

«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	- 3,9x10 ⁹ /л		
Лимфоциты	- 42 % (1,66x10 ⁹ /л)	CD3+ TCRα/β	- 44 %
CD3+	- 45 % (0,68x10 ⁹ /л)	CD3+CD25+	- 0,7 % (0,01x10 ⁹ /л)
CD4+	- 8 % (0,12x10 ⁹ /л)	CD3-CD16+/56+	- 3 % (0,05x10 ⁹ /л)
CD8+	- 37 % (0,56x10 ⁹ /л)	CD19+	- 52 % (0,79x10 ⁹ /л)



ДЕРМАТИТ + ...



Диагноз подтвержден генетически (Т-В+НК-) – 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+НК-).

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

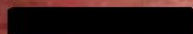




ДЕРМАТИТ + ...



Д



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

М



ТКИН – синдром Оменн



РНИМУ

РДБ

РНИМУ

УМИН

РДБ

РДБ

РНИМУ

РДБ

РДБ



ДЕРМАТИТ + .



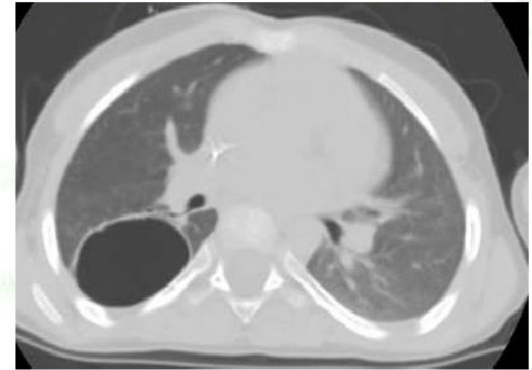
ФГБУН
Федеральный научный центр
дерматовенерологии и
косметологии
РНИМУ

ФГБУН
Федеральный научный центр
дерматовенерологии и
косметологии
РНИМУ

ФГБУН
Федеральный научный центр
дерматовенерологии и
косметологии
РНИМУ



ДЕРМАТИТИТ + ...



П

С

К



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), эктенсивное 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).

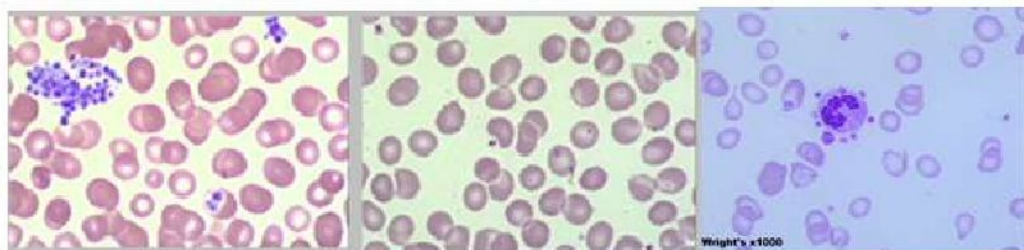
Liu Y., Jesus A.A., Marrero B., Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):507-518.



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>



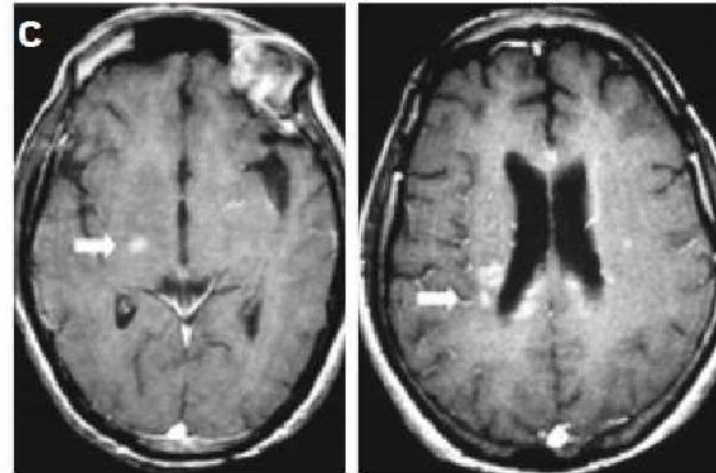
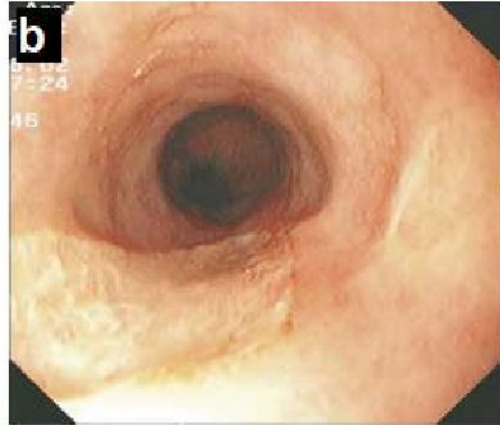


ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ + ...



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/>



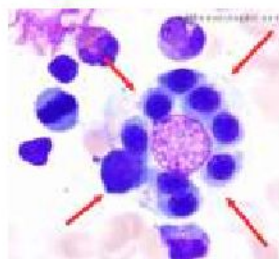
ЦИТОПЕНИИ +



Сыпь у пациентов с FHLH.

a - www.histio.org

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>

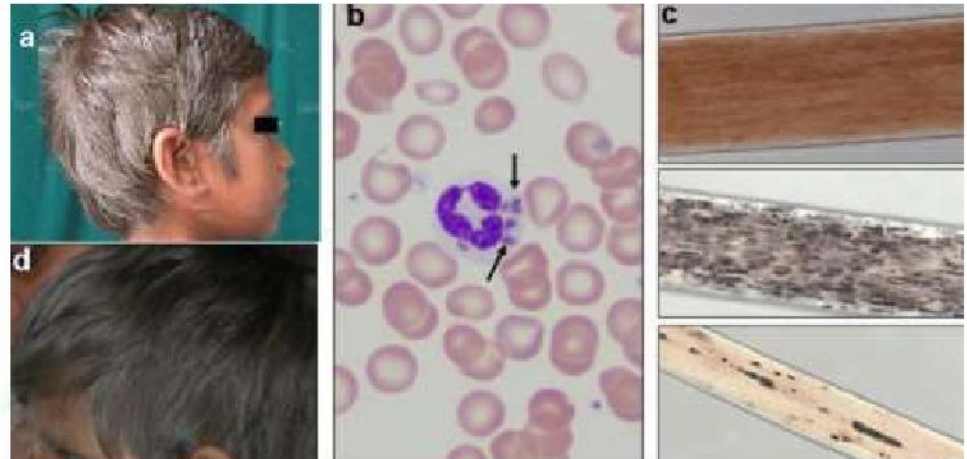
Анемия, тромбоцитопения, нейтропения+

- Спленомегалия
 - Цитопения 2 клеточные линии, гемоглобин < 90 g/L
 - Нейтрофлы < 1.0 x 10⁹/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 +



