

Клинико-лабораторные особенности пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом

О.А. Шве́ц, Е.В. Дерипапа, В.В. Захарова, Д.С. Абрамов, Е.А. Деордиева, Е.А. Викторова, И.Н. Абрамова, Ю.А. Родина, О.А. Шрагина, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, У.Н. Петрова, Е.В. Райкина, Д.М. Коновалов, А.В. Пшонкин, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина

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

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) характеризуется нарушением лимфоцитарного гомеостаза вследствие дефекта Fas-опосредованного апоптоза с развитием лимфопролиферативного синдрома, аутоиммунных проявлений, повышением дубль-негативных α/β^+ -Т-клеток (ДНТ) и концентрации витамина В12 в сыворотке крови, гипергаммаглобулинемией. В данном исследовании обследованы 22 пациента с диагнозом "АЛПС", а также восемь бессимптомных родственников пациентов – носителей соответствующих мутаций. Тринадцать пациентов имели разнообразные мутации гена *Fas*; двое – одинаковую мутацию *Casp10*; у семи пациентов причинных мутаций не выявлено. Симптомы заболевания чаще включали сочетание гемопатии и лимфопролиферативного синдрома ($n = 17$); повышение биомаркеров: ДНТ (медиана – 8,9%) – у 19 пациентов, инициальное содержание В12 более 1500 нг/мл – у 13 пациентов, его концентрация коррелировала также со степенью тяжести заболевания, в большей степени – с лимфопролиферацией, что может быть использовано как критерий тяжести заболевания. В связи с гетерогенностью проявлений АЛПС при обследовании пациентов и их родственников, помимо стандартных критериев, важна молекулярно-генетическая диагностика.

Ключевые слова: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, цитопении, лимфопролиферация, витамин В12, дубль-негативные α/β^+ -Т-клетки, *Fas*.

Контактная информация:

Швец Оксана Анатольевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационара кратковременного лечения НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 1172
E-mail: shv18081979@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-27-34

Clinical and laboratory characteristics of a group of patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome

O.A. Shvetz, E.V. Deripapa, V.V. Zakharova, D.S. Abramov, E.A. Deordieva, E.A. Victorova, I.N. Abramova, Yu. A. Rodina, O.A. Shragina, D.D. Baidildina, I.I. Kalinina, Y.N. Petrova, E.V. Raikina, D.M. Konovalov, A.V. Pshonkin, M.A. Machan, A.Yu. Shcherbina

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

Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is characterized by abnormal lymphocyte homeostasis due to the defect of Fas-mediated apoptosis. Symptoms include lymphoproliferation, autoimmune complications, increased double-negative α/β^+ -T cells (DNT) and vitamin B12 concentration and hypergammaglobulinemia. The study group included 22 patients with ALPS, and eight symptoms-free relatives who carried respective mutations. Thirteen patients had various *Fas* gene mutations, two – the same mutation of *Casp10*, in seven patients genetic defect has not been found. Symptoms included combination of cytopenia and lymphoproliferation ($n = 17$), increased biomarkers: high DNT (Me = 8.9%) were found in 19 patients, high B12 levels – in 13 patients. B12 level correlated with disease severity, predominantly with lymphoproliferation, which can be used as a marker of disease severity. Due to the heterogeneous nature of ALPS symptoms molecular genetic test play an important role in diagnostic testing of the patients and their relatives.

Key words: autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), cytopenia, lymphoproliferation, vitamin B12, double-negative α/β^+ -T cells (DNT), *Fas*.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – первичное иммунодефицитное состояние (ПИДС), относящееся к группе синдромов дисрегуляции [1, 2]. В основе патогенеза АЛПС лежит нарушение Fas-опосредованного апоптоза [3]. Согласно данным литературы, большинство пациентов с АЛПС имеет герминальные [4] или соматические гетерозиготные мутации в гене *Fas* [5, 6], или комбинацию герминальных и соматических мутаций [7]. Единичные случаи с гомозиготными мутациями гена *Fas* ассоциируются с более

тяжелым течением заболевания [8]. У небольшого количества пациентов с АЛПС описаны мутации в генах *Fas*-лиганда (*FasL*), каспазы 10 (*Casp10*) и каспазы 8 (*Casp8*), однако у 20–30% больных не выявлен генетический дефект [6, 9, 10].

Возможные проявления АЛПС: диффузная незлокачественная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные цитопении (анемия, тромбоцитопения, нейтропения) и другие аутоиммунные проявления в сочетании с гипергаммаглобулинемией, повышением дубль-негативных α/β^+ -Т-клеток (ДНТ),

Correspondence:

O.A. Shvetz, MD, pediatrician allergologist/immunologist, outpatient department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, доб. 1172
E-mail: shv18081979@gmail.com

повышенная частота развития лимфом [11].

