

Синдром Кабуки

И.В. Кондратенко^{1, 4}, Е.Н. Суспицын^{2, 3}, С.С. Вахлярская¹,
А.А. Бологов^{1, 4}, Е.Н. Имянитов^{2, 3}

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Синдром Кабуки (*Kabuki syndrome* – KS) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся специфическими морфологическими изменениями лица, отставанием в росте, различными пороками развития и интеллектуальной недостаточностью различной степени. Основная причина развития KS – мутации гена *KMT2D* (KS 1-го типа, около 70% пациентов); мутации гена *KDM6A* – основа KS 2-го типа, который встречается значительно реже (менее 5% пациентов). Большинство мутаций гена *KMT2D* формируются *de novo*; описаны случаи аутосомно-доминантного наследования. KS 2-го типа имеет сцепленное с полом (X-сцепленное) наследование. Оба гена функционируют через модификации гистонов как эпигенетические модуляторы в процессе эмбриогенеза, а также при некоторых биологических процессах. Мутации различных генов, вовлеченных в эпигенетическую регуляцию, являются причиной формирования заболеваний, характеризующихся наличием дефектов развития, задержки роста, врожденных пороков различных органов, гематологических и иммунологических нарушений. У большинства пациентов с KS отмечается повышенная склонность к инфекционным заболеваниям, выявляется снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, у некоторых из них развиваются аутоиммунные осложнения (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия и др.). В статье представлены обзор литературы и описание клинического случая генетически подтвержденного KS 2-го типа с характерными фенотипическими проявлениями, иммунодефицитом и аутоиммунными цитопениями.

Ключевые слова: синдром Кабуки, ген *KMT2D*, ген *KDM6A*, врожденные пороки развития, эпигенетическая регуляция, иммунодефицит, аутоиммунные цитопении.

Контактная информация:

Вахлярская Светлана Сергеевна, канд. мед. наук, врач отделения клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы Минздрава России.

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117
Тел.: 8 (495) 935-6412

E-mail: vahlyarskaya@mail.ru

Kabuki syndrome

I.V. Kondratenko^{1, 4}, E.N. Suspitsin^{2, 3}, S.S. Vakhlyarskaya¹, A.A. Bologov^{1, 4}, E.N. Imyaninov¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Kabuki syndrome (KS) is a rare inherited disease that consists of a specific morphological changes in the face, short stature, various organ malformations, variable degree of intellectual disability. Mutations in *KMT2D* gene have been identified as the main cause for KS type 1 (KS type 1 about 70% of patients), whereas mutations in *KDM6A* gene causes KS type 2 are a much less frequent (less than 5% of patients). Most mutations of *KMT2D* are private *de novo* mutations; familial occurrence with an autosomal dominant pattern has also been reported. KS type 2 (caused by mutations in a second gene, *KDM6A*) has X-linked inheritance. Both genes functioning as epigenetic modulators through histone modifications in the course of embryogenesis and in several biological processes. Different human disorders are caused by mutations of genes involved in the epigenetic regulation, all these share developmental defects, disturbed growth, multiple congenital organ malformations, and also hematological and immunological defects. In particular, most KS patients show increased susceptibility to infections and have reduced serum immunoglobulin levels, while some suffer also from autoimmune manifestations, such as idiopathic thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia and other. This article provides a review of the literature and a description of the case report of a patient with genetically confirmed KS type 2, with characteristic phenotypic manifestations, congenital malformations, immunodeficiency and autoimmune cytopenias.

Key words: *Kabuki syndrome*, *KDM6A* gene, *KMT2D* gene, congenital malformations, epigenetic regulation, immunodeficiency, autoimmune cytopenias.

Синдром Кабуки (*Kabuki syndrome* – KS) – клинически и генетически гетерогенное заболевание, впервые описанное в 1981 году [1, 2]. KS 1-го типа (KS 1) – аутосомно-доминантное заболевание, которое вызывают гетерозиготные патогенные мутации гена *KMT2D* (другое его название – *MLL2*), кодирующего лизин-специфическую метилтрансферазу 2D (*lysine-specific methyltransferase 2D*). Ген *KMT2D* расположен на хромосоме 12q13.12

[3]. KS 2-го типа (KS 2) – X-сцепленное заболевание, его вызывают гетерозиготные патогенные мутации гена *KDM6A*, кодирующего гистон-деметилазу, взаимодействующую с *KMT2D*. Ген *KDM6A* расположен на X-хромосоме (Xp11.3) [4–8].

Частота встречаемости KS составляет в Японии 1:32 000, а в западных странах – 1:86 000; но в основном это относится к KS 1 (70% пациентов), KS 2 выявляют значительно реже (< 5% пациентов) [9].

