

## Секция «Интересный клинический случай»

## III место

Е.С. Матрос, А.И. Карицкая

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Матрос Екатерина Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +79006623417, e-mail: kate@matros.us

**Обоснование.** X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром (ХЛП) — наследственное заболевание, частота встречаемости которого составляет 1–3 на 1 млн рожденных мальчиков. Клинический случай демонстрирует редкую картину манифестации ХЛП 2-го типа без предшествующего заражения вирусом Эпштейна – Барр. **Описание клинического случая.** Мальчик Д., 15 лет, был госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу с жалобами на лихорадку, боль в животе, жидкий стул, потерю массы тела. В анамнезе: вторичный гемофагоцитарный синдром (ремиссия), острая узловатая эритема. Был проведен ряд исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (гепатомегалия, динамические изменения кишечника: фрагменты тонкого кишечника расширены, стенки местами утолщены, перистальтика усилена, стенки поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишок утолщены до 5 мм, мезентериальная лимфаденопатия), ректосигмоидоскопия (язвенный проктосигмоидит высокой активности соответствует болезни Крона), биохимический и клинический анализы крови (признаки активного гемофагоцитарного синдрома), коагулограмма (вторичная гипокоагуляция), миелограмма (данных за гемобластоз или апластическое состояние не получено). Вирусологический мониторинг крови (CMV, EBV, HHV-VI): отрицательный. По результатам лабораторных и инструментальных исследований были установлены рецидив гемофагоцитарного синдрома, болезнь Крона. Ребенок консультирован ревматологом, гематологом, гастроэнтерологом, генетиком, неврологом, клиническим фармакологом. Учитывая данные анамнеза, у пациента было заподозрено первичное иммунодефицитное состояние. Проведено молекулярно-генетическое исследование (определена делеция, включающая в себя ген XIAP) и верифицирован диагноз — первичный иммунодефицит: X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром 2-го типа, выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). **Заключение.** Диагностика и лечение ХЛП требуют мультидисциплинарного подхода. Важность ранней постановки диагноза обусловлена высоким риском развития вторичных осложнений, что может существенно ухудшить прогноз заболевания. Единственным эффективным методом лечения основного заболевания является проведение аллогенной ТГСК.

**Ключевые слова:** X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, болезнь Крона, клинический случай, вирус Эпштейна – Барр

**Для цитирования:** Матрос Е.С., Карицкая А.И. X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2023;20(1):63–68. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>

**ОБОСНОВАНИЕ**

X-сцепленный лимфопрولیферативный синдром (ХЛП) — наследственный иммунодефицит, характеризующийся тяжелой иммунной дисрегуляцией и атипичной реакцией на заражение вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), часто приводит к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ), дисгаммаглобулинемии и аутоиммунной патологии [1, 2]. Инфицирование ВЭБ не является обязательным для начала ХЛП [3]. Существуют 3 типа ХЛП, отличием ХЛП 2-го типа от ХЛП 1-го типа является частота развития геморрагического колита, клинически и гистологически напоминающего воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [4]. Для ХЛП 3-го типа нехарактерно развитие фульминантного мононукле-

оза, редко наблюдается ГЛГ и количество натуральных киллерных Т-клеток у пациентов в норме [5].

Впервые случаи ХЛП были описаны в 1969 г. доктором Пуртило у семьи Дункан, в которой мальчики погибали от инфекционного мононуклеоза [6]. Первоначально болезнь назвали «синдром Дункан», однако обнаружив похожие проявления в других семьях и поняв, что в основе лежит генетический дефект, переименовали в ХЛП [7]. Патология встречается у лиц мужского пола, при этом представители женского пола, как правило, являются бессимптомными носителями, а пик манифестации заболевания приходится на возраст до 5 лет [1].