В данной статье мы суммируем клинические и лабораторные характеристики группы педиатрических пациентов с АЛПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, проведенное на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с декабря 2011 по август 2017 года, были включены 22 пациента из 20 семей. В случае подтвержденного генетического дефекта, характерного для АЛПС, обследовали родственников первой линии. В результате в исследование включили также 8 родственников наших пациентов – носителей генетического дефекта, у которых на момент исследования не было клинико-лабораторных проявлений АЛПС. Диагноз «АЛПС» ставили на основании диагностических критериев, разработанных ESID (*European Society for Immunodeficiencies* – ESID) [12, 13]. Пациентов, отвечающих части критериев «АЛПС», у которых были выявлены патогенные мутации генов, не соответствующие диагнозу АЛПС (например, KRAS, PIK3CD и др.), в данное исследование не включали.

Аутоиммунный генез цитопений определяли при выявлении аутоантител, в том числе положительной пробы Кумбса, а также при наличии положительного гематологического ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию в анамнезе. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Оценка клинических проявлений. Проанализированы следующие показатели: возраст начала клинических проявлений, возраст постановки диагноза, наследственный анамнез, выраженность аутоиммунных проявлений и лимфопролиферативного синдрома, режим лечения. Лимфопролиферативный синдром оценивали в динамике посредством медицинского осмотра, компьютерной томографии и ультразвукового исследования. Степень его выраженности определялась суммой баллов за каждый признак (размеры лимфатических узлов, печени, селезенки)

(табл. 1). Выраженность цитопений также оценивалась как сумма баллов по отдельным признакам: ретикулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, нейтропения (табл. 1). Тяжелое течение болезни констатировали, если пациент в начале заболевания имел какую-либо цитопению максимальной степени выраженности (3–4 балла).

Лабораторные исследования. Оценивали стандартные гематологические показатели. Сывороточные иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG, IgE) и концентрацию витамина B12 определяли иммуноферментным методом. Оценку популяций лимфоцитов, включая ДНТ, проводили с помощью методов стандартной проточной цитометрии.

Молекулярно-генетический анализ. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови с использованием набора реагентов «ДНК-сорб В» (ИнтерЛабСервис, РФ) согласно инструкции производителя. Для выявления мутаций в генах *Fas*, *FasL*, *Casp8*, *Casp10* применяли метод прямого секвенирования по Сенгеру. Программы ПЦР и праймеры могут быть предоставлены по запросу. Анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения *Variant Reporter v2.0* и *Sequencing Analysis v6.0*. При анализе найденных вариантов в качестве референса использовали следующие версии транскрипта: для *Fas* – ENST00000355740; для *FasL* – ENST00000367721; для *Casp8* – ENST00000358485; для *Casp10* – ENST00000286186, версия генома GRCh38.p10. Найденные генетические варианты названы в соответствии с номенклатурой, принятой HGVS (*Human Genome Variation Society*).

Гистопатологическое и иммуногистохимическое исследование. Биопсия ткани лимфатического узла была выполнена 10 пациентам. Патогистологическое исследование проводили с использованием рутинных гистохимических окрасок гематоксилином и эозином. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование с антителами против CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki67, LMO2, CD10, CD79a, CD34, EBV, *in situ* гибридизация методом FISH с зондом EBER.

Таблица 1

Балльная оценка клинических проявлений

Синдром	Симптом/показатель	Балл				
		0	1	2	3	4
Лимфопролиферация	Гепатомегалия, см из-под края реберной дуги	Нет	≤ 3	3–5	5–10	> 10
	Спленомегалия, см из-под края реберной дуги	Нет	≤ 3	3–5	5–10	> 10
	Лимфоаденопатия, см (не менее 3 групп л/у)	Нет	≤ 2	2–4	> 4	
Гемопатия	Гемоглобин, г/л	Нет	90–110	70–90	50–70	< 50
	Ретикулоциты, ‰	Нет	13–30	30–50	50–100	> 100
	Тромбоциты, тыс/мкл	Нет	100–150	50–100	20–50	< 20
	Нейтрофилы, кл/мкл	Нет	1000–1500	500–1000	< 500	

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2015. При обработке данных в группе пациентов и проверке статистических гипотез о связи клинических признаков с содержанием В12 в сыворотке крови использовали коэффициент корреляции Пирсона; проверку гипотез для коэффициента корреляции производили с помощью t-распределения. Выводы считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов.