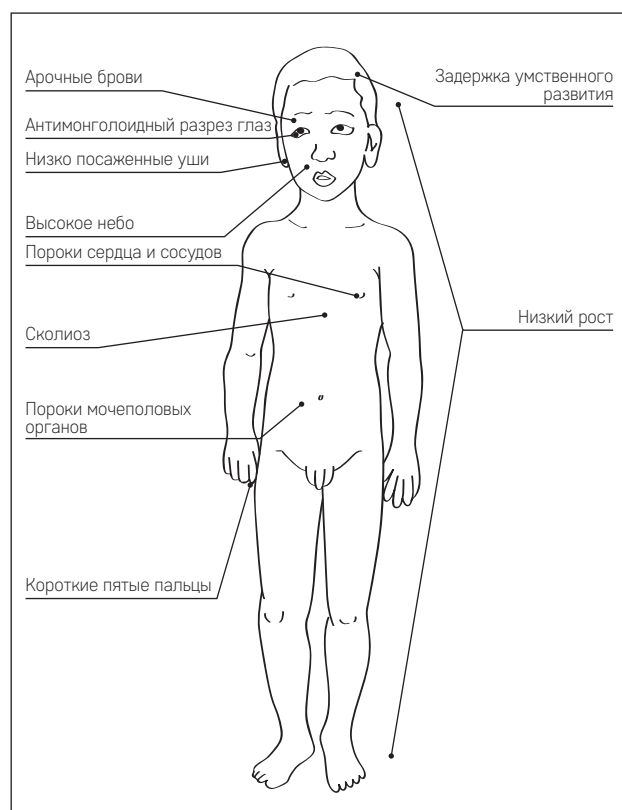
Correspondence:

Svetlana S. Vakhlyarskaya, MD, pediatrician immunologist, Russian Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia. Address: Russia, 119571, Moscow, Leninskii prospect, 117
Tel.: +7 (495) 935-6412
E-mail: vahlyarskaya@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83

Рисунок 1

Основные фенотипические маркеры синдрома Кабуки



[Niikawa N., Matsuura N., Fukushima Y., et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 565–9]

Характерные фенотипические проявления KS: аномалии лицевого скелета в виде низко посаженных ушей, антимонголоидного разреза глаз, выворота наружного края нижнего века, арочных бровей; расщелины неба; аномалии скелета в виде брахидактилии, сколиоза; пороки сердца; постнатальная задержка роста (рис. 1) [10–12]. Среди других проявлений описаны рецидивирующие инфекции, аутоиммунные заболевания, иммунологические и эндокринологические нарушения [13, 14].

Молекулярные нарушения при KS

KMT2D принадлежит к семейству генов смешанно-клеточной лейкемии (*mixed-lineage leukemia* – MLL), необходимых для эмбриогенеза, и функционирует как усилитель и промотор экспрессии других генов. *KMT2D* кодирует большой мультидоменный протеин, взаимодействующий с комплексом SET1/COMPASS. *KDM6A* является кофактором, физически связанным с комплексом *KMT2D*-COMPASS, и проявляет деметилазную активность в гистоне 3. Вместе компоненты комплекса *KMT2D*-COMPASS удаляют ингибирующие эпигенетические метки и добавляют активирующие метки, в частности, осуществляют моно-, ди- или триметилирование гистона 3 [15]. *KMT2D* участвует в регуляции сотен генов посредством контроля усиливающих и

промоторных элементов. Дефекты *KMT2D* ведут к нарушению синтеза лизин-специфической метилтрансферазы 2D, имеющей доминантно-негативное влияние на взаимодействующие с ней протеины, и приводят к сложному, гетерогенному врожденному фенотипу. *KDM6A* кодирует деметилазу лизина 6A, которая прикрепляется к гистону 3 так же, как *CHD7* (*Chromodomain-Helicase-DNA-bindingprotein 7*), при дефектах которого развивается CHARGE-синдром (*Coloboma, Heartdefects, choanal atresia, retarded growth and development, genital abnormalities, and ear anomalies*), участвует в контроле программ экспрессии генов с помощью ремоделирования хроматина в эмбриональных стволовых клетках и клетках других типов [16–18].

Метилирование лизина 4 в гистоне 3 (H3K4) катализируется протеинами MLL (включая *KMT2D*) в активно транскрибируемых генах, в то время как метилирование лизина 27 (H3K27) катализируется *EZH2* (*Enhancer of zeste homolog 2*) и связано с репрессией транскрипции. Процесс может завершиться моно-, ди- или триметилированием. Информация, ассоциированная с посттрансляционными модификациями хроматина, передается протеинами, содержащими участки, способные направлять эпигенетические метки, такие как ацетил-лизин-прикрепляющие бромодомены и метил-прикрепляющие хромодомены. Кроме того, динамический характер системы обеспечивают ферменты, способные «стирать» ацетильные метки, – гистондеацетилазы (*histone deacetylases* – HDAC) и метильные метки – гистондеметилазы (*histone demethylases* – HDM), к которым относится *KDM6A*. Результат динамического взаимодействия этих ферментов – контроль ответа клеток на внешние сигналы в виде дифференцировки, активации и пролиферации [19–22]. При встрече с антигеном наивные CD4⁺ Т-лимфоциты размножаются и в зависимости от сигналов, передаваемых цитокинами клеток врожденного иммунитета, дифференцируются в одну из нескольких эффекторных субпопуляций – Th1, Th2, Th17 или Treg и обеспечивают защиту от патогенов и иммунную толерантность [19–23]. Th1-клетки образуются под влиянием IL-12, IFN γ , IL-18, IL-23, IL-27. Они секретируют IFN γ , IL-2, IL-3, TNF α , TNF β , GM-CSF. Транскрипционные факторы, способствующие образованию Th1 – STAT1, STAT4, T-bet. Ключевой цитокин Th1-клеток – IFN γ , который реализует их основной эффект – активацию макрофагов, одновременно подавляя развитие и активность Th2-клеток. Th1 осуществляют регуляцию многих реакций клеточного иммунитета, включая гиперчувствительность замедленного типа и активацию цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, Th1 стимулируют продукцию В-лимфоцитами опсонизирующих антител класса IgG, запускающих каскад активации комплемента.

