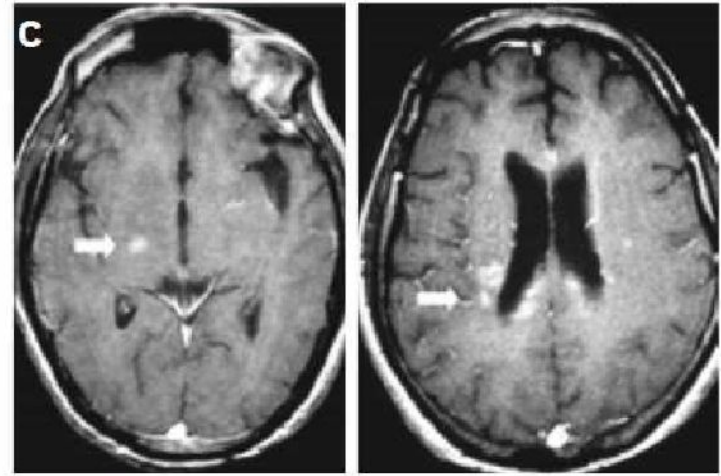
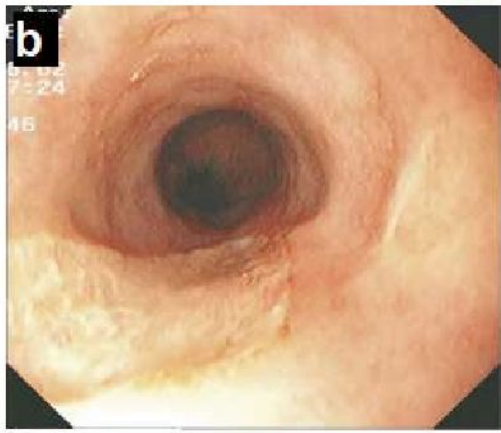


# ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ + ...



Проявления CMV инфекции при WAS:

Контагиозный моллюск



Собственные наблюдения

**а – ретинит, б - энтерит, с - энцефалит.** <https://entokey.com/ophthalmic-disorders-associated-with-selected-primary-and-acquired-immunodeficiency-diseases/>



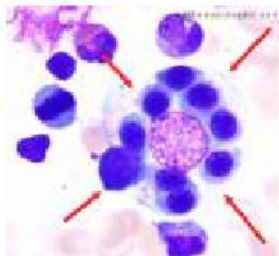
# ЦИТОПЕНИИ +



## Сыпь у пациентов с FHLH.

a - [www.histio.org](http://www.histio.org)

b - Morrell D.S., et al. *Manifestations of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arch Dermatol.* 2002;138(9):1208-1212.



## Гемофагоцитоз

<https://askhematologist.com/wp-content/uploads/2017/08/Hemophagocytosis-2-300x300.png>

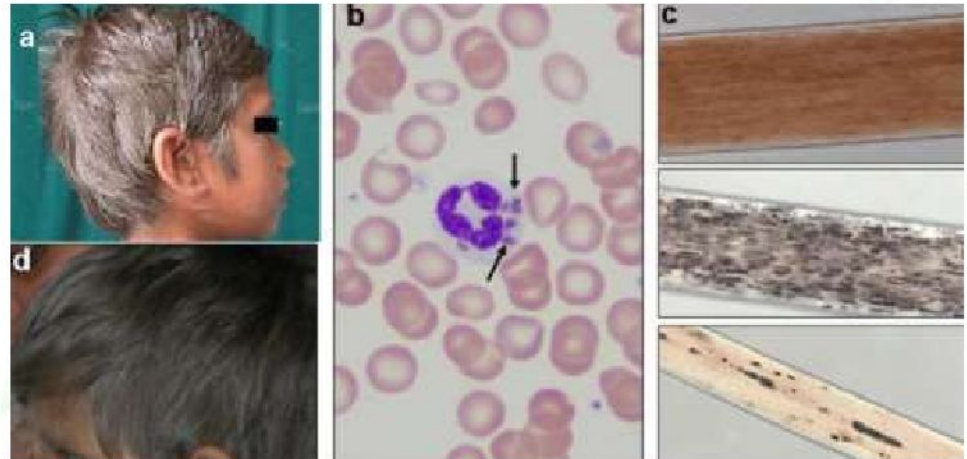
## Анемия, тромбоцитопения, нейтропения+