Среди 22 пациентов было 17 мальчиков и 5 девочек. Медиана дебюта заболевания составляла 12 (от 6 до 39) мес.; медиана возраста постановки диагноза – 59 (от 27 до 150) мес.; медиана длительности наблюдения – 36 (от 9 до 72) мес. У девочек отмечен более ранний дебют заболевания: медиана – 2 (от 1 до 24) мес. и возраст постановки диагноза: медиана – 50 (от 19 до 79) мес.; у мальчиков – 12 (от 9 до 54) мес. и 80 (от 29 до 156) мес. соответственно (табл. 2).

У большинства пациентов клинически отмечено сочетание гемопатий и лимфопролиферативного

синдрома ($n = 17$); изолированный лимфопролиферативный синдром – у 4 пациентов с мутациями гена *Fas*. У большинства пациентов с лимфопролиферацией в дебюте ($n = 12$) отмечено сочетание гепатоспленомегалии и лимфоаденопатии различной степени выраженности (рис. 1): изолированная спленомегалия – у 2 пациентов (с мутацией в *Casp10* и без известного генетического дефекта); гепатоспленомегалия – у 1 пациента с мутацией в *Casp10*; сочетание лимфоаденопатии и спленомегалии – у 6 пациентов, в основном с мутациями гена *Fas*.

Изолированная гемопатия в дебюте заболевания наблюдалась только у одного пациента без известного генетического дефекта. Среди гемопатий изолированная анемия выявлена у 3 пациентов, изолированная тромбоцитопения – у одного, изолированная нейтропения – у одного, сочетание анемии и тромбоцитопении – у 2 пациентов, сочетание тромбоцитопении и нейтропии – у 2 пациентов; в большинстве случаев наблюдалась трехростковая цитопения ($n = 9$); у 13 пациентов было отмечено тяжелое течение цитопении. Среди других аутоиммунных проявлений наблюдались аутоиммунный гепатит (2 случая) и васкулит с поражением ЦНС (1 случай). Онкогематологических заболеваний за время наблюдения не отмечено.

Таблица 2

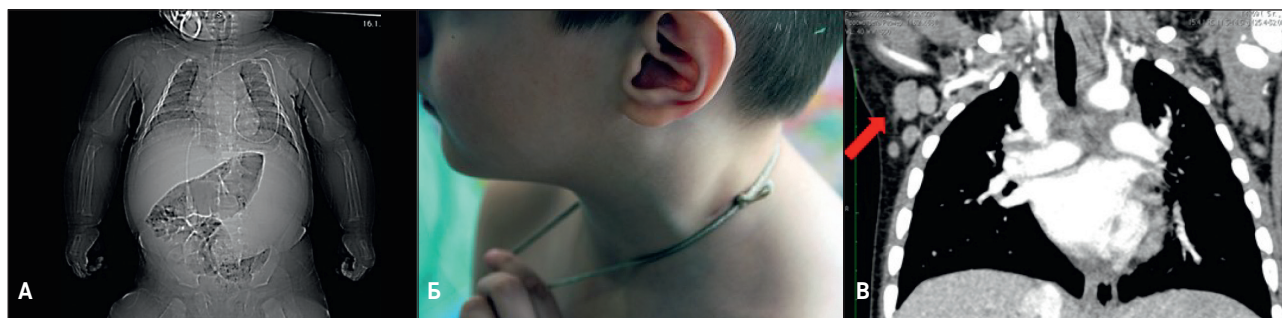
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АЛПС

Пациенты	Мальчики $n = 17$	Девочки $n = 5$	Всего $n = 22$
С мутацией гена <i>Fas</i>	9	4	13
С мутацией гена <i>Casp10</i>	1	1	2
Пациенты без мутаций	7	–	7
Тяжелое течение заболевания	10	3	13
Возраст начала заболевания, мес., медиана (Q1, Q3)	12 (9; 54)	2 (1; 24)	12 (6; 39)
Возраст постановки диагноза, мес., медиана (Q1, Q3)	80 (29; 156)	50 (19; 79)	59 (27; 150)
Медиана наблюдений (min–max)	36 (9; 72)	34 (14; 67)	36 (9; 72)
Изолированный лимфопролиферативный синдром	2	2	4
Изолированные гемопатии	1	–	1
Комбинация лимфопролиферация + гемопатии	14	2	16
Дубль-негативные Т-клетки, %, медиана (Q1, Q3)	8,2 (6,9; 11,5)	11 (9,2; 16)	8,9 (7; 12,8)
Витамин В12, пг/мл, медиана (Q1, Q3)	2122,5 (1162,8; 4243,5)	2009 (1834,3; 5029,3)	2031 (1304,5; 4243,5)
Повышение IgA*	–	–	15
Повышение IgG*	–	–	10
Снижение IgM*	–	–	11
Повышение IgM*	–	–	1
Повышение IgE*	–	–	7
Снижение CD19+*	–	–	9

* Относительно возрастных норм.