Развитие избыточного воспаления с последующим повреждением тканей напрямую связано с активностью Th1-субпопуляции.

Th2-клетки образуются под влиянием IL-4. Они секретируют IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-21, IL-25. Транскрипционные факторы, способствующие образованию Th2, – STAT6, GATA3. Функции Th2 в значительной степени определяются секрецией IL-4. Наиболее важные эффекты цитокина – обеспечение пролиферации активированных В-клеток и секреции ими большого количества антител разных классов, особенно IgE, участие в развитии тучных клеток. Важные цитокины, продуцируемые Th2-клетками, – IL-13 и IL-5; при этом IL-13 воспроизводит большую часть эффектов IL-4, стимулирует продукцию слизи эпителиоцитами, а IL-5 обеспечивает развитие эозинофилов и служит для них хемотактантом.

Th17-клетки – субпопуляция, названная по их ключевому цитокину, дифференцируется из активированных CD4⁺-лимфоцитов независимо от Th1 и Th2. Их развитие направляют другие цитокины – IL-6, TGFβ, IL-23. Цитокины, секретируемые Th1 и Th2-клетками, подавляют развитие Th17. Основным транскрипционным (дифференцировочным) фактором, способствующим образованию Th17 у человека, служит ROR-γC (*retinoic acid-related orphan receptor-C*). Эти клетки секретируют IL-21 и два цитокина семейства IL17 – IL-17A и IL-17F; они осуществляют противогрибковую и антимикробную защиту эпителиальных и слизистых барьеров. Продуцируемый Th17 IL-22 усиливает выработку G-CSF, стимулирующего образование нейтрофилов. Мобилизуя нейтрофилы, Th17 участвуют в защите от грамотрицательных бактерий. Обладая провоспалительной активностью, Th17 играют роль в поддержании хронического воспаления.

Естественные Treg развиваются в тимусе. Необычность их дифференцировки состоит в приобретении ими супрессорных свойств, определяемых экспрессией гена *FOXP3*, а также сохранением способности распознавать с высоким сродством собственные антигены (эти клетки не проходят отрицательной селекции). Экспрессия *FOXP3* делает эти тимоциты устойчивыми к апоптозу, в результате чего при контакте с дендритными и эпителиальными клетками медуллярной зоны выживают клетки, распознающие собственные антигены с высокой степенью сродства. Селекция клонов регуляторных Т-клеток – «агонист-зависимая», поэтому зрелые Treg имеют большее сродство TCR к аутоантигенам, чем другие Т-лимфоциты. По завершении дифференцировки регуляторные Т-клетки экспрессируют мембранные молекулы, необходимые для выполнения их функций CTLA-4, GITR, PD-1, и вырабатывают супрессорные цитокины – IL-10 и TGFβ (*Transforming*

growth factor beta).

Адаптивные Treg формируются из CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-лимфоцитов на периферии иммунной системы в процессе иммунного ответа – этот процесс называется конверсией. Для образования таких клеток необходимо воздействие толерогенных (незрелых) дендритных клеток, несущих костимулирующие молекулы. Дифференцировку в сторону Treg определяет воздействие на CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-клетки TGFβ совместно с IL-2. Главные мишени регуляторных Т-клеток – CD4⁺CD25⁺ и CD8⁺-лимфоциты. Для реализации супрессорного эффекта нужен прямой контакт регуляторных Т-лимфоцитов с клетками-мишенями. Молекула CTLA-4, экспрессируемая на поверхности Treg, взаимодействует с CD80/86 антиген-презентирующими клетками, конкурируя за связывание с CD28 Т-клетками, а также убирает лиганды с антиген-презентирующих клеток с помощью трансэндоцитоза, в результате чего они становятся неспособными к CD28-опосредованным костимуляционным сигналам.

Индукция процесса дифференцировки определяется активацией конкретных транскрипционных факторов: T-box21 (также известный как Tbet) – для Th1; Gata 3 – для Th2; RORγt – для Th17 и FOXP3 – для Treg после индукции мембранных рецепторов соответствующими лигандами. Тонкая настройка дифференцировки клеток зависит от эпигенетических механизмов, в том числе таких, как активирующие и репрессирующие метки в гистоне 3 [19–23]. Таким образом, *KMT2D* и *KDM6A*, участвующие в эпигенетической регуляции, оказывают существенное влияние на развитие иммунокомпетентных клеток, поэтому у многих пациентов с KS развиваются нарушения со стороны иммунной системы, приводящие к нарушениям противоинфекционной резистентности и иммунорегуляторным расстройствам (рис. 2).

Рисунок 2

Схематическое изображение влияния генов *KMT2D* и *KDM6A* на иммунокомпетентные клетки

