

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 24.12.2019
Принята к печати 29.01.2020

Контактная информация:
Швец Оксана Анатольевна,
канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shv1808@rambler.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115

Лимфаденопатия по типу болезни Розаи–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики

О.А. Швец, Д.С. Абрамов, А.Л. Хорева, Д.Е. Першин, А.М. Киева, А.В. Пшонкин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – первичное иммунодефицитное состояние (ПИДС), характеризующееся типичными симптомами разной степени тяжести: тромбоцитопения, инфекция, иммунная дисрегуляция и склонность к онкологическим заболеваниям. В связи с этим при любом лимфопролиферативном состоянии при СВО необходима биопсия лимфоузлов. Однако трактовка гистологической картины требует знания особенностей патоморфологии лимфоузлов у пациентов с иммунодефицитом и нередко представляет сложности. В данной статье представлено клиническое наблюдение с описанием редкого сочетания поздно диагностированного СВО с лимфаденопатией, клинически и морфологически напоминающей болезнь Розаи–Дорфмана в контексте ПИДС. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: болезнь Розаи–Дорфмана, гистология, синдром Вискотта–Олдрича, лимфопролиферативный синдром

Швец О.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 108–115.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115

Rosai–Dorfman – like lymphadenopathy in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome: diagnostic difficulties

O.A. Shvets, D.S. Abramov, A.L. Khoreva, D.E. Pershin, A.M. Kievina, A.V. Phonkin

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Wiskott–Aldrich Syndrome (WAS) is a primary immunodeficiency (PID), characterized by varying severity of typical symptoms: thrombocytopenia, infections, immune dysregulation and cancer predisposition. Therefore any lymphoproliferative complications in WAS patients require lymph node biopsy. However, the interpretation of the histological picture is often complicated and requires the knowledge of the lymph node pathomorphology in patients with immunodeficiency. This article describes a rare combination of late diagnosis of WAS complicated by lymphadenopathy, which clinically and morphologically resembles Rosai–Dorfman disease (RDD). Parents gave their consent to use information about the child, including the photos, in the article.

Key words: Rosai–Dorfman disease, histology, Wiskott–Aldrich syndrome, lymphoproliferative syndrome

Shvets O.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 108–115.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – это первичное иммунодефицитное состояние (ПИДС), наблюдающееся преимущественно у пациентов мужского пола, вызванное гемизиготными мутациями в гене *WAS*, расположенном на X-хромосоме [1, 2]. Многогранность клинических проявлений СВО объясняется тем, что белок WASP, функция которого страдает у пациентов с СВО, является критическим регулятором цитоскелета и экспрессируется во всех гематопозитических клеточных линиях [3–5]. Классическая клиническая картина включает экзему, комбинированный иммунодефицит, тромбоцитопению [6]. Однако для СВО характерна разная степень выраженности проявлений – от изолированной тромбоцитопении до тяжелого состояния с выраженным иммунодефицитом

и геморрагическим синдромом [7, 8]. Ранее СВО классифицировали в соответствии с тяжестью заболевания – классический или X-сцепленная тромбоцитопения. Для оценки выраженности клинических проявлений была разработана шкала тяжести [9]: 3–5 баллов имеют пациенты с «классическим» СВО. С развитием новых методов лабораторной и молекулярно-генетической диагностики появилась возможность выявлять СВО в первые месяцы жизни ребенка. Тем не менее надежного биомаркера для прогнозирования тяжести течения этого заболевания не существует. К тому же выраженность проявлений СВО в раннем детстве имеет ограниченное значение для принятия решений о дальнейшей тактике, ведь осложнения могут развиваться в любом возрасте, в том числе у пациентов с легким течением [10].

Осложнения при СВО представлены аутоиммунными проявлениями, доброкачественными и злокачественными лимфопролиферативными состояниями, в том числе лимфоретикулярными опухолями [11, 12]. Предполагается, что генез лимфопролиферации определяется непосредственно дефектом иммунной системы и проистекает из качественных и количественных отклонений Т- и В-клеток [13]. Риск развития злокачественных заболеваний, увеличивающийся с возрастом, у пациентов с СВО превышает общепопуляционный практически в 100 раз [14].