В основе классификации лежит тип генетического дефекта: ХЛП 1-го типа — мутация гена *SH2D1*, который

кодирует белок SAP, ответственный за передачу сигнала активации от SLAM-подобных рецепторов внутрь клетки; ХЛП 2-го типа — мутация гена XIAP, который является ингибитором каспаз 3, 7, 9 и, следовательно, ингибитором клеточной гибели; ХЛП 3-го типа — мутация гена MAGT1, который отвечает за движение свободных ионов магния в клетку [8–10]. Дефицит белка XIAP характеризуется ключевой триадой клинических проявлений, которая включает в себя высокую восприимчивость к развитию ГЛГ, рецидивирующую спленомегалию (нередко сопровождается лихорадкой и цитопенией) и ВЗК [11]. Дефицит XIAP можно рассматривать как одну из генетических причин наследственного ВЗК. При ХЛП 2-го типа лимфоциты подвержены избыточному апоптозу, этим объясняется отсутствие развития лимфом [12, 13]. Недавние результаты демонстрируют роль XIAP во врожденном иммунитете и в негативной регуляции воспаления [12]. Однако летальность от ГЛГ при ХЛП 2-го типа ниже, чем при 1-м типе [11].

Основными задачами лечения являются стабилизация состояния, лечение развившихся осложнений (по соответствующим протоколам) и предупреждение развития новых. Пациентам рекомендуется проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1, 14].

Целью работы является описание пациента с ХЛП, осложненным ГЛГ и болезнью Крона, без предшествующего заражения ВЭБ.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении — 3800 г, длина тела — 57 см. Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Вакцинация проводилась по национальному

календарю до 2018 г., далее — медицинский отвод. Наследственность отягощена по линии отца (бронхообструктивный синдром, сенсбилизация к эпидермальным аллергенам).

Аллергологический анамнез: атопический дерматит, сезонный риноконъюнктивит, бронхиальная астма. Эпидемиологический анамнез, в том числе в отношении COVID-19, не отягощен, контакта с инфекционными больными не было. Домашних животных нет. Травмы и операции отрицает.

Мальчик Д., 15 лет. Впервые был госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) в 2018 г. с диагнозом: «Острая узловатая эритема, вторичный гемофагоцитарный синдром». Получал антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты в течение 10 дней. На фоне лечения состояние с положительной клинико-лабораторной динамикой, узловатая эритема в стадии угасания. На 10-й день госпитализации, учитывая развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома (предположительно, связанного с вирусной инфекцией), по жизненным показаниям была начата терапия дексаметазоном из расчета 20 мг/м<sup>2</sup>. Назначены иммуноглобулины для внутривенного введения из расчета 1 г/кг, переливание свежезамороженной плазмы (учитывая вторичную гипокоагуляцию, высокую угрозу кровотечения), антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения с ингибитором бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам). На фоне проводимого лечения была достигнута стабилизация состояния: лихорадка купирована, наблюдалась тенденция к нормализации гематологических и биохимических показателей крови, уровень ферритина значительно снизился — с 44 000 до 3000 мкг/л. На фоне снижения дозы и последующей отмены дексаметазона отмечались нарастание явлений интоксикации, транзиторное повышение температуры тела до 37,7 °С, артралгии, нарастание воспалительной

Ekaterina S. Matros, Alena I. Karitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Clinical Case of X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Burdened with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Crohn's Disease

**Background.** X-linked lymphoproliferative (XLP) syndrome is hereditary disease with the incidence of 1-3 per 1 million born boys. This clinical case demonstrates a rare picture of XLP type 2 manifestation without prior Epstein-Barr virus. **Clinical case description.** Boy D., 15 years old, was admitted to Morozovskaya Children's City Hospital with complaints on fever, abdominal pain, loose stools, weight loss. The past medical history included hemophagocytic syndrome (remission) and acute erythema nodosum. We have performed several studies: abdominal ultrasound (hepatomegaly, dynamic changes in the intestine: parts of the small intestine were enlarged and walls were thickened, mass peristalsis, walls of transverse colon and descending colon are thickened up to 5 mm, mesenteric lymphadenopathy), rectosigmoidoscopy (high-activity ulcerative proctosigmoiditis corresponds to Crohn's disease), biochemical and clinical blood tests (active hemophagocytic syndrome), coagulogram (secondary hypocoagulation), myelogram (no data on hemoblastosis or aplastic condition). Virological blood tests (CMV, EBV, HHV-VI): negative. Laboratory and instrumental tests have revealed recurrence of hemophagocytic syndrome and Crohn's disease. The child was consulted by rheumatologist, hematologist, gastroenterologist, geneticist, neurologist, and clinical pharmacologist. The primary immune deficiency disease was suspected in this patient due to his medical history. Molecular genetic study was performed (deletion including the XIAP gene was revealed) and the diagnosis of primary immune deficiency was verified: X-linked lymphoproliferative syndrome type 2. Thus, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed. **Conclusion.** XLP diagnosis and management require multidisciplinary approach. The early diagnosis is crucial due to the high risk of secondary complications development that can significantly worsen the disease's prognosis. Allogeneic HSCT is the only effective treatment for the disease.