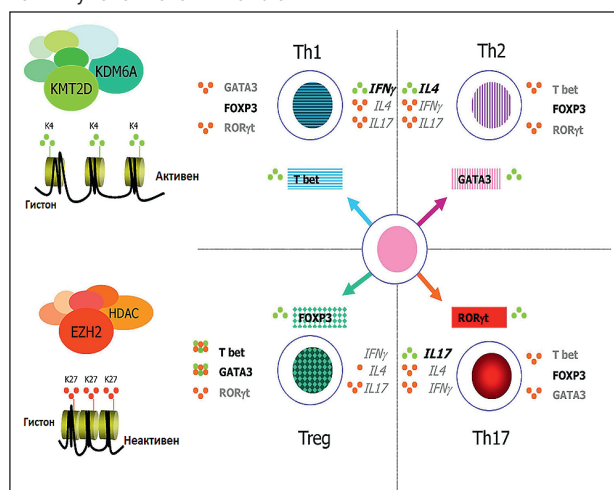
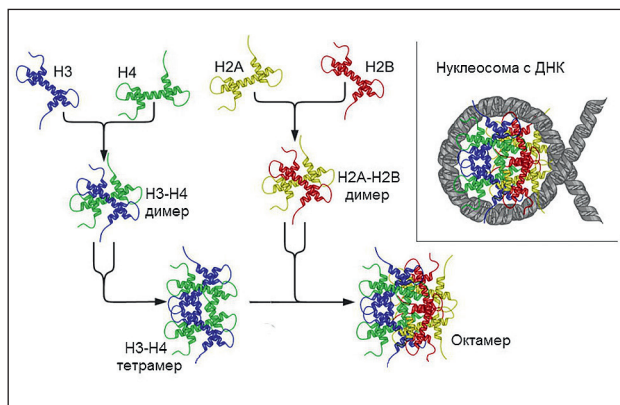


Рисунок 3

Гистоны [Википедия]



Гистоны – обширный класс ядерных белков, выполняющих две основные функции: они участвуют в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции ядерных процессов – транскрипции, репликации и репарации. Существует пять различных типов гистонов: H1/H5, H2A, H2B, H3, H4. Гистоны H2A, H2B, H3, H4 формируют нуклеосому – белковую глобулу, вокруг которой накручена нить ДНК. Гистон H1/H5 связывается с внешней стороной нуклеосомы, фиксируя на ней нить ДНК (рис. 3).

Под эпигенетической регуляцией понимают механизмы изменения экспрессии генов, не затрагивающие последовательность нуклеотидов в ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Примеры эпигенетических изменений – метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. Эпигеном – это множество молекулярных меток, регулирующих активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК.

Врожденные аномалии при KS

Лица пациентов с KS напоминают маски актеров японского театра Кабуки – отсюда и название заболевания [24, 25]. Характерные изменения лица включают арокные брови, выворот латерального края нижнего века, антимонголоидный разрез глаз, большие низко расположенные уши. К другим аномалиям лицевого скелета относятся расщелины неба, аномалии развития зубов, гиподонтия. Реже встречаются косоглазие, голубые склеры, длинные ресницы, микрогнатия. Изменения лицевого скелета выявляются в раннем возрасте и по мере взросления становятся более гротескными, особенно выражен выворот наружного края нижнего века (рис. 4).

Характерный признак – наличие фетальных подушечек на пальцах. К скелетным аномалиям у пациентов с KS относятся укорочение пятых пальцев кистей, сколиоз, гипермобильность суставов (рис. 5).

Рисунок 4

Внешний вид больных с синдромом Кабуки



Серия фотографий пациентов с характерными чертами синдрома Кабуки в разном возрасте: а – 2 мес.; б – 18 мес.; в – 5 лет; г – 12 лет; д – 22 года; е – отставание в росте.

[Wessels M.W., Brooks A.S., Hoogeboom J., et al. Kabukis syndrome: a review of three hundred patients. *Clinical Dysmorphology* 2002, 11: 95–102]



Фото пациента с синдромом Кабуки

Рисунок 5

Короткие пальцы с фетальными подушечками



[<http://kabukisynndrome.com/content/musculoskeletal-summary>]

Висцеральные аномалии затрагивают различные органы. Пороки сердца (септальные дефекты и дефекты выходного тракта – коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан) встречаются наиболее часто (в 32–58% случаев) [25, 26].

Аномалии урогенитального тракта (гидронефроз, эктопированные подковообразные почки, удвоение чашечно-лоханочного аппарата, дисплазия почек, микропенис) развиваются у 25% пациентов.

Пороки развития гастроинтестинального тракта включают незавершенный поворот кишечника, атрезию ануса, эквентрацию диафрагмы и врожденные диафрагмальные грыжи, реже – билиарную атрезию [25, 27].

Неврологические расстройства в виде разной степени отставания в интеллектуальном развитии, особенности поведения присутствуют у 93% пациентов. Кроме этого, описаны судороги, случаи микроцефалии [25, 28].

Масса тела и рост пациентов с KS при рождении соответствуют норме, но уже на первом году жизни появляются признаки отставания в физическом развитии. Рост взрослых больных, как правило, отстает от нормы более чем на 2,3 SD [25].

Преждевременное половое развитие часто встречается у пациенток с KS, описаны случаи дефицита гормона роста, у взрослых часто наблюдается ожирение [25, 29].

Иммунологические нарушения при KS

Первые симптомы заболевания в виде различных врожденных аномалий, описанных выше, часто выявляют в неонатальном периоде. Пациенты страдают от повторных респираторных инфекций, отитов и пневмоний, однако нередко эти проявления расценивают как следствие врожденных пороков (расщелины неба, гастроэзофагеального рефлюкса) у детей младшего возраста. Каждый инфекционный эпизод имеет хороший ответ на антибактериальную терапию, осложнения развиваются редко.

Оппортунистические тяжелые вирусные инфекции не описаны у больных с KS, однако Эпштейн–Барр вирусная инфекция и связанный с ней повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунных цитопений выше, чем в популяции. Гранулематозное интерстициальное заболевание легких в сочетании с тромбоцитопенией было выявлено у двух пациентов с KS [30, 31]. Аллергические проявления (ринит, астма, дерматит), а также лимфоидная гиперплазия встречаются редко [10, 25].