Приблизительно две трети опухолей представлены неходжкинскими лимфомами, часто экстранодальными [15]; одну треть составляют преимущественно острые миелоидные лейкозы и болезнь Ходжкина [16]. Данные состояния достаточно хорошо описаны в литературе, чего нельзя сказать о доброкачественной лимфопролиферации. Сложность гистологической диагностики лимфопролиферативных состояний при ПИДС, в частности при СВО, обусловлена тем фактом, что иммунологические нарушения обуславливают морфологические особенности непораженных лимфоузлов. Ранее у пациентов с СВО были описаны следующие гистологические особенности строения лимфатических узлов:

- истощение Т-клеточной зоны и наличие герминальных центров [17, 18] при прогрессивной потере Т-клеток и относительно интактных В-клетках [17, 19, 20];
- прогрессивная потеря герминальных центров и повышенное содержание плазматических клеток, вероятно, как следствие гиперактивности В-клеточной системы из-за рецидивирующих инфекций, гиперкатаболизма иммуноглобулинов [21], недостатка супрессорной Т-клеточной функции или комбинации этих трех факторов; в некоторых случаях преобладали большие эпителиоидные клетки, формирующие гранулемы [22];
- присутствие атипичных плазматических клеток [23] с неясным значением;
- экстрамедулярный гематопоз [22];
- эозинофилия при наличии периферической эозинофилии, фокальный фиброз, избыток трансформированных лимфоцитов [22];
- расширенные синусы с рассеянными лимфоидными клетками и гистиоцитами [22];
- гемофагоцитоз и секвестрация эритроцитов при положительной прямой пробе Кумбса с аутоиммунной гемолитической анемией [24, 25] и при вирус-ассоциированном процессе [26]; наличие эритроцитов в фагоцитарных клетках, в некоторых случаях с присутствием лимфоцитов [22];
- выраженная гиперплазия ретикулярных клеток [17, 18], которую связывали с коллапсом стромального каркаса, следующим за потерей Т-клеток.

Среди различных доброкачественных лимфопролиферативных состояний у пациентов с СВО описаны два случая болезни Розаи–Дорфмана (БРД), или синусового гистиоцитоза, с массивной лимфаденопатией (СГМЛ) нодальной локализации [27]. Первый пациент в возрасте 6 лет развил СГМЛ с поражением шейных и медиастинальных лимфатических узлов, а через 8 мес. погиб вследствие иммунобластной лимфомы с вовлечением центральной нервной системы. Вторым пациентом в возрасте 5 лет страдал от рецидивирующей стрептококковой инфекции кожи с увеличением паховых лимфатических узлов, биопсия которых выявила СГМЛ. У обоих пациентов были родственники мужского пола с СВО, не имеющие осложнений в виде СГМЛ.

Болезнь Розаи–Дорфмана представляет собой редкий не лангерганс-клеточный гистиоцитоз [28]. В оригинальном описании этого заболевания в 1969 году *J. Rosai* и *R. Dorfman* представили четырех пациентов с массивной шейной лимфаденопатией. Их состояние они охарактеризовали как «синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией» [29]. В дальнейшем были описаны как узловые, так и экстранодальные проявления болезни [30]. БРД – редкое, гетерогенное и, к сожалению, недостаточно хорошо изученное заболевание. Остается открытым вопрос и о его классификации как опухолевого либо доброкачественного расстройства. Ранее была показана поликлональность данного заболевания [31], но недавние сообщения демонстрируют у ряда пациентов нарушения пути MAP-ERK [32], что позволяет предположить неопластическую природу и связь с другими гистиоцитарными заболеваниями [28]. В 43% случаев БРД типичные патологические изменения выявляют экстранодально, такая локализация часто связана с плохим прогнозом и непрерывно рецидивирующим течением [33].

Клинические проявления БРД включают безболезненное, а в ряде случаев болезненное увеличение лимфатических узлов или мягких тканей вне лимфоузлов, иногда с наличием В-симптомов (лихорадка, потеря массы тела, ночные поты), лейкоцитоза, гипергаммаглобулинемии, умеренной воспалительной активности [28, 33, 34]. БРД может ассоциироваться с иммунодефицитными, лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями. Предполагается, что в развитие данной патологии внесли свой вклад соматические мутации в генах *KMT2D*, *PLCG2*, выявленные в ткани опухоли пациентов с БРД [34], которые в случае герминальных поражений могли бы привести к первичному дефекту иммунной системы. Описания БРД непосредственно у пациентов с ПИДС относятся преимущественно к аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому (АЛПС) [35–38].

Для определения объема поражения при БРД хорошо зарекомендовала себя позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) в связи с повышенной зависимостью пролиферирующих гистиоцитов от глюкозы [39].

Окончательный диагноз "БРД" основывается на гистопатологическом и иммуногистохимических исследованиях биоптатов пораженных тканей, которые демонстрируют эмпериполез, интенсивную инфильтрацию гистиоцитов, негативных по CD1a, с экспрессией S-100 и CD68 [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Мальчик А., 14 лет, поступил в стационар кратковременного лечения НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в связи с лимфопролиферативным синдромом в виде видимого увеличения (конгломерата) переднешейных и надключичных лимфатических узлов, проявлениями геморрагического синдрома по типу сливных экхимозов и гематом симметрично в области голеностопных суставов и стоп.