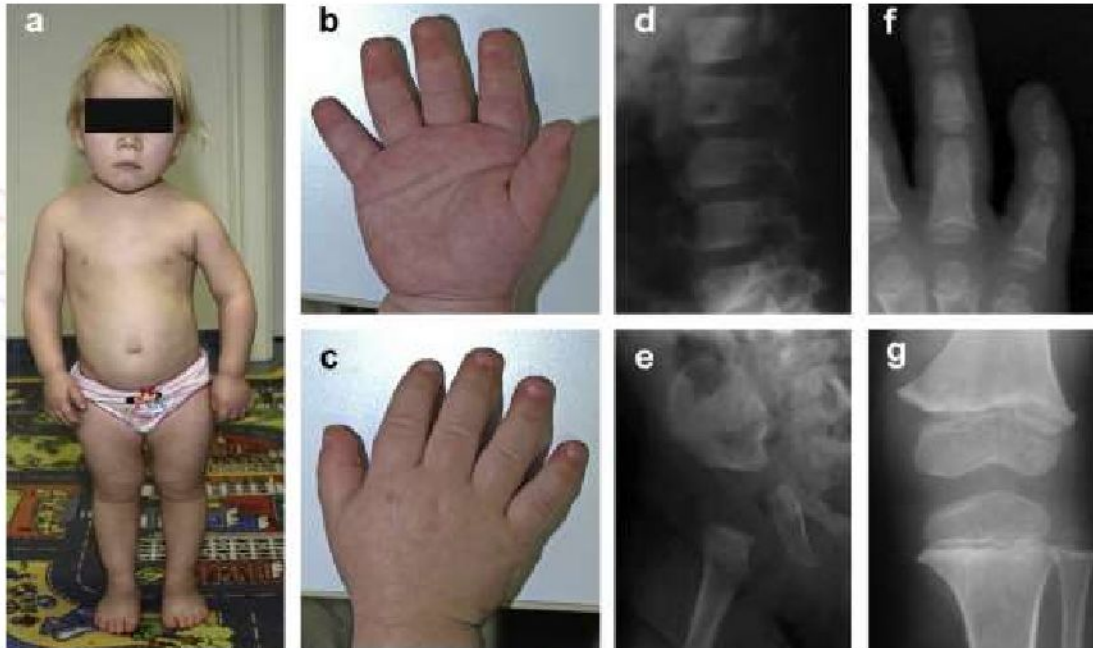
Цитопении + альбинизм (особенно глазной) – **синдром Чедиака-Хигаши (+специфические азурофильные гранулы) HCS, синдром Гишелли GS2**. Правый рисунок – а) фаза акселерации HCS – гепатит, асцит, гемофагоцитоз; б) серебристые волосы, незначительная цитопения. Левый рисунок: Клинические и морфологические 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.

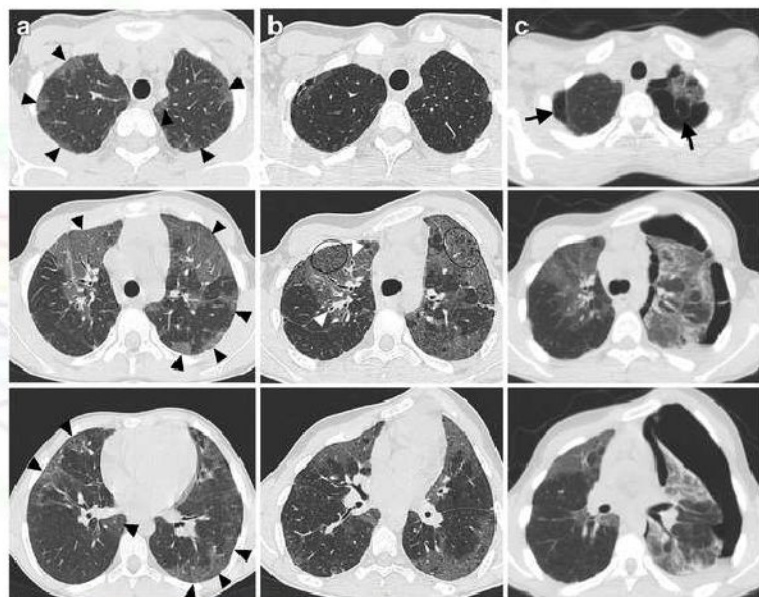
Иммунная дисрегуляция – (аутоиммунная гемолитическая анемия, нейтропения, тиреоидит), аллергических процессов, тяжелых заболевания респираторного тракта (лимфоплазмоцитраный бронхиолит), гранулематозных воспалительных поражений кожи и внутренних органов. Дефицит эритропоэза - макроцитарная анемия. Пороки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



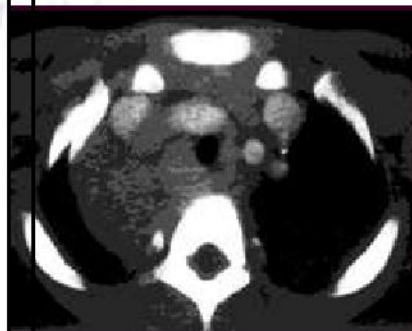
Мыши линии LPR



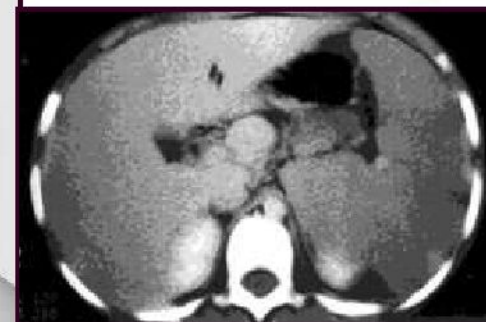
Собственные данные



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**, **LVRA**, синдромах гипериммуноглобулинемии **M**