Среди лабораторных иммунных нарушений – снижение одного или нескольких классов сывороточных иммуноглобулинов (дефицит IgA встречается у 80% пациентов [32–34], возможно повышение IgE) [10]. Содержание циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, а также TREC (*T cell receptor excision circles*) и KRECS (*kappa-deleting recombination excision circles*), отражающих выход наивных Т- и В-клеток из тимуса и костного мозга соответственно, нормальное [35]. Пролiferация Т-клеток *in vitro* и формирование специфических антител после иммунизации не страдают у большинства пациентов, однако у некоторых существенно нарушены [34–37]. Нейтропения, нарушение продукции кислородных радикалов нейтрофилами и дефекты компонентов комплемента не были выявлены ни у одного из описанных больных [33, 35]. Более тщательные исследования состояния иммунной системы у пациентов с KS выявили у них существенное снижение В- и Т-клеток памяти, что объясняет развитие дисгаммаглобулинемии и иммунорегуляторных расстройств. *KMT2D* присоединяет различные факторы, включая *PTIP* (*pairedbox – PAX, transactivation domain – inter acting protein*), который играет ключевую роль в терминальной дифференцировке В- и Т-клеток. *PTIP* участвует в восстановлении двунитевых разрывов ДНК во время процесса реаранжировки при переключении классов иммуноглобулинов (*class-switch recombination – CSR*) и Т-клеточных рецепторов [15, 20, 21, 38, 39]. Дисфункция иммунной системы – обычное проявление KS, фенотипически напоминающее общую вариативную иммунную недостаточность. Нарушения формирования переключенных и непереключенных В-клеток, Th17 и Treg объясняют феномен иммунной дисрегуляции. Клиническими проявлениями этого феномена у пациентов с KS являются аутоиммунными: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (характеризуется хроническим или рецидивирующим течением), Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, неврологические расстройства, сахарный диабет, артрит, нефрит, целиакия, болезнь Крона [5, 30, 31, 40–49, 51, 52]. У единичных пациентов описаны случаи развития гемобластозов [53].

Принципы терапии KS

Врожденные аномалии у пациентов с KS нередко требуют корректирующих хирургических операций. При рецидивирующих инфекциях применяют антибиотики; на фоне дефицита иммуноглобулинов назначают заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Лечение аутоиммунных расстройств включает глюкокортикоиды, иммуносупрессивные препараты (мофетила микофенолат), биологические генно-инженерные препараты (ритуксимаб). Есть единичные сообщения о проведении спленэктомии при рефрактерной иммунной тромбоцитопении [36, 43, 50, 53–56]. Подробного анализа схем терапии, применяемых при лечении различных осложнений, в литературе нет, стандарты терапии не разработаны, особенно при KS2, частота встречаемости которого крайне низка.

Клинический пример

Мальчик от 1-й беременности, протекавшей на фоне бактериального вагиноза, первых срочных родов на 41-й неделе гестации. Росто-весовые показатели при рождении: масса тела – 3146 г, рост – 54 см.

При рождении были диагностированы порок развития неба (расщелины твердого и мягкого неба) и неполная синдактилия 3-го и 4-го пальцев левой стопы.

В возрасте 9 мес. ребенок получал лечение по поводу бактериального эндокардита, тогда же был выявлен врожденный порок сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок) и врожденный порок развития мочеполовой системы (поясничная дистопия подковообразной почки, дисплазия левой удвоенной половины подковообразной почки, гипоспадия, головчатая форма, транзиторный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, вторичный пиелонефрит).

В возрасте 2,5 года ребенок был оперирован по поводу порока сердца, после этого начались тяжелые приступы ларингоспазма и бронхообструкции на фоне ОРВИ, разрешавшиеся введением дексаметазона, спазмолитиков. Несколько раз на фоне ларингоспазма регистрировали остановку дыхания, и ребенок получал лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В возрасте 5 лет оперирован по поводу расщелины неба (уранопластика).

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, частые ОРВИ, сальмонеллез, осложнившийся формированием хронического энтерита, по поводу которого неоднократно получал стационарное лечение.

В возрасте 6 лет у ребенка появились следующие симптомы: иктеричность кожных покровов, темный цвет мочи, фебрильные подъемы температуры тела до 38 °С. С подозрением на вирусный гепатит был госпитализирован в инфекционное отделение – при обследовании вирусный гепатит был исключен. С подозрением на аутоиммунную гемолитическую анемию

ребенка перевели в гематологическое отделение, диагноз был подтвержден; назначен преднизолон – 2 мг/кг/сут. с положительным эффектом. При обследовании выявлено снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, начата регулярная заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным для внутривенного введения.

Принимая во внимание низкие показатели сывороточных иммуноглобулинов, инфекционный анамнез, аутоиммунные осложнения в виде гемолитической анемии, был заподозрен первичный иммунодефицит – общая вариабельная иммунная недостаточность или X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. Для исключения первичного иммунодефицита ребенок был направлен в отделение клинической иммунологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздрава России.