Из анамнеза известно, что пациент рожден от первой физиологической беременности, первых срочных самостоятельных родов, с нормальными антропометрическими показателями. На первом году жизни ребенок находился на грудном вскармливании, у него отмечали легкие проявления атопического дерматита. Мальчик редко болел вирусными инфекциями; среди гнойных инфекционных эпизодов можно выделить только случай двустороннего перфоративного отита в возрасте 4,5 года и панариций III пальца левой кисти в 8,5 года. Умеренное увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов зафиксировано в возрасте 6,5 года. Геморрагический синдром не беспокоил пациента до 8-летнего возраста, при этом, по данным амбулаторной карты, в представленных результатах клинического анализа крови устойчиво отмечались характерные для СВО изменения: низкие показатели числа тромбоцитов (7–23 тыс./мкл) и их объема (MPV – 5–5,1 фл; N 7,8–11). Первые проявления геморрагического синдрома наблюдались в виде экхимозов, через 2 мес. присоединилось некупируемое носовое кровотечение на фоне содержания тромбоцитов 25 тыс./мкл. Состояние было расценено как иммунная тромбоцитопения. На тот момент наблюдалась также дисгаммаглобулинемия: IgA – 1 г/л нормы; IgG – 4,8 г/л; IgM – 0,3 г/л. Была проведена костномозговая пункция – гемобластоз исключен.

Ребенок получил иммуносупрессивную терапию (преднизолон – 1–2 мг/кг/сут) – без гематоло-

гического ответа (содержание тромбоцитов не увеличилось). Позднее периодически отмечался геморрагический синдром, сохранялась тромбоцитопения в диапазоне от 22–146 тыс./мкл. С возраста 13,5 года стал нарастать лимфопролиферативный синдром: по данным УЗИ отмечено увеличение лимфоузлов шеи, подбородочной области, постепенное нарастание их размеров до видимого увеличения. Кроме того, сохранялась тромбоцитопения (9 тыс./мкл) с геморрагическим синдромом в виде экхимозов, без гематологического ответа на внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в дозе 1 г/кг.

В возрасте 14 лет пациенту впервые провели расширенное иммунологическое обследование: зафиксирована CD4-лимфопения (0,2 тыс./мкл), повышение NK-клеток до 44% (0,8 тыс./мкл), а также изолированное снижение IgM сыворотки (0,29 г/л). При дальнейшем обследовании не получено данных за туберкулез, ВИЧ; исключен аутоиммунный лимфопролиферативный синдром: нормальное содержание цианкобаламина в крови (201 пг/мл); отсутствие повышения TCRabCD3⁺CD4⁺CD8⁻ (< 1% в CD3⁺ популяции). Проведена биопсия лимфатического узла надключичной области: морфологические признаки соответствовали хроническому гранулематозному лимфадениту.

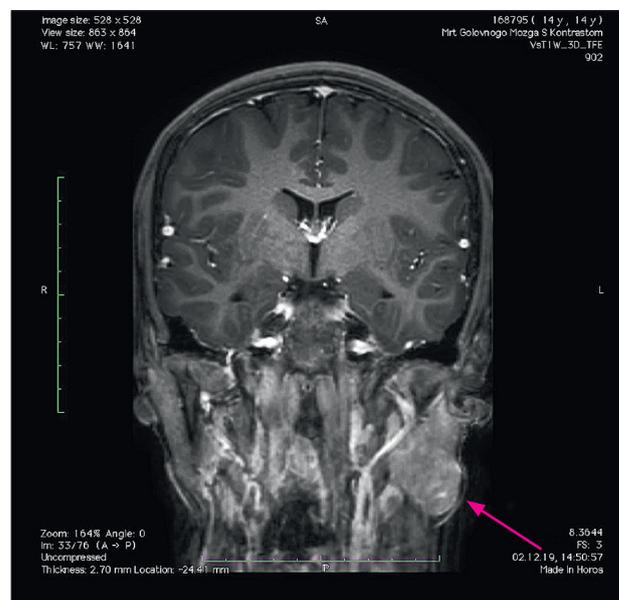
При поступлении пациента в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России определялась лимфаденопатия, наиболее выраженная слева: подчелюстные, переднешейные, надключичные лимфоузлы – до 3 см, сливающиеся в конгломераты, подмышечные лимфоузлы – до 3 см (рисунок 1).

Рисунок 1

MPT головы пациента А.: красной стрелкой отмечен конгломерат увеличенных лимфатических узлов

Figure 1

MRI of the head of patient A.: the red arrow indicates a conglomerate of enlarged lymph nodes



Таблица

Основные гематологические и иммунологические показатели пациента А.

Table

Main laboratory findings of patient A.