**Keywords:** X-linked lymphoproliferative syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, Crohn's disease, clinical case, Epstein-Barr virus

**For citation:** Matros Ekaterina S., Karitskaya Alena I. Clinical Case of X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Burdened with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Crohn's Disease. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):63–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2522>

активности в анализах крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка), что потребовало назначения дексаметазона из расчета 1 мг/кг/сут. Была достигнута положительная клинико-лабораторная динамика. Терапия глюкокортикостероидами полностью отменена осенью 2019 г. В январе 2020 г. мальчик был госпитализирован повторно в отделение ревматологии для контроля эффективности терапии и возможной коррекции. Проводилось комплексное обследование, данных за ревматическое заболевание у подростка обнаружено не было, в медикаментозной терапии не нуждался, был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В феврале 2022 г. пациент обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела максимально до 39,5 °С, тошноту, слабость, быструю утомляемость. На 3-и сут настоящего заболевания появились кашель, преимущественно в ночное время, одышка (со слов ребенка, затруднен вдох). Получал терапию глюкокортикостероидами и бронходилататорами в форме ингаляций. Также проводилась антибактериальная терапия кларитромицином, амоксициллином с клавулановой кислотой. В связи с сохранением вышеперечисленных жалоб мальчик был госпитализирован в пульмонологическое отделение МДГКБ с диагнозом «внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония», которая на фоне проводимого лечения рентгенологически разрешилась, однако сохранялась лихорадка, отмечалось нарастание воспалительной активности в крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка). Далее в связи с развитием гемодинамических нарушений пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. После стабилизации состояния был направлен в гастроэнтерологическое отделение с целью дальнейшего обследования и лечения.

В отделении отмечалось наличие кишечного синдрома в виде разжиженного стула с примесью крови и слизи. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, динамические изменения кишечника, мезентериальная лимфаденопатия. По данным ректосигмоидоскопии язвенный проктосигмоидит высокой активности соответствует болезни Крона. В дальнейшем состояние с отрицательной динамикой в связи с развитием клинико-лабораторной картины вторичного гемофагоцитарного синдрома. Отмечалась вторичная гипокоагуляция, проведена коррекция гемостаза. Вирусологический мониторинг крови (CMV, EBV, HHV-VI): отрицательный.

Учитывая 2 эпизода вторичного гемофагоцитарного синдрома, течение ВЗК, у пациента был заподозрен ХЛП 2-го типа. Мальчик был переведен в отделение иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) для ТГСК.

#### Физикальная диагностика

Состояние ребенка средней тяжести, сознание ясное. При осмотре вялый, на вопросы отвечал неохотно, питание пониженное. Рост — 165 см, масса тела — 50 кг, температура тела — 38,5 градусов. Индекс массы тела — 18,37. Частота сердечных сокращений — 120–150 уд./мин, частота дыхательных движений — 22/мин, SpO<sub>2</sub> — 98%, артериальное давление — 85/55 мм рт. ст.

Цвет кожных покровов бледный, отмечались воспалительные папулезные элементы на голенях, подкожные

умеренно болезненные инфильтраты, пастозность стоп, склерит, хейлит, ярко-красная кайма губ, увеличенные подчелюстные и шейные лимфоузлы. За месяц потеря массы тела на 15 кг.

#### Диагностические процедуры

На УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, динамических изменений кишечника (фрагменты тонкого кишечника расширены, стенки местами утолщены, перистальтика усилена, стенки поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишок утолщены до 5 мм, кровоток не усилен), мезентериальной лимфаденопатии, структурных изменений тонкой кишки, толстой кишки. Невозможно было исключить ВЗК.

По результатам ректосигмоидоскопии: эндоскопическая картина язвенного проктосигмоидита высокой активности соответствует болезни Крона. Невозможно было исключить свищ прямой кишки.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с внутривенным контрастированием отмечались диффузные инфильтративные отечные изменения прямой кишки, тазовая лимфаденопатия, асцит, отечные изменения абдоминальной, перипростатической, перианальной подкожно-жировой клетчатки.