- Спленомегалия
  - Цитопения 2 клеточные линии, гемоглобин < 90 g/L
  - Нейтрофлы < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L
  - Гипетриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (триглицериды натошак 3 mmol/L, фибриноген < 1.5 g/l)
  - Ферритин 500 µg/L
  - sCD25 2400 U/mL
  - Снижена или отсутствует активность НК
  - Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, или лимфатических узлах
  - +/-наличие симптомов поражения головного мозга с умеренным плеоцитозом и/или повышенным белком; повышение трансаминаз и билирубина, LDH > 1000 U/L
- Клинические и лабораторные критерии (5/8 признаков) – **Наследственный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз**





# ЦИТОПЕНИИ +



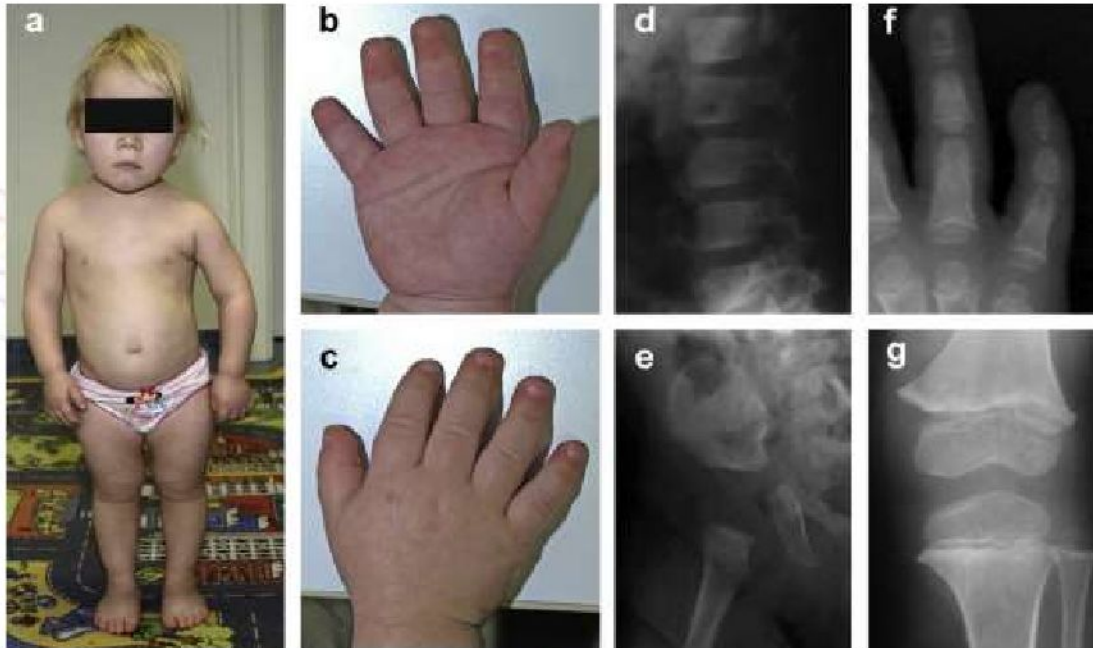
Цитопении + альбинизм (особенно глазной) – **синдром Чедиака-Хигаши (+специфические азурофильные гранулы) HCS, синдром Гишелли GS2**. Правый рисунок – а) фаза акселерации HCS – гепатит, асцит, гемофагоцитоз; б) серебристые волосы, незначительная цитопения. Левый рисунок: Клинические и морфологические характеристики HCS и GS2. (а) серебристые волосы пациента с HCS. (b) Мазок периферической крови больного CHS – перинуклеарные гигантские гранулы в полиморфноядерном лейкоците. (c) Световая микроскопия волос от нормального индивидуума (верх), пациента с CHS (середина), и пациента с GS2 (низ). (d) Серебристо-серые волосы пациента с GS2.

Левый рисунок: Huizing M., Helipp-Wooley A., Westbroek W., Gunay-Aygun M., Gahl W.A. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 2008, 9, 359-386.





# ЦИТОПЕНИИ +



Метафизарная дисплазия, гипотрихоз., выраженная задержка роста, гипермобильность суставов, особенно кистей и стоп. Волосы редкие тонкие с отсутствием центральной пигментации, возможна тотальная алопеция. Повышена чувствительность

к бактериальным, и вирусным инфекциям.

Иммунная дисрегуляция – (аутоиммунная гемолитическая анемия, нейтропения, тиреоидит), аллергических процессов, тяжелых заболевания респираторного тракта (лимфоплазмоцитраный бронхиолит), гранулематозных воспалительных поражений кожи и внутренних органов. Дефицит эритропоэза - макроцитарная анемия. Пороки желудочно-кишечного тракта - болезнь Гиршунга, короткая толстая кишка.