Основные гематологические показатели Complete blood count	Результат Result	Норма Normal range
Лейкоциты, 10 ⁹ /л WBC, 10 ⁹ /l	12,53	6,05–9,85
Гранулоциты, 10 ⁹ /л Granulocytes, 10 ⁹ /l	10,4	1,5–8,5
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	0,5	1,5–7
Эозинофилы, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,25	0,06–0,5
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	1,38	0,09–0,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л PLT, 10 ⁹ /l	27	204–356
Средний объем тромбоцита (MPV), фл MPV, fl	8	9–13
Эритроциты, 10 ¹² /л RBC, 10 ¹² /l	5,26	4,2–4,6
Гемоглобин, г/л Hb, g/l	123	115–138
Ретикулоциты, ‰ Rt, ‰	41	2–12
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	40	2–10
ИФТ лимфоцитов крови Immune cells assay	Результат Result	Норма Normal range
Лимфоциты (LYM), 10 ⁶ /мл Lymphocytes (LYM), 10 ⁶ /ml	0,96	1,2–3
CD3 (Т-лимфоциты) от LYM, % CD3 (T- lymphocytes) from LYM, %	56	66–76
CD3 (Т-лимфоциты), 10 ⁶ /мл CD3 (T- lymphocytes), 10 ⁶ /ml	0,54	1,4–2
CD3/4 (Т-хелперы) от CD3+, % CD3/4 (T-helper) from CD3+, %	16	33–41
CD3/4 (Т-хелперы), 10 ⁶ /мл CD3/4 (T-helper), 10 ⁶ /ml	0,15	0,7–1,1
CD3/8 (Т-цитотокс.) от CD3+, % CD3/8 (T-cytolytic) from CD3+, %	37	27–35
CD3/8 (Т-цитотокс.), 10 ⁶ /мл CD3/8 (T- cytolytic), 10 ⁶ /ml	0,36	0,6–0,9
CD19 (В-лимфоциты) от LYM, % CD19 (B- lymphocytes) from LYM, %	9	12–22
CD19 (В-лимфоциты), 10 ⁶ /мл CD19 (B- lymphocytes), 10 ⁶ /ml	0,09	0,3–0,5
CD3-CD16+CD56+ (NK-клетки) от LYM, % CD3-CD16+CD56+ (NK-cells) from LYM, %	35	9,9–22,9
CD3-CD16+CD56+ (NK-клетки), 10 ⁶ /мл CD3-CD16+CD56+ (NK-cells), 10 ⁶ /ml	0,34	0,1–0,6
Иммуноглобулины сыворотки Serum immunoglobulins	Результат Result	Норма Normal range
Иммуноглобулин А, г/л IgA, g/l	1,21	1–2,3
Иммуноглобулин М, г/л IgM, g/l	0,19	0,6–2,6
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/l	8,83	7–16
Иммуноглобулин E, ед/мл IgE, u/ml	181	0–100

Лабораторно выявлена тромбоцитопения (минимально – $27 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 40 мм/ч, CRP – до 55 мг/л (без значимых очагов инфекции); положительная прямая проба Кумбса (1+); лимфопения с выраженным снижением CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ лимфоцитов в периферической крови; дисгаммаглобулинемия (таблица).

Исходя из данных анамнеза (длительно существующая тромбоцитопения со сниженным размером тромбоцитов) проведен анализ экспрессии белка WASP, которая оказалась резко снижена большей частью лимфоцитов (*Stain Index* = 0,84; $N > 6,8$). На основании этих данных выставлен диагноз ПИДС: СВО, в дальнейшем подтвержденный молекулярно-генетически (секвенирование по Сенгеру): выявлена дупликация с.442dupA в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и терминции трансляции через 21 кодон р.Arg148LysfsTer21 (R148Kfs*21). Выявленная дупликация описана в научной литературе как патогенная [40].

По совокупности клинико-лабораторных данных оценка по шкале тяжести СВО у данного пациента соответствовала 4 баллам.

Проведен комплекс обследований в связи с лимфопролиферативным синдромом (лимфаденопатия), в том числе ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ: референсные зоны – печень ($SUV_{\max} = 2,2$), пул крови ($SUV_{\max} = 1,4$). Выявлено наиболее выраженное накопление радиофармпрепарата (РФП) лимфатическими узлами шеи слева – группы IВ, IIA/B, III, IV, V и подключичными

Рисунок 2

ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ: участки накопления радиофармпрепарата