Проведение эзофагогастродуоденоскопии позволило выявить дистальный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит.

По результатам миелограммы: данных за гемобластоз или апластическое состояние получено не было.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была выполнена колоноскопия: в области купола слепой кишки и левых отделов толстого кишечника определялись множественные глубокие и поверхностные язвы с чистым дном размерами до 1,5 см в диаметре (картина болезни Крона в стадии обострения), значимых микробиологических агентов при исследовании биоптатов не выявлено. Гистологически — хронический колит с выраженной активностью на уровне слепой кишки и гиперплазией мукозоассоциированной лимфоидной ткани, определялись крипт-абсцессы, выполненные обильным гранулоцитарным инфильтратом.

При МРТ головного мозга и мультиспиральной компьютерной томографии головы: венозная ангиома в левом полушарии мозжечка.

С целью поиска генетического дефекта пациенту был проведен хромосомный микроматричный анализ, определена делеция, включающая в себя ген XIAP. По данным иммунологического обследования, выполненного на базе МДГКБ, отмечалось снижение основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> — 843 кл/мкл, CD4<sup>+</sup> — 504 кл/мкл, CD8<sup>+</sup> — 302 кл/мкл) и NK-клеток (66 кл/мкл). По результатам функциональных тестов на базе НМИЦ ДГОИ: снижение экспрессии белка XIAP в Т-лимфоцитах (15%), в NK-клетках (14,7%), снижение дегрануляции NK-клеток (6,9%).

В клиническом анализе крови отмечалась выраженная тромбоцитопения (48 × 10<sup>9</sup>/л), анемия (гемоглобин 89 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня прокальцитонина (8,41 нг/мл), С-реактивного белка (до 130 мг/л), гиперферритинемия, гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, синдром цитолиза (повышенный уровень АЛТ и АСТ) (см. таблицу).

В коагулограмме выявлены гипофибриногенемия — 0,88 г/л (норма 1,80–3,30 г/л), гипокоагуляция по фак-

**Таблица.** Биохимический анализ крови пациента в динамике**Table.** Patient's biochemical blood test over time

Показатели	Референсные значения	24.03.2022	25.03.2022	26.03.2022	28.03.2022	30.03.2022	04.04.2022
Ферритин, мкг/л	6–320	10 783	9294	2580	660	512	449
Триглицериды, ммоль/л	0,45–1,7	0,95	–	2,22	2,19	–	2,27
Альбумин, г/л	35–52	23,4	23,5	26,92	27,87	34,2	33,1
АЛТ, ЕД/л	10–50	57,7	88,2	120	127	123,3	76,6
АСТ, ЕД/л	8–45	115,8	99,4	137	78	41,8	28,8
ЛДГ, ЕД/л	110–248	586	465	346	305	–	171
СРБ, мг/л	0–5	130,2	83	32,4	12	7,5	4,1

*Примечание.* АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок.

*Note.* ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

торам протромбинового комплекса (протромбиновый индекс — 45,8% при норме 78–123%), умеренный дефицит плазминогена — 37% (норма 58,1–130,6%) и анти-тромбина III — 44% (норма 69,1–135,9%).

#### Клинический диагноз

Основной диагноз: «Первичный иммунодефицит: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа».

Осложнения: болезнь Крона, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, узловатая эритема.

Сопутствующие заболевания: внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония (реконвалесцент), вторичная коагулопатия, бронхиальная астма (атопическая форма, интермиттирующее течение, вне обострения), atopический дерматит, сезонный риноконъюнктивит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, хронический поверхностный гастрит.

#### Дифференциальная диагностика

Проводилась дифференциальная диагностика с гемобластозами, апластическими состояниями, первичным гемофагоцитарным синдромом, системными заболеваниями соединительной ткани и другими первичными иммунодефицитами, осложненными течением колита.

#### Медицинские вмешательства

В МДГКБ проводилась пульс-терапия глюкокортикоидными (дексаметазоном) из расчета 20 мг/м<sup>2</sup> с последующим переводом на таблетированную форму. Так как отмечалась дисгаммаглобулинемия, были назначены иммуноглобулины для внутривенного введения из расчета 1 г/кг. В связи с высокой угрозой кровотечения и развитием вторичной гипокоагуляции ребенку дважды проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы. На второе введение развилась аллергическая реакция в виде крапивницы на коже век, незначительная пастозность. Инфузия была остановлена, введено 1,5 мл хлоропирамина в/в струйно, медленно. Месалазин в дозе 60 мг/кг (таблетки кишечнорастворимые для приема внутрь и местные формы в виде суппозиторий) был использован в качестве базисной терапии для поддержания ремиссии болезни Крона.

В НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была продолжена терапия дексаметазоном 10 мг/м<sup>2</sup> с постепенной редукцией дозировки в рамках протокола HLH-2004. Был назначен селективный ингибитор JAK-киназ руксо-

литиниб 20 мг/м<sup>2</sup> (для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и подавления нежелательных иммунных реакций). В связи с наличием ВЗК (болезнь Крона) была инициирована противовоспалительная терапия адалимумабом.

Принимая во внимание тяжесть течения основного заболевания и имеющиеся у пациента осложнения, были сформированы показания к ТГСК. С родителями пациента проведена подробная беседа как о проведении ТГСК, так и о возможных осложнениях (в том числе и о возможном развитии летального исхода). От родителей было получено письменное информированное добровольное согласие на проведение ТГСК. У мальчика имеется 10/10 совместимый донор (младший брат), который по данным метода мультиплексной лигазной цепной реакции не имеет вышеуказанной делеции. В августе 2022 г. пациенту была проведена аллогенная ТГСК.

#### Динамика и исходы

Во время нахождения в МДГКБ общее клиническое состояние на фоне проводимой комплексной терапии с некоторым улучшением. После перевода пациента в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и проведения ТГСК развились следующие осложнения: тяжелый вторичный иммунодефицит, преходящая гипогаммаглобулинемия, фебрильная нейтропения (на фоне антибактериальной терапии цефепимом, ванкомицином, амикацином разрешилась). На фоне приема дексаметазона отмечались эпизоды артериальной гипертензии, в терапию добавлен амлодипин. С 10-го дня после ТГСК наблюдались ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в сочетании с оссалгиями на фоне приживления трансплантата, была изменена антибактериальная терапия, назначен меропенем. С целью поиска очагов инфекции было проведено инструментальное исследование в объеме УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографии, по результатам которых патологии выявлено не было. Для дифференциальной диагностики с инфекционной/иммунной лихорадкой в течение 3 дней проводилась проба с глюкокортикостероидами 1 мг/кг — фебрильная лихорадка была купирована.

При повторной госпитализации в октябре 2022 г. состояние пациента стабильное, отмечалось развитие гипофункции трансплантата по лейкоцитарному и эритроидному росткам (лейкопения и анемия), нуждался в регулярной стимуляции гранулоцитарно-макрофагаль-



**Рисунок.** Пациент Д., 15 лет: хронология течения болезни, ключевые события  
**Figure.** Patient D., 15 years old: clinical course, key events

ным колониестимулирующим фактором с удовлетворительным гематологическим ответом.

Ведущая версия гипофункции трансплантата по лейкоцитарному и эритроидному росткам — побочное действие руксолитиниба. Гипофункция эритроидного ростка на фоне дефицита  $V_{12}$ , на фоне терапии отмечался прирост гемоглобина до 95 г/л. Достоверных признаков РТПХ выявлено не было, видимых очагов инфекции нет. Выработанная тактика лечения позволила достичь стабилизации состояния пациента.

### Прогноз

Прогноз неоднозначный, так как ТГСК прошла успешно, достоверных признаков РТПХ не выявлено, видимых очагов инфекции нет, однако ситуацию осложняет наличие у пациента осложнений основного заболевания (вторичный гемофагоцитарный синдром, болезнь Крона).

Рекомендуется дальнейшее наблюдение педиатра, гематолога, гастроэнтеролога, ревматолога с целью раннего выявления возможных осложнений, предупреждения развития рецидивов имеющихся заболеваний и контроля общего состояния

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациента Д. и ее ключевые события приведены на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ХЛП является крайне редким иммунодефицитом, для развития которого по большей части необходимо заражение ВЭБ, однако в литературе описаны случаи, когда развитию ХЛП не предшествовало заражение этим вирусом [4]. Подобная ситуация представлена в приведенном клиническом примере.