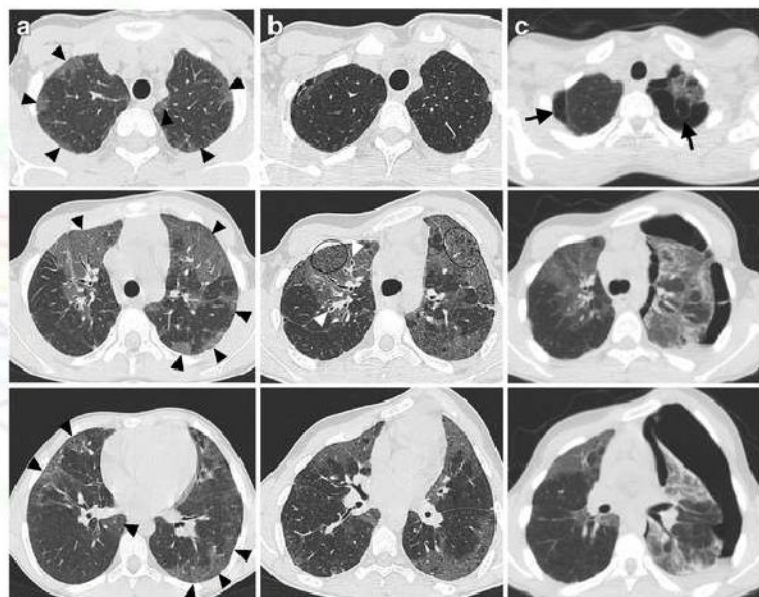




# ЦИТОПЕНИИ+



Внешний вид пациента



Цитопении + альбинизм (особенно глазной), поражение легких (идиопатический фиброз), гемофагоцитоз в фазе акселерации, поражение легких (идиопатический фиброз) - **синдромы Hermansky-Pudlak 2/9.**

*haradwaj V., Mumford A., de la Fuente J., Chakravorty S. A Case of Hermansky Pudlak Syndrome Type 2. Blood 2011 118:4919.*

*Hengst M., Naehrlich L., Mahavadi P., et al, Hermansky-Pudlak syndrome type 2 manifests with fibrosing lung disease early in childhood. Orphanet J Rare Dis. 2018 Mar 27;13(1):42.*



# АУТОИММУННЫЕ ЦИТОПЕНИИ+



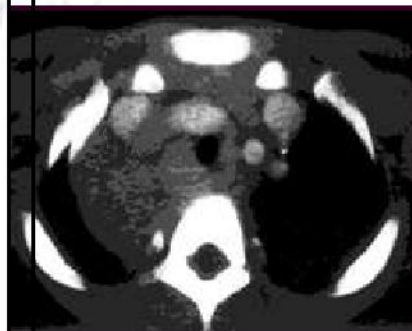
Мыши линии LPR



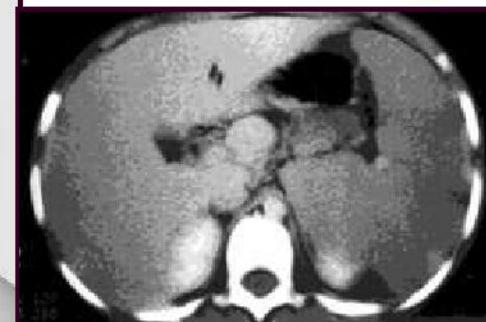
Собственные данные



V. Koneti Rao 2011



Stephen E. Straus, 1999



# АУТОИММУНЫЕ ЦИТОПЕНИИ+

Незлокачественная, неинфекционная лимфопролиферация в виде генерализованной лимфаденопатии, гепато- и/или спленомегалии. Лимфаденопатия характеризуется увеличением как периферических шейных, подмышечных, подчелюстных, паховых, иногда - заушных), так и внутригрудных и ретроперитонеальных лимфоузлов. Лимфопролиферация является хронической (>6 месяцев). Реже лимфаденопатия захватывает всего несколько регионов (не менее двух). Спленомегалия от средних до больших размеров - **ALPS**



# АУТОИММУНЫЕ ЦИТОПЕНИИ+

- Агаммаглобулинемия/снижение IgA и IgG с нормальным или повышенным IgM
- Повышенная склонность к инфекциям
- Интерстициальное заболевание легких
- Различные аутоиммунные проявления
- EBV-индуцированная лимфопролиферация
- Лимфома Беркитта
- Гепатит
- Увеит
- Хроническая диаррея