МИКРОЦЕФАЛИЯ +





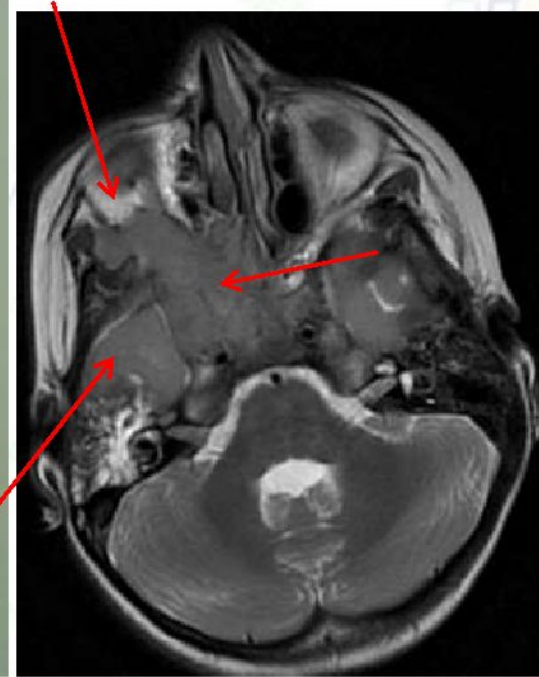
МИКРОЦЕФАЛИЯ +



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.



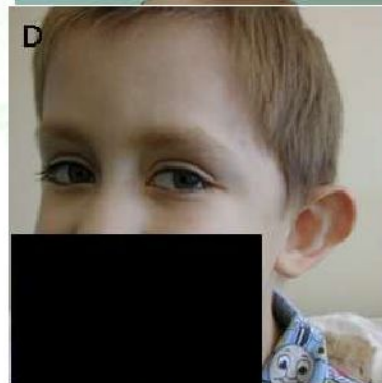
Пороки сердца и крупных сосудов, гипоплазия тимуса, возможно наличие других пороков (полидактилия, пороки почек) пороки лицевого скелета (гипертелоризм, низко посаженные уши, расщелины

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.

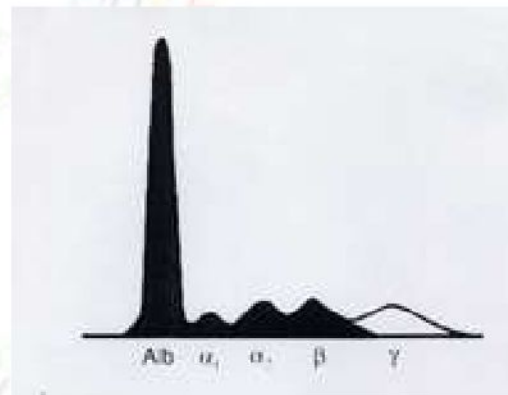


Пороки сердца и крупных сосудов, возможно наличие других пороков (полидактилия, пороки почек) пороки лицевого скелета (гипертелоризм, низко посаженные уши, расщелины верхней губы и неба), выворот наружного края нижнего века дисплазия тазобедренных суставов, фетальные подушечки на пальцах Иммунодефицит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

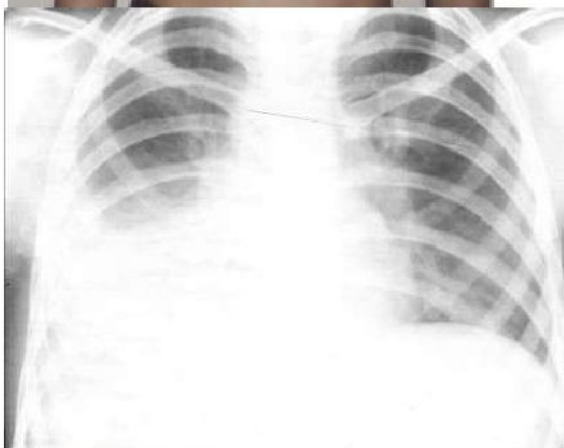
(аутоиммунные цитопении), отставание в физическом развитии, в интеллектуальном - разной степени – **Синдром Кабуки 1 или 2 типа**