Впервые поступил в отделение клинической иммунологии РДКБ в возрасте 7 лет. При поступлении зарегистрирован лицевой дисморфизм: низко посаженные уши, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, аномалии прорезывания зубов. Выявлены неврологические нарушения: установочный горизонтальный нистагм, легкая мозжечковая атаксия, нарушение координационных проб, локальные моторные тики в виде патологических гримас. Грубой задержки интеллектуального развития не отмечено. По данным иммунологического обследования, выявлено снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов – IgA (18,1 мг/дл) и IgG (363 мг/дл) при нормальном уровне IgM (83,2 мг/дл); снижение количества CD3+ (40%; $0,8 \times 10^9/\text{л}$); CD4+CD3+ (16%; $0,32 \times 10^9/\text{л}$); CD8+CD3+ (21%; $0,42 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном содержании CD19+ (13%; $0,26 \times 10^9/\text{л}$) и повышенном – NK-клеток (47%; $1,0 \times 10^9/\text{л}$). Нагляднее эти данные выглядели бы в виде таблицы с возрастными нормами, но она еще более примитивна, чем описание основных функций Т-хелперов. Кроме того, были выявлены подострое течение Кумбс-позитивой гемолитической анемии, лейкопения и нейтропения.

На основании данных анамнеза (инфекционные заболевания, требующие проведения парентеральной антибактериальной терапии), наличия множественных врожденных пороков и лицевых стигм (низко посаженные уши, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, аномалии прорезывания зубов, неполная синдактилия 3-го и 4-го пальцев левой стопы, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок сердца, врожденная расщелина твердого и мягкого неба, поясничная дистопия подковообразной почки, дисплазия левой удвоенной половины подковообразной почки, гипоспадия, головчатая форма) и иммунологического обследования (снижение уровня IgA, IgG, снижение количества CD3+, повышение количества NK-клеток) у ребенка заподозрен пер-

вичный иммунодефицит – синдром Ди Джорджи.

Пациенту назначили постоянную антибактериальную и противогрибковую терапию, ежемесячное внутривенное введение иммуноглобулина человеческого нормального, колониестимулирующие факторы по поводу нейтропении. В дальнейшем пациента наблюдали в отделении клинической иммунологии РДКБ. В течение нескольких лет его состояние оставалось относительно стабильным, цитопении не регистрировали; проба Кумбса была отрицательной. Периодически отмечали эпизоды апное, развивающиеся на фоне острого ларингоспазма, которые купировали ингаляциями пульмикорта, введением дексаметазона.

В возрасте 13 лет у пациента были вновь зарегистрированы цитопении: тромбоцитопения (18×10^9 тыс/мкл), лейкопения ($1,8 \times 10^9$ /л) и нейтропения (180 кл/мкл), подостротекущая Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, в связи с чем был проведен курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 (всего 6 введений); назначены преднизолон – 0,5 мг/кг и мофетила микофенолат – 50 мг/кг/сут. На фоне проводимого лечения цитопении были купированы. После лечения ритуксимабом у пациента регистрировали снижение уровня IgM (17,5 мг/дл); до его введения ритуксимаба показатели IgM были нормальными при сниженных значениях IgA и IgG. По достижении стойких показателей гемограммы в пределах нормальных значений начали снижать дозу преднизолона вплоть до полной отмены этого препарата (через 1,5 года от начала терапии). Иммуносупрессивную терапию мофетила микофенолатом продолжали. Повторных эпизодов цитопений и рецидивов Кумбс-позитивной гемолитической анемии вплоть до выхода пациента из-под наблюдения не регистрировали.

В возрасте 17 лет 10 мес. рост ребенка составляет 149 см, масса тела – 40 кг. Задержку роста мы связываем как с проявлениями основного заболевания, так и с последствиями неоднократных продолжительных курсов стероидной терапии. По достижении 18 лет пациент выбыл из-под наблюдения с рекомендацией продолжить иммуносупрессивную терапию мофетила микофенолатом с целью профилактики аутоиммунных цитопений, антибактериальную и противогрибковую профилактическую терапию, а также регулярную заместительную терапию иммуноглобулином человеческого нормальным.

С целью уточнения генетических причин иммунодефицита в лаборатории кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского ГПМУ проведено высокопроизводительное мультигенное секвенирование (*Illumina*) с селективным обогащением по последовательностям 302 генов первичных иммунодефицитов. Выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация гена *KMT2D* (с.303dupG; p.S102fs),

приводящая к сдвигу рамки считывания. Ранее в базе ClinVar была описана патогенная мутация, затрагивающая эту же позицию (с.303 delG (p.Ser102Ala_fs, rs797045661)). С учетом выявленной мутации и совокупности клинических признаков, наблюдаемых у пациента (низкорослость, расщелина нёба, ВПС, аномалии мочеполовой системы, подвывих коленных чашечек, гемолитическая анемия), можно предположить наличие у пробанда синдрома грима Кабуки (синдром Ниикава–Куроки). Обследовать родителей не было возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай – пример успешной терапии пациента с недеференцированным синдромом, по клиническим и иммунологическим признакам напоминающим синдром Ди-Джорджи. В дальнейшем было проведено мультигенное таргетное секвенирование, в результате которого идентифицировано моногенное заболевание. Применение мультигенного секвенирования оправдано при подозрении на наличие многих генетически детерминированных нарушений, в том числе первичных иммунодефицитов. Это связано тем, что для заболеваний этой группы характерно многообразие нозологических форм, при этом клинические и лабораторные признаки не всегда позволяют установить точный диагноз. Кроме того, в поле зрения врачей-иммунологов могут попадать пациенты с исключительно редкими наследственными синдромами, иммунологические изменения при которых недостаточно описаны.