Рисунок 1

Лимфопролиферативный синдром у пациентов: **А** – компьютерная томография пациента с АЛПС: выраженная гепатоспленомегалия; **Б** – фото пациента с АЛПС: видимое увеличение лимфатических узлов шейной группы; **В** – компьютерная томография пациента с АЛПС (стрелка указывает на увеличенные лимфоузлы подмышечной области)



Характеристика молекулярно-генетических дефектов у пациентов с АЛПС. Характерные для АЛПС генетические дефекты были обнаружены у 15 пациентов; у каждого из них выявлены гетерозиготные герминальные мутации (табл. 3). У 13 пациентов зафиксированы изменения нуклеотидной последовательности гена *Fas*; среди них преобладали мутации, приводящие к изменению внутриклеточной части белка *Fas* (у 12 человек), преимущественно домена смерти (у 10 человек), что соответствует данным литературы [14, 15]. Два пациента из разных семей имели одинаковую мутацию в гене *Casp10*, один из них имел также гетерозиготную мутацию в гене *CBL* (с.1635 G > A). Семь пациентов соответствовали диагностическим критериям АЛПС, но не имели патологических изменений в генах *Fas*, *FasL*, *Casp8*, *Casp10*.

Лабораторная характеристика пациентов.

Оценка ДНТ – один из важных диагностических критериев АЛПС [16]. У 19 из 22 пациентов количество ДНТ было повышено и варьировало от 6,6 до 45% (от 7 до 12,8%, медиана – 8,9%). Нормальные показатели ДНТ (0,4 и 1,4%) отмечены у 2 пациентов с мутациями в *Casp10*. Незначительное повышение ДНТ наблюдалось также у одного пациента с подтвержденной мутацией в гене *Fas* с минимальной лимфопролиферацией (3,4%).

Повышение содержания витамина В12 – дополнительный критерий диагноза «АЛПС» [16]. Концентрация витамина В12 у пациентов нашей группы варьировала от 500 до 6034 пг/мл (медиана – 2031; от 1304,5 до 4243,5 пг/мл). На момент постановки диагноза повышение содержания витамина В12 > 1500 пг/мл зафиксировано у 9 детей с мутацией в гене *Fas* и у 4 пациентов с неизвестным генетическим дефектом. Все эти пациенты имели выраженную лимфопролиферацию (> 2 баллов), но степень выраженности гемопатий варьировала у них от 0 до 13 баллов. Три пациента с патологическими изменениями в гене *Fas* (один – после спленэктомии, двое – с неизвестным генетическим дефектом) демонстрировали нормальный инициальный показатель сывороточного В12.

У пациентов этой группы была минимальная лимфопролиферация (< 2 баллов), в то время как выраженность цитопений варьировала от 0 до 9 баллов. Содержание В12 при постановке диагноза коррелировало с тяжестью течения заболевания, выраженной как сумма баллов цитопений и лимфопролиферации; коэффициент корреляции составил 0,62 (рис. 2 А). Однако при раздельном анализе корреляции концентрации В12 с выраженностью лимфопролиферации и гемопатий мы обнаружили очень слабую корреляцию со степенью выраженности цитопений ($r = 0,29$) и высокую – со степенью выраженности лимфопролиферативного синдрома ($r = 0,89$) (рис. 2 Б).

У большинства пациентов ($n = 15$; 68% случаев) было отмечено повышение одного или нескольких классов иммуноглобулинов: преобладало сочетание повышения IgA + IgG – у 6 (27%) пациентов; IgA + IgE – у 3 (14%); IgA + IgG + IgE – у 3 (14%); изолированное

Таблица 3
Молекулярно-генетическая характеристика группы пациентов с АЛПС и здоровых носителей мутаций