Встречаются при **CVID**, дефиците **CTLA4**, **LBRA**, синдромах гипериммуноглобулинемии **M**





# МИКРОЦЕФАЛИЯ +





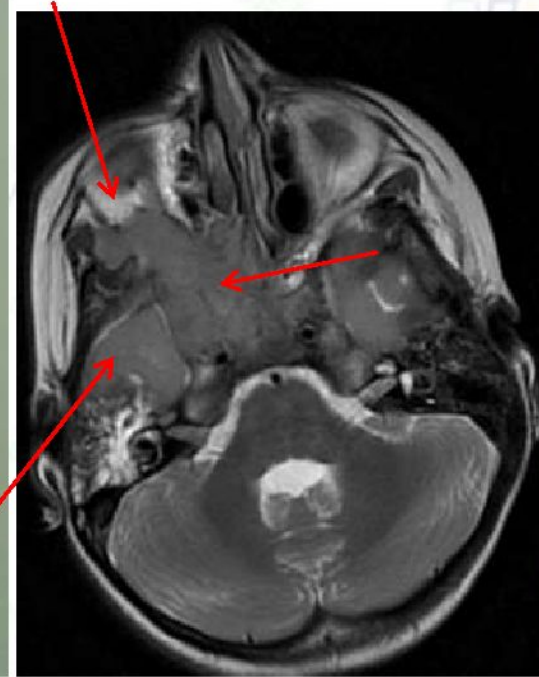
# МИКРОЦЕФАЛИЯ +



**Микроцефалия+ аномалии лицевого скелета, гипогаммаглобулинемия, васкулит, впоследствии - глиобластома - синдром хромосомных поломок Ниймеген**



# МИКРОЦЕФАЛИЯ +



**Микроцефалия+ аномалии лицевого скелета, близкое к норма содержание иммуноглобулинов, В-лимфома - синдром хромосомных поломок Ниймеген**



# МИКРОЦЕФАЛИЯ +



**Микроцефалия +  
аномалии лицевого  
скелета,  
гипогаммаглобу-  
линемия, -**



**синдром  
хромосомных  
поломок Ниймеген**

**Рецидивирующие  
бронхиты,  
В-лимфома,  
артрит**

**нейтропения,  
некроз языка,  
впоследствии –  
апластическая  
анемия**







# МИКРОЦЕФАЛИЯ +



(a)



(b)

**Дефицит DNALig4, умерено-выраженная гипоплазия кроветворения, сопутствующих пороков нет**  
(Собственные наблюдения)

**Дефицит Cernunnos-XLF. Иммунофенотип ТКИН, сопутствующие пороки развития**



Funda Erol Çipe F.E. et al. Cernunnos/XLF Deficiency: A Syndromic Primary Immunodeficiency  
*Case Reports in Pediatrics*, 2014



# МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ +ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА.



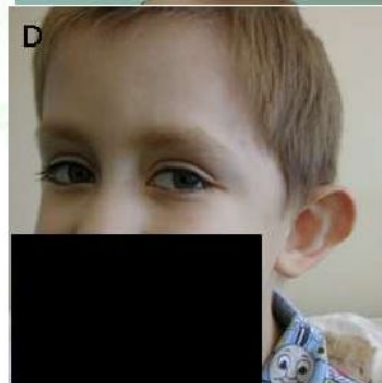
Пороки сердца и крупных сосудов, гипоплазия тимуса, возможно наличие других пороков (полидактилия, пороки почек) пороки лицевого скелета (гипертелоризм, низко посаженные уши, расщелины

верхней губы и неба. Иммунодефицит разной степени выраженности от ТКИН до минимальных нарушений, склонность к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунные цитопении), гипоплазия паращитовидных желез с гипофункцией, гипотиреоз, отставание в интеллектуальном развитии разной степени – **Синдром Ди-Джорджи**





# МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ +ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА.

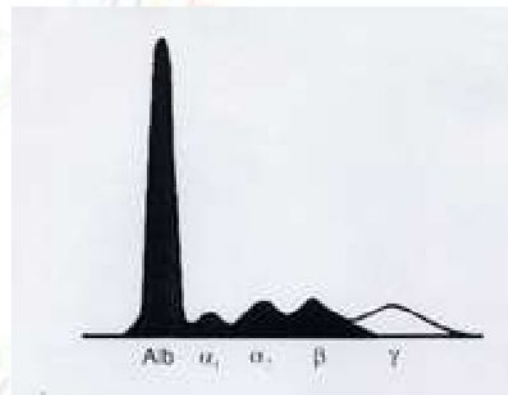


Пороки сердца и крупных сосудов, возможно наличие других пороков (полидактилия, пороки почек) пороки лицевого скелета (гипертелоризм, низко посаженные уши, расщелины верхней губы и неба), выворот наружного края нижнего века дисплазия тазобедренных суставов, фетальные подушечки на пальцах Иммунодефицит разной степени выраженности склонность к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям