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





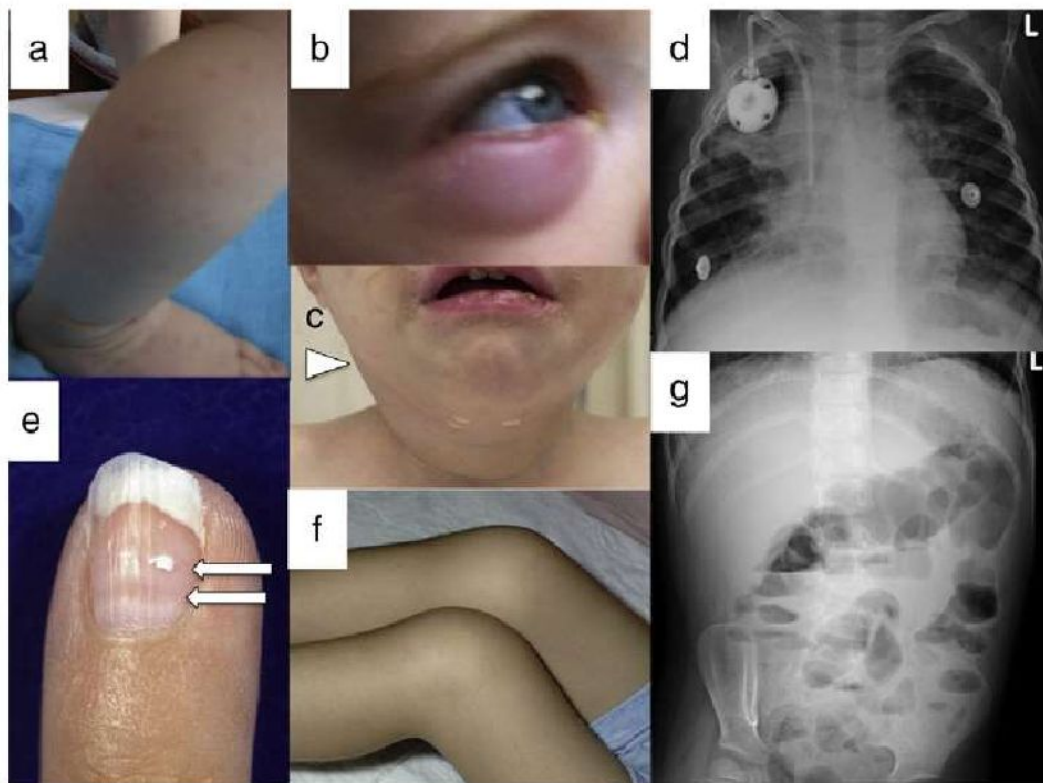
АРТРИТ



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

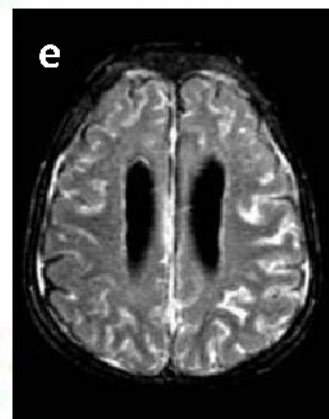
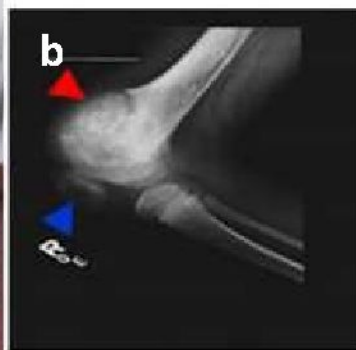


Макл-Уэллса.