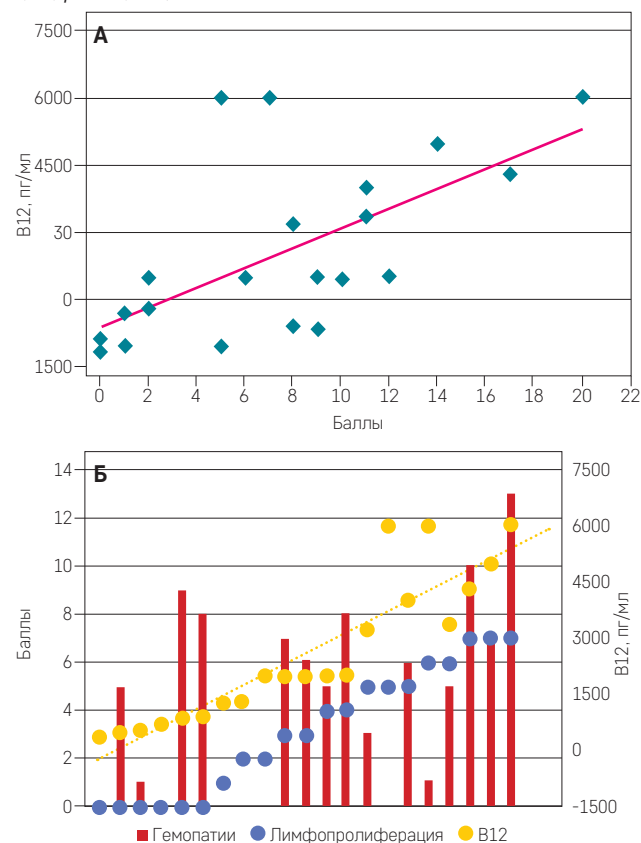
Гены/мутации	Количество пациентов	Количество здоровых носителей
<i>FAS</i> : с.28 Del(C)	1	0
<i>FAS</i> : с. 580 delG	2	2
<i>FAS</i> : с.722 C > T	1	1
<i>FAS</i> : с. 748 C > T	2	1
<i>FAS</i> : с.749 G > A	1	0
<i>FAS</i> : с 778 G > C	1	0
<i>FAS</i> : с.779 A > G	3	1
<i>FAS</i> : с.784 A > C	1	0
<i>FAS</i> : с.950 A > T	1	1
<i>CASP10</i> : с.1216 A > T	2	2
Неизвестно	7	0
Всего	22	8

повышение IgA – у 2 (9%); IgA + IgG + IgM – у 1 (4%) пациента. Всего IgA был повышен у 15 пациентов; IgG – у 10; IgE – у 7; IgM – у одного пациента. Интересно, что у 11 (73%) наших больных с АЛПС зафиксировано снижение IgM, а у 9 (41%) – снижение числа периферических В-лимфоцитов. При этом не отмечено связи снижения IgM с лимфопролиферативным синдромом: в группе пациентов с низким IgM выраженность лимфопролиферации составила с средним 3,7 балла, а в группе с нормальным или повышенным IgM – 3,4 балла ($p = 0,4$).

Морфологическая характеристика лимфоузлов. Диагностическая биопсия лимфатических узлов проведена у 10 пациентов: у 8 из них выявлена выраженная гиперплазия ткани лимфатического узла, которая проявлялась как фолликулярная гиперплазия с прогрессивной трансформацией герминативных центров (у 2 человек), парафолликулярная гиперплазия Т-зон (у 4 человек); у 2 пациентов имелись признаки стирания нормальных структур за счет паракортикальной экспансии ДНТ, которая была выявлена в ходе ИГХ-исследования, что послужило

Рисунок 2

Корреляция содержания витамина В12 с тяжестью заболевания: **А** – соотношение В12 и тяжести заболевания (сумма баллов лимфопролиферации и гемопатии) у отдельных пациентов; линией представлен тренд корреляции этих показателей; коэффициент корреляции – 0,62; **Б** – соотношение содержания В12 и выраженности лимфопролиферации и гемопатий, проанализированных отдельно; коэффициент корреляции витамина В12 с выраженностью гемопатии; коэффициент корреляции В12 с баллами за лимфопролиферацию – 0,89 (95% ДИ – 0,74–0,95; $p < 0,001$)



причиной направления этих пациентов к иммунологу. В двух случаях (при исследовании лимфоузлов по месту жительства) лимфопролиферация описана как злокачественная: в одном случае заподозрена неходжкинская лимфома, в другом случае после постановки диагноза по месту жительства пациент начал получать терапию по поводу Т-клеточной лимфомы. Впоследствии в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева оба препарата были пересмотрены, выполнены дополнительные исследования, в ходе которых не обнаружили признаков периферической Т-клеточной и Т-лимфобластной лимфом, но выявили морфологическую картину парафолликулярной гиперплазии и пролиферации преимущественно CD3+/CD4-/CD8-Т-лимфоцитов (рис. 3). Морфологическая картина гиперплазии лимфатического узла у пациента с АЛПС: стирание нормальных структур узла за счет выраженной гиперплазии парафолликулярных зон (А, ГиЭ); клеточный состав представлен преимущественно CD3+CD4-CD8-лимфоцитами (Б) с единичными CD4 (С) и CD8 (D) позитивными клетками ($\times 200$).

Характеристика здоровых носителей мутаций.

Проведено молекулярно-генетическое обследование родителей пациентов, у которых на момент исследования не было клинических проявлений заболевания: у 8 человек выявлены нуклеотидные замены в генах *Fas* ($n = 6$) и *Casp10* ($n = 2$) (табл. 3). Большинство из них, по их словам, никогда не имели симптомов АЛПС. Два родственника пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности с. 580delG в гене *Fas* из одной семьи (II 2 и II 3) в детстве имели клинические проявления заболевания в виде лимфопролиферации и цитопений, у одного из них (II 2) на момент исследования отмечено повышение ДНТ до 8% (рис. 4). Интересно, что в этой же семье описан лимфогранулематоз у двоюродного деда (III 3) пациентов I 1 и I 2, приведший к его смерти. Нельзя исключить, что это были проявления АЛПС.