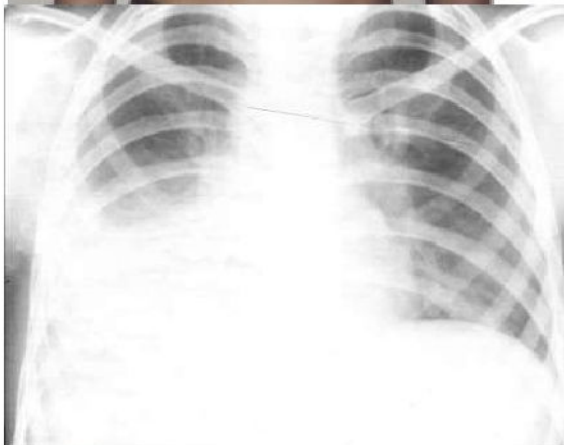
(аутоиммунные цитопении), отставание в физическом развитии, в интеллектуальном - разной степени – **Синдром Кабуки 1 или 2 типа**



# КАШЕЛЬ, РИНИТ, ОДЫШКА



Снижение гаммаглобулинов в биохимическом анализе крови (мужской пол, семейный анамнез), повторные пневмонии



Х-сцепленная или аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия



# КАШЕЛЬ, РИНИТ, ОДЫШКА



Гепатоспленомегалия,  
агаммаглобулинемия с В-  
клетками -

Общая переменная  
иммунная недостаточность,  
**GLILD**





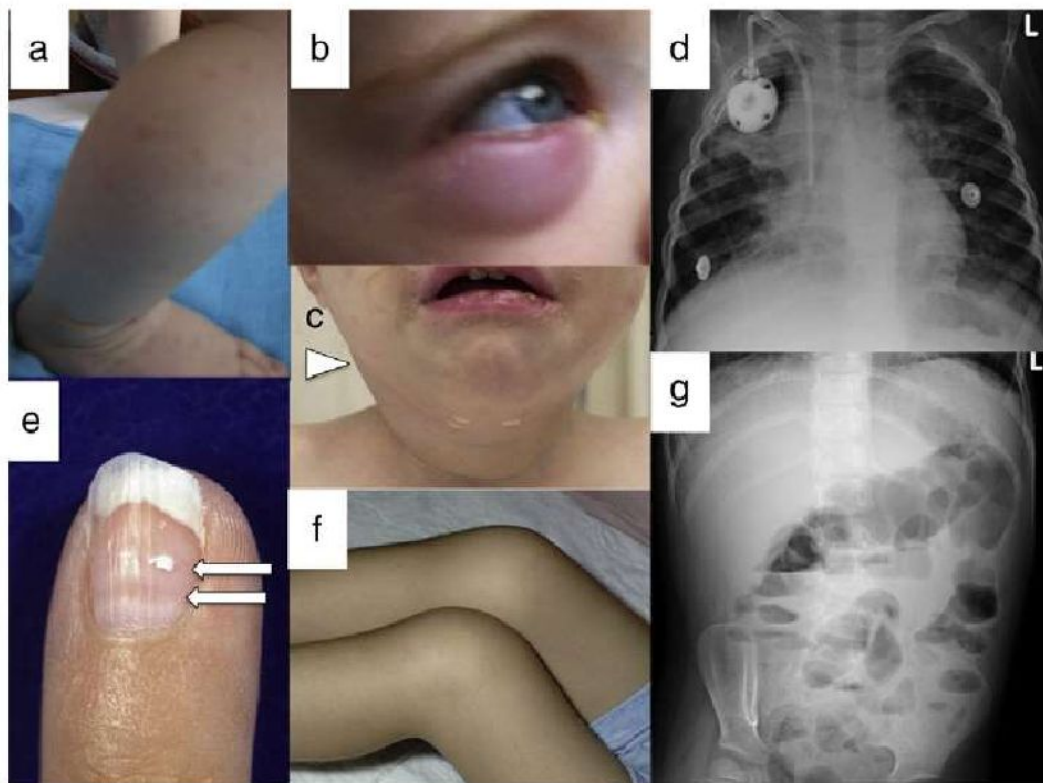
# АРТРИТ



Снижение сывороточных иммуноглобулинов, в зависимости от наличия или отсутствия В-клеток и других симптомов