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

Клинические проявления NOMID



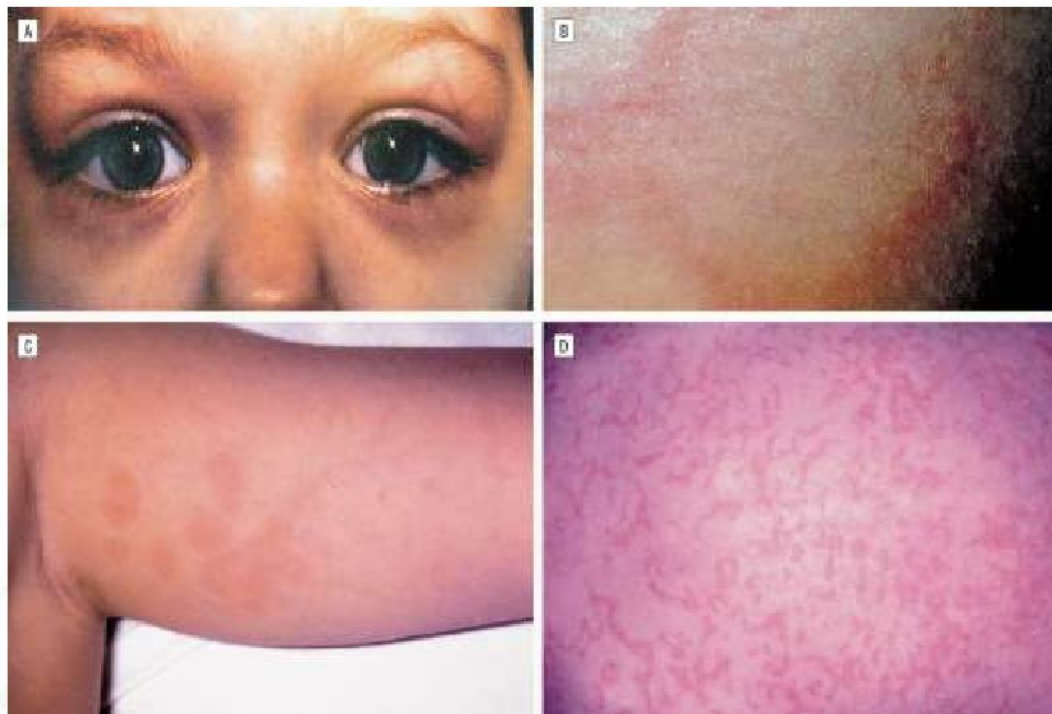
Деформация коленных суставов (a), рентгенография коленных суставов (гиперплазия надколенника и эпифизов длинных костей (b), кожная сыпь (c), гидроцефалия (d), компьютерная томография: поражение головного мозга (e).

<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.



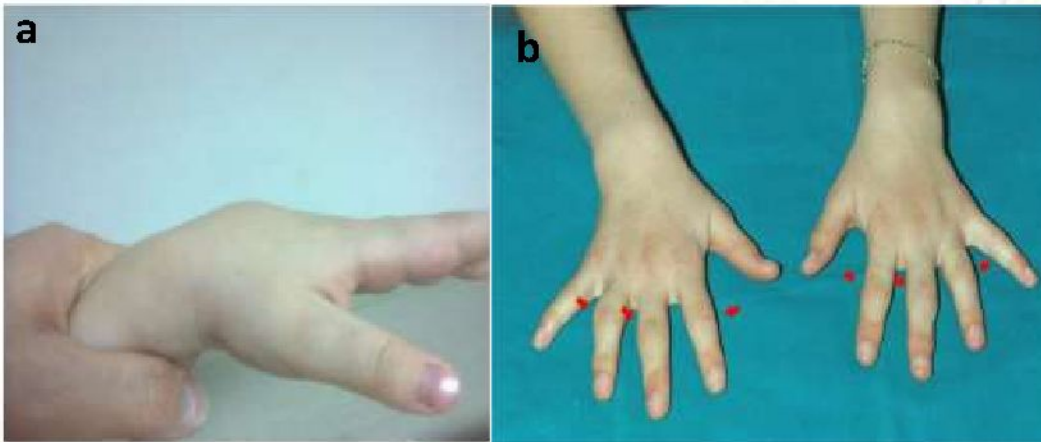
А) – периорбитальный отек, (В) – большие аннулярные бляшки, (С) – эритематозные макулы, (D) – генерализованная сетчатая эритематозная сыпь.