Figure 2

PET/CT imaging: note areas of intense 18 F-FDG uptake



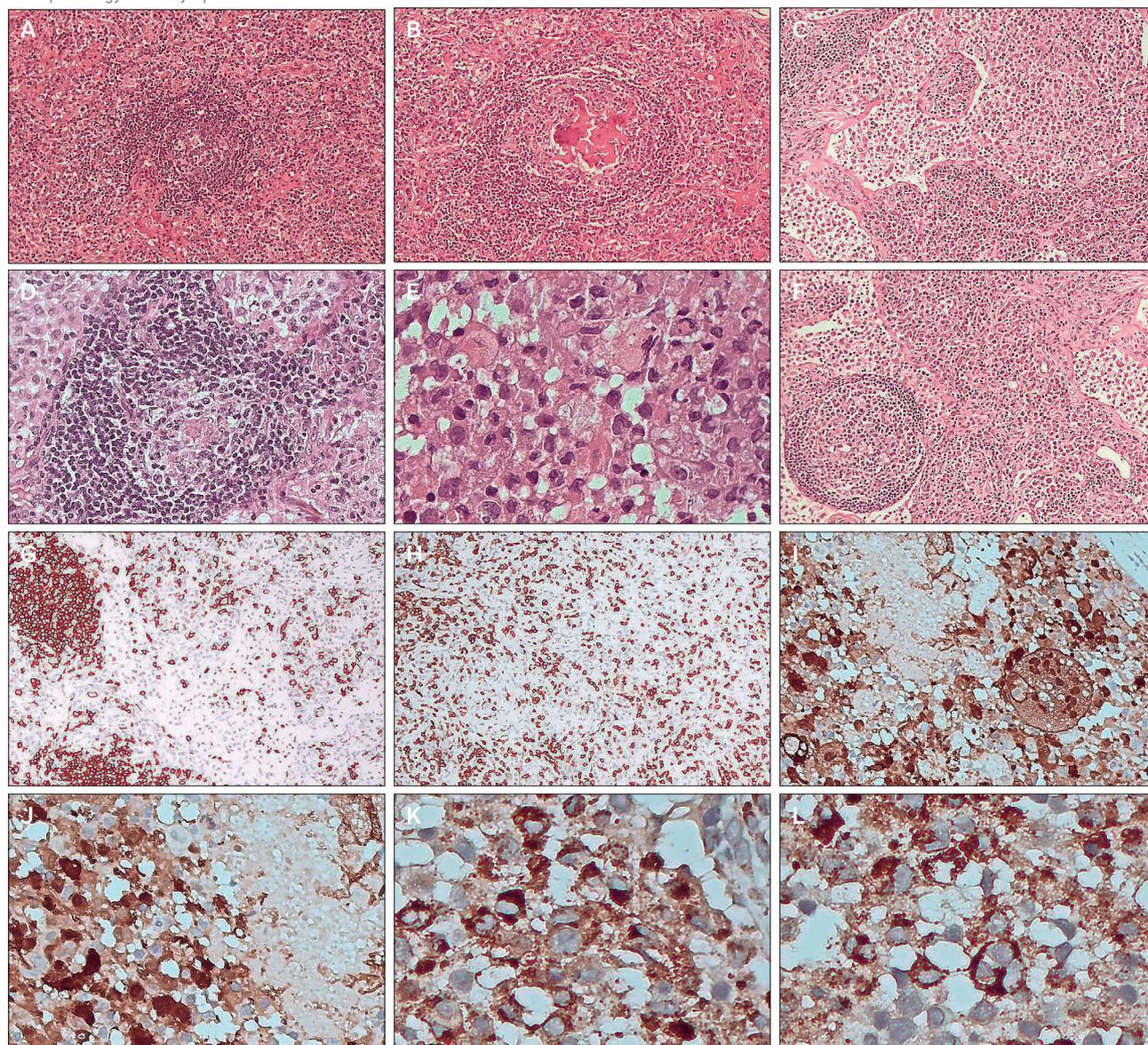
лимфатическими узлами с максимальным накоплением РФП в надключичной группе ($SUV_{max} = 7,7$), подмышечных ($SUV_{max} = 2,6$), подвздошных ($SUV_{max} = 2,3$) и паховых ($SUV_{max} = 1,6$) лимфатических узлах (рисунки 2). В связи с этим выполнена повторная диагностическая биопсия лимфатического узла, наиболее интенсивно накапливающего РФП, с хорошим оперативным доступом – в надключичной области.

Рисунок 3

Микроскопическая картина изменений ткани лимфатического узла

Figure 2

Micropathology of the lymph node



Ткань лимфатического узла с малым количеством лимфоцитов (A, ув. $\times 100$, ГиЭ) в виде резидуальных «затухающих», гиалинизированных лимфоидных фолликулов (B, ув. $\times 100$, ГиЭ) с парафолликулярным инфильтратом из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, макрофагов. Синусы резко расширены, заполнены преимущественно гистиоцитами; есть признаки активного эритрофагоцитоза и эмпериполеза (C, D, E, F, ув. $\times 200$, ГиЭ). При ИГХ-исследовании выявлено резкое уменьшение количества CD20-позитивных В-лимфоцитов (G, ув. $\times 100$, ИHC, CD20) и CD3 (H, ув. $\times 100$, ИHC, CD3) позитивных Т-клеток; парафолликулярные инфильтраты состоят из большого количества S-100 позитивных гистиоцитов с признаками эмпериполеза (I, J, ув. $\times 200$, ИHC, S-100); гистиоцитарные элементы также позитивны CD68 (K, L, ув. $\times 200$, ИHC, CD68).