Таким образом, использование мультигенной панели позволяет проводить поиск генетической причины болезни в отсутствие четкой диагностической гипотезы, что не только улучшает проведение патогенетической терапии, но необходимо и для генетического консультирования семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00159а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

И.В. Кондратенко <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>

Е.Н. Суслицын <http://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

С.С. Вахлянская <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>

А.А. Бологов <http://orcid.org/0000-0002-0265-5778>

Е.Н. Имянитов <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Литература

1. Niikawa N., Matsuura N., Fukushima Y., Ohsawa T., Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 565–9.
2. Kuroki Y., Suzuki Y., Chyo H., Hata A., Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99: 570–3.
3. Ng S.B., Bigham A.W., Buckingham K.J., Hannibal M.C., McMillin M.J., Gildersleeve H.I., et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010; 42: 790–3.
4. Lederer D., Grisart B., Digilio M.C., Benoit V., Crespin M., Ghariani S.C., et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *AJHG* 2012; 90: 119–24.
5. Miyake N., Mizuno S., Okamoto N., Ohashi H., Shiina M., Ogata K., et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mutat* 2013; 34: 108–10.
6. Lederer D., Shears D., Benoit V., Verellen-Dumoulin C., Maystadt I. A three generation X-linked family with Kabuki syndrome phenotype and a frameshift mutation in KDM6A. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1289–92.
7. Banka S., Lederer D., Benoit V., Jenkins E., Howard E., Bunstone S., et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). *Clin Genet* 2015; 87: 252–8.
8. Stagi S., Gulino A.V., Lapi E., Rigante D. Epigenetic control of the immune system: A lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res* 2016; 64: 345–59.
9. Banka S., Veeramachaneni R., Reardon W., Howard E., Bunstone S., Ragge N., et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *EJHG* 2012; 20: 381–8.
10. Shah M., Bogucki B., Mavers M. Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: case report. *BMC Med Genet* 2005 Jul 25; 6: 28.
11. Moral S., Zuccarino F., Loma-Osorio P. Double Aortic Arch: An Unreported Anomaly with Kabuki Syndrome. *Pediatr-Cardiol* 2008; 30: 82–4.
12. Shahdadpuri R., Lynch S.A., Murchan H., McMahon C.J. A Novel Constellation of Cardiac Findings for Kabuki Syndrome: Hypoplastic Left Heart Syndrome and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage. *PediatrCardiol* 2008; 29: 820–2.
13. Bögershausen N., Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2013; 83: 201–1.
14. Cheon C.-K., Ko J.M. Kabuki syndrome: Clinical and molecular characteristics. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 317–24.
15. Stagi S., Gulino A.V., Lapi E., Rigante D. Epigenetic control of the immune system: A lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res* 2016; 64: 345–59.
16. Schulz Y., Freese L., Mänz J., Zoll B., Völter C., Brockmann K., et al. CHARGE and Kabuki syndromes: a phenotypic and molecular link. *Hum Mol Genet* 2014 Aug 15; 23 (16): 4396–405.
17. Patel N., Alkuraya F.S. Overlap between CHARGE and Kabuki syndromes: more than an interesting clinical observation? *Am J Med Genet A* 2015 Jan; 167A (1): 259–60.
18. Butcher D.T., Cytrynbaum C., Turinsky A.L., Siu M.T., Inbar-Feigenberg M., Mendoza-Londono R., et al. CHARGE and Kabuki Syndromes: Gene-Specific DNA Methylation Signatures Identify Epigenetic Mechanisms Linking These Clinically Overlapping Conditions. *Am J Hum Genet* 2017 May 4; 100 (5): 773–88.
19. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128: 693–705.
20. Wei G., Wei L., Zhu J., Zang C., Hu-Li J., Yao Z., et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+T cells. *Immunity* 2009; 30: 155–67.
21. Eissenberg J.C., Shilatfard A. Histone H3 Lysine 4 (H3K4) methylation in development and differentiation. *Dev Biol* 2010; 339: 240–9.
22. Venkatesh S., Workman J.L. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16: 178–89.
23. Zhu J., Paul W.E. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557–69.
24. Mhanni A.A., Chudley A.E. Genetic landmarks through philately – Kabuki theater and Kabuki syndrome. *Clin Genet* 1999; 56: 116–7.
25. Wessels M.W., Brooks A.S., Hoogeboom J., Niermeijer M.F., Willems P.J. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clinical Dysmorphology* 2002; 11: 95–102.
26. Digilio M.C., Marino B., Toscano A., Giannotti A., Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 269–74.
27. McGaughan J.M., Donnai D., Clayton-Smith J. Biliary atresia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 91: 157–8.
28. Niikawa N., Kuroki Y., Kajii T., Matsuura N., Ishikiriyama S., Tonokim H., et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988, 31: 565–89.
29. Devriendt K., Lemli L., Craen M., de Zegher F. Growth hormone deficiency and premature thelarche in a female infant with Kabuki makeup syndrome. *Horm Res* 1995; 43: 303–6.
30. Kawame H., Hannibal M.C., Hudgins L., Pagon R.A. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 480–5.
31. De Dios J.A., Javadi A.A., Ballesteros E., Metersky M.L. An 18-year-old woman with Kabuki syndrome, immunoglobulin deficiency and granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Conn Med* 2012 Jan; 76 (1): 15–8.
32. Chrzanowska K.H., Krajewska-Walasek M., Kuś J., Michalkiewicz J.,