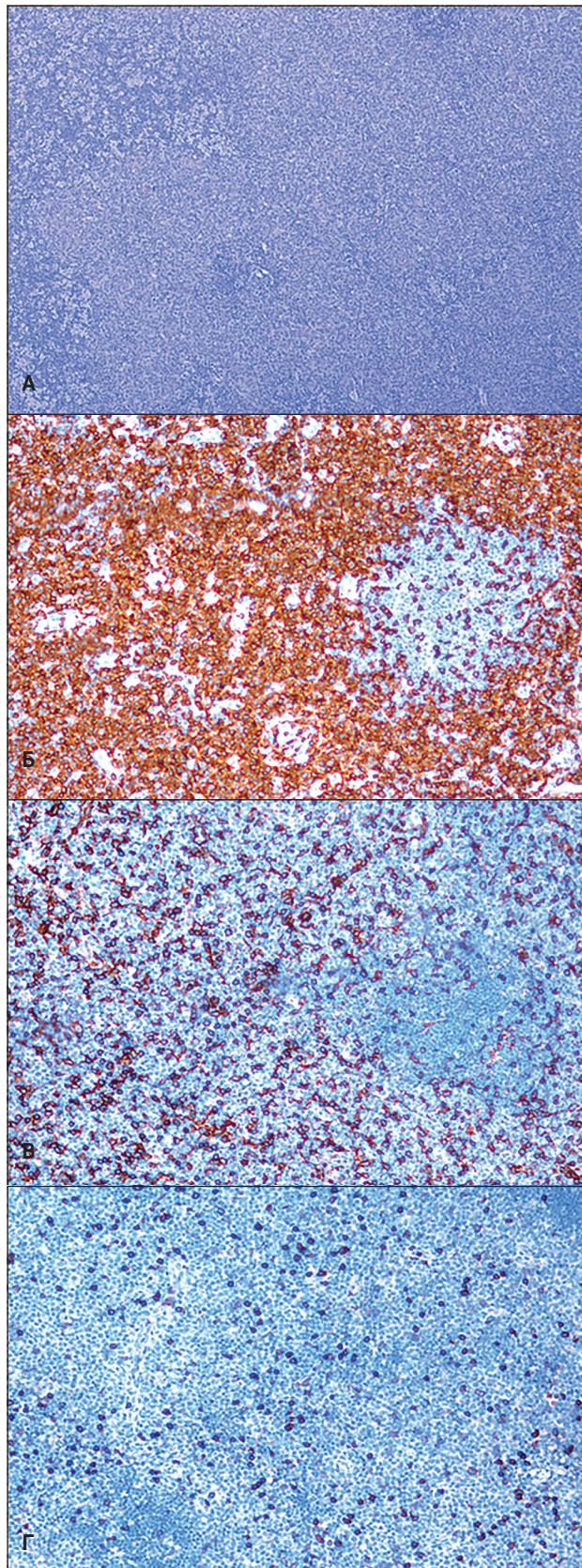
Ни у кого из бессимптомных носителей (кроме II 2 из семьи М.) не отмечено повышение биомаркеров АЛПС: среднее содержание ДНТ – 1,75%, витамина В12 – 446 пг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

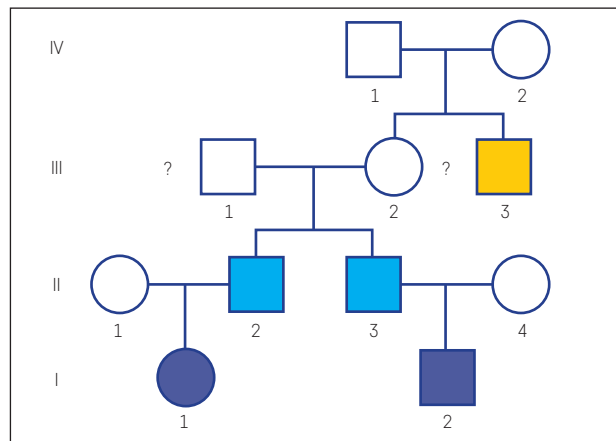
АЛПС – гетерогенное заболевание с переменными клиническими проявлениями, до сих пор представляющее определенные сложности в диагностике. В исследованной нами группе большинство пациентов имело типичное для АЛПС сочетание лимфопролиферативного синдрома и иммунных цитопений, среди которых преобладала гемолитическая анемия (у 14 пациентов). Тем не менее у немногих пациентов в дебюте заболевания отмечена изолированная цитопения или изолированная лимфопролиферация.