**Х-сцепленная или аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, ОВИН, NBS, WAS...**

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ



**а) макулопапулезная сыпь, б) периорбитальная эритема, в) увеличение шейных лимфоузлов, д) двухсторонняя пневмония, е) поперечная исчерченность ногтей вызванная рецидивирующими эпизодами лихорадки, ф) артрит, г) острая обструкция кишечника, вызванная перитонеальными спайками.**



Синдром



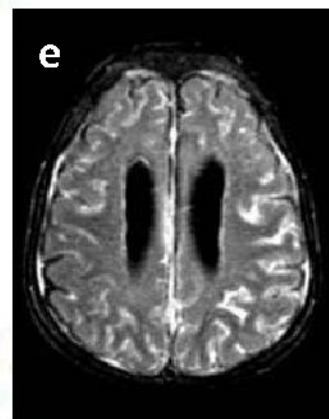
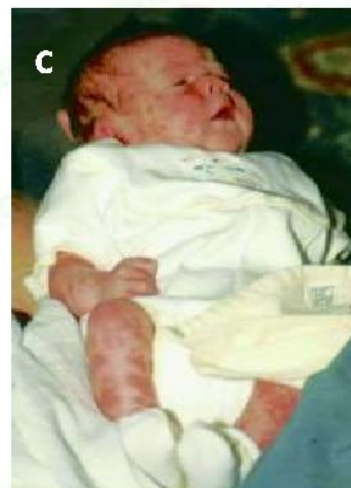
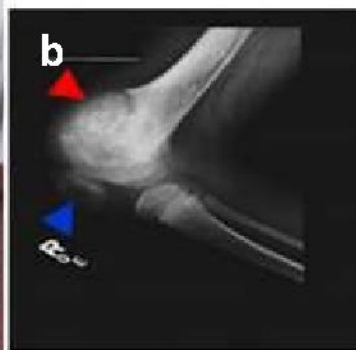
Макл-Уэллса.



<http://angelarudd.blogspot.ru/2014/06/muckle-wells-syndrome-in-beginning.html>



# Клинические проявления NOMID



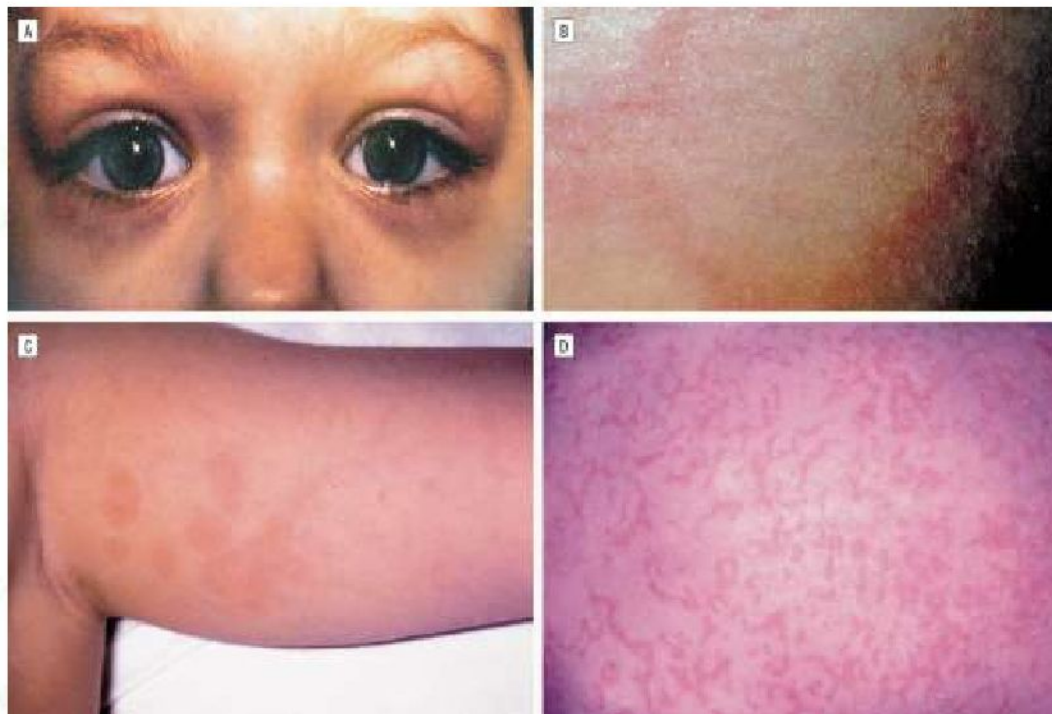
Деформация коленных суставов (a), рентгенография коленных суставов (гиперплазия надколенника и эпифизов длинных костей (b), кожная сыпь (c), гидроцефалия (d), компьютерная томография: поражение головного мозга (e).