- Maziarka D., Wolski J.K., et al. Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome associated with immunodeficiency. *Clin Genet* 1998 Apr; 53 (4): 308–12.
33. Miyake N., Koshimizu E., Okamoto N., Mizuno S., Ogata T., Nagai T., et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2234–43.
 34. Frans G., Meyts I., Devriendt K., Liston A., Vermeulen F., Bossuyt X. Mild humoral immunodeficiency in a patient with X-linked Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2016 Mar; 170 (3): 801–3.
 35. Lin J.L., Lee W.I., Huang J.L., Chen P. K-T., Chan K.C., Lo L.J., et al. Immunologic assessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2015 Sep; 88 (3): 255–60.
 36. Hostoffer R.W., Bay C.A., Wagner K., Venglaric J., Sahara H., Omair E., et al. Kabuki make-up syndrome associated with an acquired hypogammaglobulinemia and anti-IgA antibodies. *ClinPediatr (Phila)* 1996; 35: 273–6.
 37. White S.M., Thompson E.M., Kidd A., Savarirayan R., Turner A., Amor D., et al. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127a: 118–27.
 38. Frenk N.E., Kim C.A., Carneiro-Sampaio M., Orii N.M., Vasconcelos D.M., et al. Basic evaluation of the immunocompetence of Brazilian patients with Kabuki syndrome. *Pediatrics (São Paulo)* 2009; 31: 170–7.
 39. Lindsley A.W., Saal H.M., Burrow T.A., Hopkin R.J., Shchelochkov O., Khandelwal P., et al. Defects of B-cell terminal differentiation in patients with type-1 Kabuki syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Jan; 137 (1): 179–87.
 40. Nako Y., Maruyama K., Sakaguchi M., et al. Two cases of autoimmune hemolytic anemia: a case associated with Kabuki make-up syndrome and a case with IgD as an anti-erythrocyte autoantibody. *J Jpn Pediatr Soc* 1984; 99: 565–9.
 41. Watanabe T., Miyakawa M., Satoh M., Abe T., Oda Y. Kabuki make-up syndrome associated with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Jpn.* 1994; 36: 727–9.
 42. Artigas M., Alcazar R., Bel J., Fernandez P., Javier G., Ortega E., et al. Kabuki syndrome and common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 1997; 61 (suppl): A91.
 43. McGaughan J., Aftimos S., Jefferies C., Winship I. Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand. *Clin Dysmorphol* 2001; 10: 257–62.
 44. Genevieve D., Amiel J., Viot G., Merrer M., Le, Sanlaville D., Urtizberea A., et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet* 2004; 129A: 64–8.
 45. Armstrong L., Abd El Moneim A., Aleck K., Aughton D.J., Baumann C., Braddock S.R., et al. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 265–72.
 46. Gidwani P., Segal E., Shanske A., Driscoll C. Chorea associated with antiphospholipid antibodies in a patient with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 1338–41.
 47. Zannolli R., Buoni S., Macucci F., Scarinci R., Viviano M., Orsi A., et al. Kabuki syndrome with trichrome vitiligo, ectodermal defect and hypogammaglobulinemia A and G. *Brain Dev* 2007; 29: 373–6.
 48. Oto J., Mano A., Nakataki E., Yamaguchi H., Inui D., Imanaka H., et al. An adult patient with Kabuki syndrome presenting with Henoch-Schönlein purpura complicated with pulmonary hemorrhage. *J Anesth* 2008; 22: 460–3.
 49. Ho J., Fox D., Innes A.M., McLeod R., Butzner D., Johnson N., et al. Kabuki syndrome and Crohn disease in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 975–9.
 50. Brackmann F., Krumbholz M., Langer T., Rascher W., Holter W., Metzler M., et al. Novel MLL2 mutation in Kabuki syndrome with hypogammaglobulinemia and severe chronic thrombopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Oct; 35 (7): 314–6.
 51. Giordano P., Lassandro G., Sangerardi M., Faienza M., Valente F., Martire B. Autoimmune haematological disorders in two Italian children with Kabuki syndrome. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 10.
 52. Nishizaki N., Fujinaga S., Hirano D., Murakami H., Kamei K., Ohtomo Y., et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type 3 associated with Kabuki syndrome. *Clin Nephrol* 2014; 81: 369–73.
 53. Scherer S., Theile U., Beyer V., Ferrari R., Kreck C., Manfred Rister M. Patient with Kabuki syndrome and acute leukemia. *Am J Med Genet A* 2003 Sep 15; 122A (1): 76–9.
 54. Shalev S.A., Clarke L.A., Koehn D., Langlois S., Zackai E.H., Hall J.G., et al. Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 125A: 191–200.
 55. Hoffman J.D., Cipraro K.L., Sullivan K.E., Kaplan P.B., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H., Ming J.E. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 278–81.
 56. Torii Y., Yagasaki H., Tanaka H., Mizuno S., Nishio N., Muramatsu H., et al. Successful treatment with rituximab of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with Kabuki syndrome. *Int J Hematol* 2009; 90: 174–6.

Факультативная литература

- Ansel K.M., Djuretic I., Tanasa B., Rao A. Regulation of Th2 differentiation and IL4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 607–56.
- Murphy K.M., Reiner S.L. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 933–44.
- Szabo S.J., Sullivan B.M., Peng S.L., Glimcher L.H. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 713–58.
- Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821–52.
- Zhu J., Paul W.E. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557–69.
- Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775–87.