Рисунок 3

Морфологическая картина гиперплазии лимфатического узла у пациента с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом: стирание нормальных структур узла за счет выраженной гиперплазии парафолликулярных зон (А, ГиЭ); клеточный состав представлен преимущественно CD3+CD4-CD8-лимфоцитами (Б, CD3) с единичными CD4+ (В, CD4) и CD8+ (Г, CD8) клетками (×200)

**Рисунок 4**

Генеалогическое древо семьи М.: синим цветом обозначены пациенты с симптомами АЛПС – I 1 и 2; голубым – II 2 и 3 – носители той же мутации гена *Fas* (с. 580 delG), здоровые на момент исследования; желтым – родственник, у которого в анамнезе отмечено другое лимфопролиферативное заболевание (в данном случае – лимфогранулематоз); данные о возможном носительстве мутации у родственников III 1, 2, 3 отсутствуют



Этот факт говорит о необходимости осторожности в отношении АЛПС при обследовании пациентов с изолированными, нетипичными симптомами.

Биопсия лимфатических узлов позволяет исключить злокачественные новообразования как у пациентов с недифференцированной лимфопролиферацией, так и у больных с уже подтвержденным диагнозом «АЛПС», она играет важную роль в алгоритме ведения этих пациентов. Однако при обследовании пациентов с массивной симметричной лимфопролиферацией важно иметь представление о патоморфологии лимфоузлов при АЛПС, для которой характерна выраженная гиперплазия парафолликулярных зон с высокой митотической и апоптотической активностью, либо фолликулярная гиперплазия с прогрессивной трансформацией герминативных центров [2, 9], что наблюдалось и у наших пациентов. В некоторых случаях парафолликулярная гиперплазия может быть выраженной вплоть до полного стирания нормальных структур узла и напоминает морфологическую картину злокачественного лимфопролиферативного процесса. Высокая частота неправильной гистологической диагностики злокачественных опухолей как по данным литературы [17], так и по данным нашего исследования говорит о недостаточной информированности патологов об особенностях данного заболевания.

При проведении лабораторных обследований пациентов с подозрением на АЛПС необходимо помнить, что, несмотря на высокую диагностическую значимость повышения ДНТ (как у 20 наших пациентов), их содержание может быть нормальным у пациентов с мутациями, отличными от дефектов гена *Fas*, – при мутациях в гене *Casp10*, по нашим данным, и в гене *FasL*, по данным предшествующих публикаций

[18, 19]. Повышение содержания В12 в сыворотке крови считается биомаркером АЛПС и дополнительным критерием диагноза [9, 16]. Показано, что повышение содержания В12 при АЛПС – это следствие повышения экспрессии гаптокоррина – белка, связывающего витамин В12 в сыворотке [20]. Однако причина повышения синтеза и экспрессии самого гаптокоррина лейкоцитами у больных с АЛПС до сих пор не известна. Наши данные говорят о том, что повышение содержания В12 – не столько диагностический критерий, сколько маркер выраженности проявления заболевания, в большей степени – лимфопролиферации. Его можно использовать не только для подтверждения диагноза «АЛПС», но и для оценки тяжести состояния пациента и контроля эффективности терапии. Несмотря на то что гипергаммаглобулинемия типична для АЛПС, снижение числа В-лимфоцитов и IgM было описано ранее у части пациентов с АЛПС [21]. Одно из объяснений этого лабораторного феномена – нарушение архитектоники фолликулов вторичных лимфоидных органов за счет их инфильтрации ДНТ и, как следствие, нарушение нормальной дифференцировки В-лимфоцитов [9]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для объяснения этого явления и определения прогностической значимости таких иммунологических изменений.

Как и для многих аутосомно-доминантных заболеваний, для АЛПС характерна вариабельная пенетрантность у различных членов семьи, несущих одинаковый генетический дефект [22, 23]. В исследуемой нами группе, включающей 23 носителя тех или иных мутаций, лишь у 17 из них когда-либо были отмечены симптомы заболевания, и только у 15 человек они присутствовали на момент исследования. Даже у носителей патологически измененных нуклеотидных последовательностей гена *Fas* в составе одной семьи клиническая картина заболевания варьировала, начиная с бессимптомного носительства у отца, умеренной спленомегалии и лимфаденопатии на фоне содержания ДНТ, равного 3,4%, и витамина В12 < 1500 нг/мл у одного сиблинга до положительных биомаркеров АЛПС с выраженной лимфопролиферацией и аутоиммунными цитопениями, потребовавшими активной терапии, у другого сиблинга.