<https://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/rheumatology-rounds/round-26-the-expanding-spectrum-of-systemic-autoinflammatory-diseases-misadventures-in-the-genomics-of-inflammation/>. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/neonatal-onset-multisystem-inflammatory-disease>.

<http://autoinflammatory.org/nomid.php>



# Клинические проявления TRAPS.



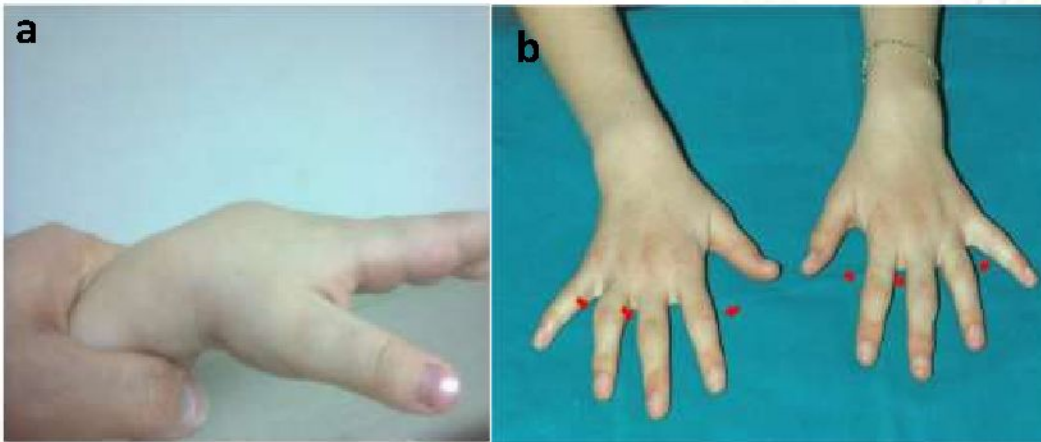
**А) – периорбитальный отек, (В) – большие аннулярные  
бляшки, (С) – эритематозные макулы, (D) – генерализованная  
сетчатая эритематозная сыпь.**



# Клинические проявления синдрома Блау



Макулопапулезная сыпь у ребенка с синдромом Блау (возраст 5 месяцев)



Припухлость тыльной стороны кисти (а). Кампилодактилия (б).



# ОТЕК КВИНКЕ



Аутосомно-доминантное заболевание, холодные не зудящие отеки, не сопровождаются крапивницей возникают после травм или спонтанно –

**Наследственный ангионевротический отек**



# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК



- Отеки без крапивницы
- Как правило тяжелые отеки лица, глотки и гортани, желудочно-кишечного и урогенитального тракта
- Продолжительность атак – нарастание в течение первых 24 часов, обратное развитие в течение 2-4 дней
- Нет ответа на терапию антигистаминными препаратами, кортикостероидами и эпинефрином (состояние может ухудшиться!)
- Атаки непредсказуемы и варьируют по частоте
- Часто провоцируются травмой или стрессом



# ДИАГНОСТИКА ИММУНОДЕФИЦИТОВ



## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Анамнез (какие клинические симптомы изменения в анализах были у ребенка ранее, генеалогия) + Осмотр