По данным научной литературы, при отсутствии лечения выживаемость таких пациентов составляет менее 20%, больше половины больных мальчиков погибают в возрасте до 10 лет [1]. Проведение ТГСК позволило снизить общую смертность от этого заболевания

с 75 до 29% [15]. Пациенту Д. был поздно поставлен диагноз (только в возрасте 15 лет), однако своевременно начатое лечение позволило достичь положительной динамики.

Диагностика описываемого заболевания в ряде случаев затруднена ввиду полиморфности его проявлений. Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование генов (*SH2D1A*, *XIAP*, *MAGT1*) и определение внутриклеточной экспрессии белков SAP и XIAP [16, 17]. Пациенту было проведено указанное исследование, отмечалось снижение экспрессии белка XIAP в Т- и NK-лимфоцитах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание пациента демонстрирует редкую картину манифестации ХЛП у мальчика в возрасте 15 лет без предшествующего заражения ВЭБ. Для правильной постановки диагноза необходимо привлечение специалистов разных областей. С учетом развившихся у пациента осложнений ТГСК является единственным эффективным методом лечения. Так как ХЛП — это наследственное заболевание, рекомендовано обследование братьев пациента, проведение семейного консультирования и пренатальной диагностики при всех последующих беременностях матери для исключения рождения других детей с данным заболеванием [18].

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом. Данные о пациенте обезличены.

### INFORMED CONSENT

Not obtained due to lack of contact with the patient. The data was depersonalized.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Любови Евгеньевне Лариной, к.м.н., доценту кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также коллективу лечащих врачей МДГКБ и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors express gratitude to L.E. Larina, candidate of medicine, associate professor of department of childhood diseases propaedeutics in pediatrics faculty at Pirogov Russian National Research Medical University and the medical staff of Morozovskaya Children's City Hospital and Dmitry Rogachev National Research Center.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Е.С. Матрос, А.И. Карицкая — анализ истории болезни описанного пациента, изучение научной литературы по заболеваниям, написание статьи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Ekaterina S. Matros, Alena I. Karitskaya — medical records analysis of the described patient, study of relevant scientific literature, manuscript writing.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 2011;117(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>
- Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В. и др. X-сцепленный лимфолифферативный синдром 1 и 2 типов // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 17–26. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-17-26> [Roppelt AA, Yukhacheva DV, Myakova NV, et al. X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):17–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-17-26>]
- Schuster V, Steppberger K, Borte M. Manifestations of X-linked lymphoproliferative disease without prior Epstein-Barr exposure. *Blood*. 2001;98(6):1986–1987. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1986>
- Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1131–1141.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.031>
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Rao VK, et al. Clinical utility gene card for: X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia (XMEN). *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6). doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.179>
- Hambleton G, Cottom DG. Familial lymphoma. *Proc R Soc Med*. 1969;62(11 Pt 1):1095.
- Purtilo DT, Grierson HL, Davis JR, Okano M. The X-linked lymphoproliferative disease: from autopsy toward cloning the gene 1975–1990. *Pediatr Pathol*. 1991;11(5):685–710. doi: <https://doi.org/10.3109/15513819109065466>
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2017;38(1):96–128. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
- Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116(7):1079–1082. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>
- Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;39:115–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2015.01.015>

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**DISCLOSURE OF INTEREST**

Not declared.

**ORCID**

Е.С. Матрос

<https://orcid.org/0000-0003-4377-632X>

А.И. Карицкая

<https://orcid.org/0000-0002-0168-6011>

- Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*. 2011;117(5):1522–1529. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298372>
- Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110–114. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05257>
- Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13(3):255–262. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1955–1962. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.008>
- Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective. *Front Immunol*. 2018;9:666. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00666>
- Marsh RA, Bleesing JJ, Filipovich AH. Using Flow Cytometry to Screen Patients for X-linked Lymphoproliferative Disease Due to SAP Deficiency and XIAP Deficiency. *J Immunol Methods*. 2010;362(1-2):1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.08.010>
- Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В. и др. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 10–16. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-10-16> [Kuzmenko NB, Varlamova TV, Mersyanova IV, et al. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):10–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-10-16>]
- Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями // *Онкогематология*. — 2015. — Т. 1. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-7-15> [Volodin NN, Kasatkin VN, Tseitlin GY, et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. *Oncohematology*. 2015;10(1):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-7-15>]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

Матрос Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Matros], адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: kate@matros.us

Карицкая Алена Игоревна [Alena I. Karitskaya]; e-mail: alenakaritsckaya@yandex.ru