Клинические проявления синдрома Блау



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



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



ОТЕК КВИНКЕ



Myrtle during a Hereditary Angioedema attack (HAEA.org)



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

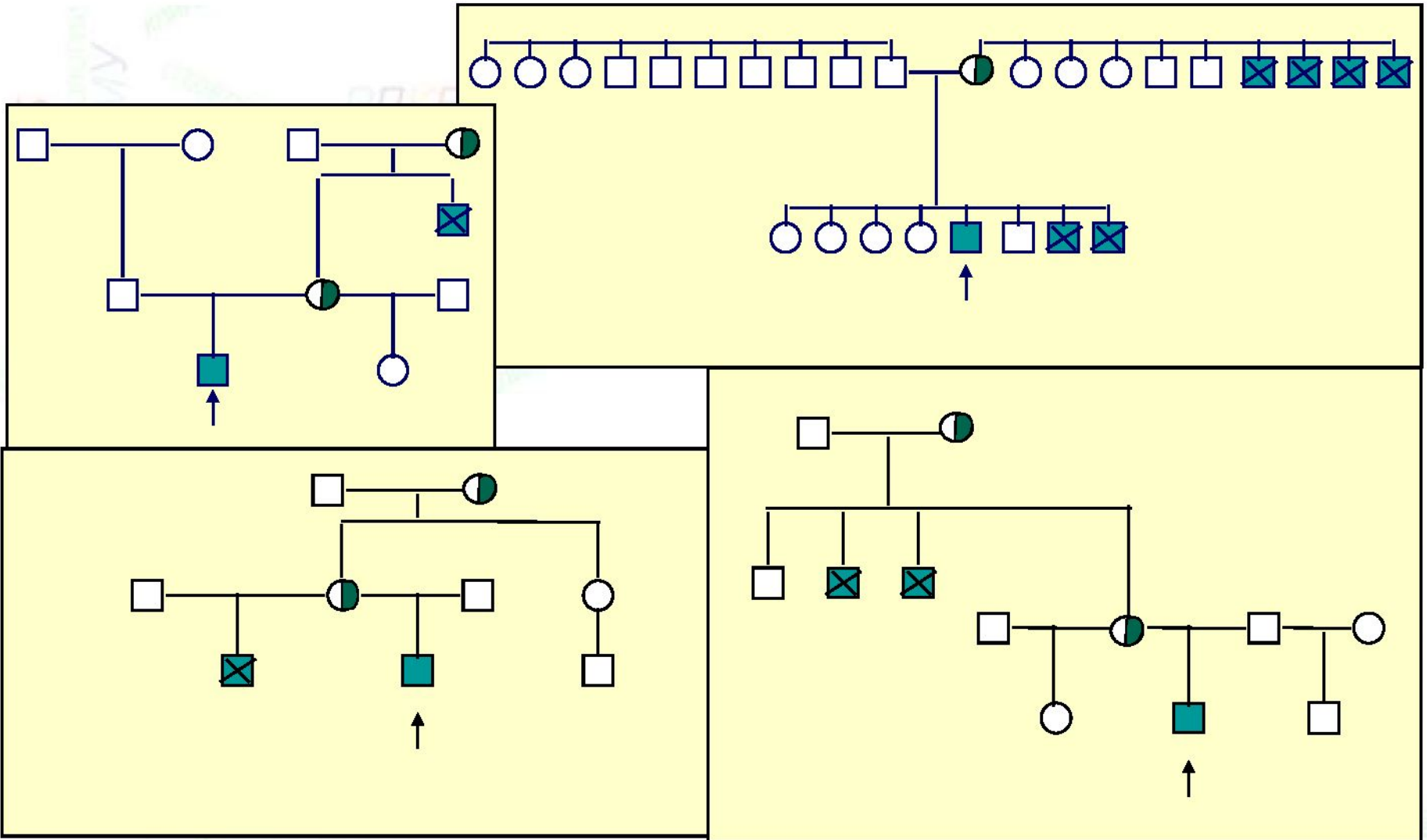




РДКБ



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