Notes: Lymph node tissue with a small number of lymphocytes (A, zoom $\times 100$, HE) in the form of residual "fading" hyalinized lymphoid follicles (B, zoom $\times 100$, HE) with parafollicular infiltrate from histiocytes, epithelioid cells, and macrophages. The sinuses are sharply widened, filled mostly with histiocytes, with signs of active erythrophagocytosis and emperipolesis (C, D, E, F, zoom $\times 200$, HE). An IHC study revealed a sharp decrease in the number of CD20 positive B-lymphocytes (G, zoom $\times 100$, IHC, CD20) and CD3 (H, zoom $\times 100$, IHC, CD3) of positive T cells, parafollicular infiltrates consist of a mass of S-100 positive histiocytes with signs of emperipolesis (I, J, zoom $\times 200$, IHC, S-100), histiocytic elements are also positive CD68 (K, L, zoom $\times 200$, IHC, CD68).

Обращает на себя внимание выраженное расширение синусов лимфатического узла, заполненное макрофагами и гистиоцитами с признаками эритрофагоцитоза и эмпериполеза (в цитоплазме макрофага определяются интактные лимфоциты). Таким образом, выявленные изменения – выраженная деплеция лимфоидной ткани за счет угнетения CD3 и CD20-позитивных лимфоцитов, расширение синусов и наличие гистиоцитарных и эпителиоидноклеточных пролифератов с признаками эмпериполеза – характеризуют массивную лимфаденопатию с синусовым гистиоцитозом – состояние, подобное нодальной форме болезни Розаи–Дорфмана, у пациента с первичным иммунодефицитом (рисунки 3).

Пациенту была инициирована первая линия терапии глюкокортикостероидами (преднизолон – 40 мг/м², коротким курсом, с постепенным снижением), после трех дней которой наблюдалось видимое сокращение увеличенных лимфатических узлов (поднижнечелюстных и надключичных слева). В дальнейшем предстоит оценить эффективность лечения в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье продемонстрирован уникальный случай сочетания поздно диагностированного атипичного синдрома Вискотта–Олдрича у пациента без активной ранней клинической манифестации, дебютировавшего по типу X-сцепленной тромбоцитопении, с присоединившимися впоследствии признаками иммунной дисрегуляции (лимфаденопатия, лимфопения, дисгаммаглобулинемия) и развитием в подростковом возрасте выраженной лимфаденопатии. Состояние пациента по своей клинической картине (воспалительная активность без очагов инфекции, массивная лимфаденопатия), гистологической и иммуногистохимической картине лимфатического узла (наличие гистиоцитов, экспрессирующих S-100 и CD68, расширенные лимфатические синусы, эмпериполез) напоминало болезнь Розаи–Дорфмана, однако не полностью соответствовало классическому ее описанию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shvets O.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Khoreva A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Синдром Вискотта–Олдрича уже фигурировал в рубрике «Школа иммунолога» ранее [41], и не случайно. Во-первых, СВО – один из наиболее частых комбинированных первичных иммунодефицитов [42], это заболевание часто попадает под прицел гематологов в связи с универсальным и легко распознаваемым симптомом – тромбоцитопенией, выявляемой при плановом исследовании общего анализа крови. В описанном случае тем не менее имело место значительное запаздывание диагноза, что, безусловно, ухудшило прогноз пациента не только в связи с поздним началом патогенетической терапии, но и с учетом того факта, что риски проведения куративного лечения СВО – трансплантации гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК) – растут с возрастом пациента [43].

Однако в описанном случае имела место и другая проблема: сложность гистологической верификации лимфопролиферативного состояния у пациентов с ПИДС, имеющих подлежащие особенности состава лимфоцитарных популяций и архитектоники лимфоидной ткани. Доброкачественная лимфопролиферация – типичный симптом у пациентов с СВО любого возраста [4]. Однако, как сказано выше, пациенты с СВО, не получившие ТГСК в раннем возрасте, имеют риски развития лимфом, достигающих, по мнению некоторых авторов, 20% [14]. Именно поэтому так важна гистологическая верификация лимфопролиферативного синдрома у пациентов с СВО. При этом нередко у нетрансплантированных пациентов с СВО в течение жизни наблюдаются повторные эпизоды лимфопролиферации, каждый из которых, по нашему мнению, требует проведения биопсии. Недавно была показана роль WASP – белка, страдающего при СВО, – в супрессии Т-клеточных лимфом [44]. Таким образом, помимо нарушенного Т-клеточного надзора, мутации гена WASP обуславливают и другие механизмы лимфомогенеза.