**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**



**ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**



**ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА**



**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

**ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

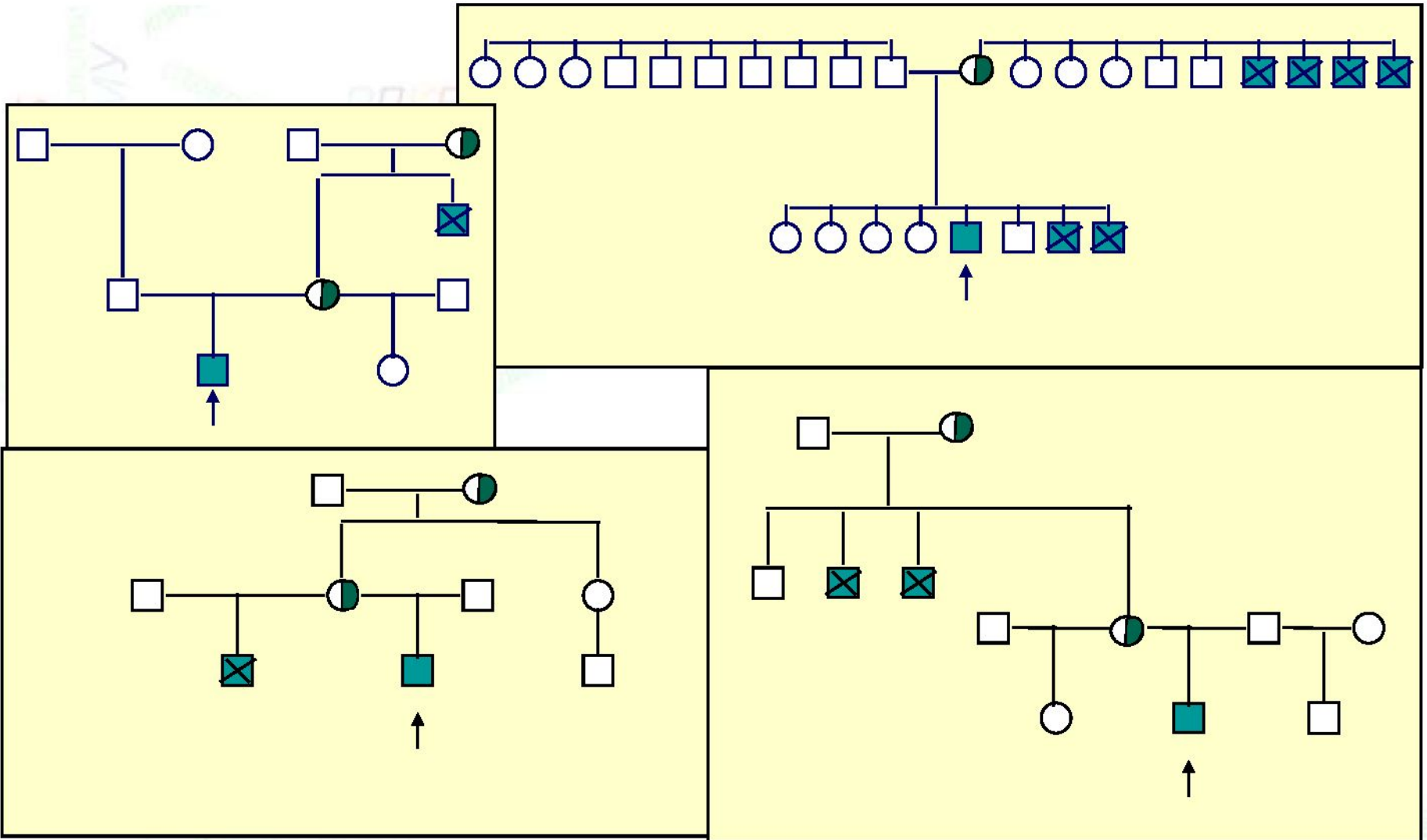




РДКБ



# РОДОСЛОВНЫЕ БОЛЬНЫХ С Х-СЦЕПЛЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



РНИМУ

РНИМУ



## Неинфекционные проявления, которые могут быть отнесены к настораживающим признакам

- Гематологические нарушения (тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, нейтропения)
- Дерматологические проявления (эритродермия, дерматит)
- Неврологические нарушения (прогрессирующая атаксия)
- Доброкачественная лимфаденопатия, гепатоспленоомегалия
- Гипоплазия лимфатических узлов
- Различные дисморфические черты и пороки развития (особенно в сочетанные): микроцефалия, дисплазия лицевого скелета, расщелины верхней губы и неба,
- Пороки сердца (особенно в сочетании с гипоплазией тимуса, выявленной при кардиохирургических операциях), полидактилия, пороки развития почек, атрезия ануса
- Воспалительные заболевания кишечника, особенно с ранним началом
- Артрит и другие аутоиммунные проявления, включая эндокринопатии
- Периодические лихорадки, сопровождающиеся лабораторными воспалительными изменениями
- Рецидивирующие переломы (иногда имитирующие несовершенный остеогенез)
- Склерозирующий холангит
- Пневматоцеле (иногда обнаруживаются случайно)



**Если знать о существовании  
заболевания учесть все особенности,  
убрать лишнее, обратить внимание на  
совокупность признаков**



**то «узнать» первичный иммунодефицит не так  
трудно!**



# Спасибо за внимание



Москва, 119571, Ленинский проспект, 117

Факс: (495) 935-61-18

E-mail: [clinica@rdkb.ru](mailto:clinica@rdkb.ru)