В описанном выше случае при гистологическом исследовании увеличенного лимфоузла пациента с СВО, помимо характерных для БРД гистологических находок, имеются черты, характерные для основного его заболевания, а именно: истощение лимфоидной ткани, «выжженные» герминативные центры, формирование специфических гранулем [45]. В связи с этим морфологическая картина не была описана как классическая болезнь Розаи–Дорфмана.

Для адекватной интерпретации биопсийного материала, полученного от больных с ПИДС, необходимо знание патолога о подлежащем диагнозе и особенностях лимфоидной ткани при ПИДС. С другой стороны, выявление патологом нетипичной гисто-

логической картины лимфоузла должно сопровождаться высокой настороженностью по отношению к ПИДС даже у пациентов подросткового возраста и взрослых.

Литература

- Jin Y.Y., Wu J., Chen T.X., Chen J. When WAS Gene Diagnosis Is Needed: Seeking Clues Through Comparison Between Patients With Wiskott–Aldrich Syndrome and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Front Immunol* 2019; 10: 1549.
- Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott–Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635–44.
- Snapper S.B., Rosen F.S., Mizoguchi E., Cohen P., Khan W., Liu C.H., et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein-deficient mice reveal a role for WASP in T but not B cell activation. *Immunity* 1998; 9: 81–91.
- Notarangelo L.D., Miao C.H., Ochs H.D. Wiskott–Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 30–6.
- Imai K., Nonoyama S., Ochs H.D. WASP (Wiskott–Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 427–36.
- Aldrich R.A., Steinberg A.G., Campbell D.C. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis, and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954; 13: 133–9.
- Albert M.H., Bittner T.C., Nonoyama S., Notarangelo L.D., Burns S., Imai K., et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood* 2010; 115: 3231–8.
- Mahlaoui N., Pellier I., Mignot C., Jais J.P., Bilhou-Nabera C., Moshous D., et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott–Aldrich syndrome. *Blood* 2013; 121: 1510–6.
- Zhu Q., Zhang M., Blaese R.M., Derry J.M., Junker A., Francke U., et al. The Wiskott–Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood* 1995; 86: 3797–804.
- Massaad M.J., Ramesh N., Geha R.S. Wiskott–Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013; 1285 (1): 26–43.
- Worth A.J., Thrasher A.J. Current and emerging treatment options for Wiskott–Aldrich syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11 (9): 1015–32.
- Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott–Aldrich syndrome. *J Clin Immunol* 2018; 38: 13–27.
- Zhang X., Dai R., Li W., Zhao H., Zhang Y., Zhou L., et al. Abnormalities of follicular helper T-cell number and function in Wiskott–Aldrich syndrome. *Blood* 2016; 127 (25): 3180–91.
- Perry G.S., Spector B.D., Schumann L.M., Mandel G.S., Anderson V.E., McHugh R.B., et al. The Wiskott–Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892–1979). *J Pediatr* 1980; 97: 72–7.
- Cotelingam J.D., Witebsky F.G., Hsu S.M., Blaese R.M., Jaffe E.S. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott–Aldrich syndrome. *Cancer Invest* 1985; 3: 515–22.
- Meropol N.J., Hicks D., Brooks J.J., Siminovitch K.A., Fishman N.O., Kant J.A., et al. Coincident Kaposi sarcoma and T-cell lymphoma in a patient with the Wiskott–Aldrich syndrome. *American Journal of Hematology* 1992; 40 (2): 126–34.
- Cooper M.D., Chase H.P., Lowman J.T., Krivit W., Good R.A. Wiskott–Aldrich syndrome: an immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968; 44 (4): 499–513.
- Wolff J.A. Wiskott–Aldrich syndrome: clinical, immunologic and pathologic observations. *J Pediatr* 1967; 70 (2): 221–32.
- Blaese R.M., Strober W., Waldmann T.A. Immunodeficiency in the Wiskott–Aldrich syndrome. *Birth Defects* 1975; 11 (1): 250–4.
- Berglund G., Finnstrom O., Johansson S.G., Moiler K.L. Wiskott–Aldrich syndrome: a study of 6 cases with determination of the immunoglobulins A, D, G, M and ND. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57 (2): 89–97.
- Blaese R.M., Strober W., Levy A.L., Wakhnann T.A. Hypercatabolism of IgG, IgA, IgM and albumin in the Wiskott–Aldrich syndrome: a unique disorder of serum protein metabolism. *J Clin Invest* 1971; 50 (11): 2331–8.
- Snover D.C., Frizzera G., Spector B.D., Perry III G.S., Kersey J.H. Wiskott–Aldrich syndrome: histopathologic findings in the lymph nodes and spleens of 15 patients. *Hum Pathol* 1981; 12 (9): 821–31.
- Hastrup J., Grahl-Madsen R. Wiskott–Aldrich syndrome: thrombocytopenia, eczema and recurrent infection. *Dan Med Bull* 1965; 12: 99–102.
- Ballow M., Dupont B., Good R.A. Auto-immune hemolytic anemia in Wiskott–Aldrich syndrome during treatments with transfer factor. *J Pediatr* 1973; 83: 772–80.
- Spitler L.E. Transfer factor therapy in the Wiskott–Aldrich syndrome: results of long-term follow-up in 32 patients. *Am J Med* 1979; 67 (1): 59–66.
- Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., Krivit W., Balfour Jr.H.H., Simmons R.L., Brunning R.D. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44 (3): 993–1002.
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R.F., Eyman J.M. Immunologic abnormalities and their significance in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1984; 82 (5): 515–25.
- Goyal G., Ravindran A., Young J.R., Shah M.V., Bennani N.N., Patnaik M.M.,

- et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai–Dorfman disease. *Haematologica* 2019; 219626. DOI: 10.3324/haematol.2019.219626
29. Rosai J., Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87 (1): 63–70.
30. Foucar E., Rosai J., Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai–Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7 (1): 19–73.
31. Paulli M., Bergamaschi G., Tonon L., Viglio A., Rosso R., Faccetti F., et al. Evidence for a Polyclonal Nature of the Cell Infiltrate in Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (Rosai–Dorfman Disease). *Br J Haematol* 1995; 91 (2): 415–8.
32. Young J.R., Johnson G.B., Murphy R.C., Go R.S., Broski S.M. (18)F-FDG PET/CT in Erdheim–Chester Disease: Imaging Findings and Potential BRAF Mutation Biomarker. *J Nucl Med* 2018; 59 (5): 774–9.
33. Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Грачев Н.С., Дьяконова Ю.Ю., Калинина М.П. и др. Синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи–Дорфмана). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 4 (13): 63–8.
34. Fu W.J., Du J., Lu J., Wang L.Z., Yang J.M., He M.X., et al. Rosai–Dorfman disease: a clinicopathologic analysis and whole exome sequencing in 23 cases. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2019; 40 (8): 656–61.
35. Maric I., Pittaluga S., Dale J.K., Niemela J.E., Delsol G., Diment J., et al. Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (7): 903–11.
36. Gualco G., van den Berg A., Koopmans S., Bacchi L.M., Carneiro S.S., Ruiz E.Jr., et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome in a patient with a new minimal deletion in the death domain of the FAS gene. *Hum Pathol* 2008; 39 (1): 137–41.
37. Xie Y., Pittaluga S., Price S., Raffeld M., Hahn J., Jaffe E.S., et al. Bone marrow findings in autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline FAS mutation. *Haematologica* 2017; 102 (2): 364–72.
38. Venkataraman G., McClain K.L., Pittaluga S., Rao V.K., Jaffe E.S. Development of disseminated histiocytic sarcoma in a patient with autoimmune lymphoproliferative syndrome and associated Rosai–Dorfman disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (4): 589–94.
39. Gupta N., Verma R., Belho E.S., Manocha A. Isolated Extranodal Rosai–Dorfman Disease on 18F-FDG PET-CT Scan. *Indian J Nucl Med* 2019; 34 (4): 319–20.
40. Jin Y., Mazza C., Christie J.R., Giliani S., Fiorini M., Mella P., et al. Mutations of the Wiskott–Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104 (13): 4010–9.
41. Нестеренко З.А., Кузьменко Н.Б., Бурлаков В.И., Викторова Е.А., Ведмедская В.А., Першин Д.Е. и др. Феномен реверсной мутации у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 104–11.
42. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 24–31.
43. Балашов Д.Н., Козловская С.Н., Радыгина С.А., Лаберко А.П., Султанова Э.Р., Шелихова Л.Н. и др. Успехи проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Вискотта–Олдрича. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 54–9.
44. Menotti M., Ambrogio C., Cheong T.C., Pighi C., Mota I., Cassel S.H., et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein (WASP) is a tumor suppressor in T-cell lymphoma. *Nat Med* 2019; 25 (1): 130–40.
45. Facchetti F., Blanzuoli L., Ungari M., Alebardi O., Vermi W. Lymph node pathology in primary combined immunodeficiency diseases *Springer Semin Immunopathol* 1998; 19: 459–78.