Кроме того, ранее показано, что пенетрантность клеточного фенотипа и клинических проявлений АЛПС с мутациями гена *Fas* различна, то есть в отсутствие явных клинических симптомов заболевания могут иметь место лабораторные признаки АЛПС (повышение ДНТ, наличие аутоантител и др.) [24], что отмечено в данном исследовании у одного из бессимптомных носителей. Факторы, определяющие пенетрантность клинической картины АЛПС, не полностью изучены. Возможно, пенетрантность

определяется локализацией и типом мутации [25]. Самая высокая пенетрантность для клинического фенотипа с изменениями нуклеотидных последовательностей гена *Fas* – до 90% – наблюдается при поражении внутриклеточного домена, в частности, домена смерти. Для мутаций, затрагивающих внеклеточный домен, самая высокая пенетрантность составляла лишь 52% [23, 26]. Наше исследование косвенно подтверждает это наблюдение: большинство пациентов (10 из 13 с патологическими изменениями в гене *Fas*) имели дефекты именно внутриклеточного домена *Fas*.

Нельзя исключить, что на пенетрантность мутации при АЛПС влияет ряд эпигенетических факторов, в том числе пол пациента (большинство наших пациентов – лица мужского пола). Кроме того, можно предположить, что у некоторых пациентов с герминальной мутацией *Fas* для возникновения клинических проявлений необходимо возникновение второй, соматической мутации этого гена [7]. Данная теория требует дальнейшего изучения. По данным различных авторов, лимфопролиферативные изменения при АЛПС с возрастом имеют тенденцию к сокращению [26]. В нашей группе у двоих взрослых с замеченными нуклеотидов гена *Fas* отмечено уменьшение клинической симптоматики с возрастом. Однако исследование *O. Lambotte* и соавт., напротив, показало, что с возрастом аутоиммунные проявления при АЛПС не теряют своей актуальности [27]. Более того, у ранее бессимптомных носителей мутаций с течением времени могут развиваться клинические проявления заболевания [7], поэтому так актуально проведение генетического обследования родственников пациентов с АЛПС, а также их дальнейшее наблюдение онкогематологом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

У.Н. Петрова <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>

Е.В. Райкина <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

А.В. Пшонкин <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

А.Ю. Щербина <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Sneller M.C., Wang J., Dale J.K., Strober W., Middleton L.A., Choi Y., et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormallymphocyteapoptosis. *Blood* 1997; 89 (4): 1341–8.
- Straus S.E., Sneller M., Lenardo M.J., Puck J.M., Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 130 (7): 591–601.
- Bedere N., Su H.C., Lenardo M.J. Genetic disorder of programmed cell death in the immune system. *Ann Rev Immunol* 2006; 24: 321–52.
- Worth A., Trasher A.J., Gaspar H.B. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *Br J Hematol* 2006; 133: 124–40.
- Holzelova E., Vonarbourg C., Stolzenberg M.C., Arkwright P.D., Selz F., Prieur A.M., et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1409–18.
- Dowdell K.C., Niemela J.E., Price S., Davis J., Hornung R.L., Oliveira J.B., et al. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2010; 115 (25): 5164–9.
- Magerus-Chatinet A., Neven B., Stolzenberg M.C., Daussy C., Arkwright P.D., Lanzarotti N., et al. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defects accumulation. *J Clin Invest* 2011; 121: 106–12.
- Agrebi N., Ben-Mustapha I., Matoussi N., Dhouib N., Ben-Ali M., Mekki N., et al. Rare splicing defects of FAS underly severe recessive autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol* 2017; 183: 17–23.
- Oliveira J.B., Bleesing J.J., Dianzani U., Fleisher T.A., Jaffe E.S., Lenardo M.J., et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116 (14): e35–40.
- Li P., Huang P., Yang Y., Hao M., Peng H., Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50 (1): 55–63.
- Canale V.C., Smith C.H. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967; 70: 891–9.
- ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: <http://esid.org/WorkingParties/Registry/DiagnosisCriteria>.
- Швец О.А., Щербина А.Ю. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 34–40.
- Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E., et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81 (6): 935–46.
- Martin D.A., Zheng L., Siegel R.M., et al. Defective CD95/APO-1/Fas signaling complex formation in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome, type Ia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (8): 4552–7.
- Price S., Shaw P.A., Seitz A., Joshi G., Davis J., Niemela J.E., et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123 (13): 1989–99.
- Gualco G., van den Berg A., Koopmans S., Bacchi L.M., Carneiro S.S., Ruiz E.Jr., Vecchi A.P., Chan J.K. 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.
- Bi L.L., Pan G., Atkinson T.P., Zheng L., Dale J.K., Makris C., et al. Dominant inhibition of Fas-ligand mediated apoptosis due to a heterozygous mutation associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) Type Ib. *BMC Med Genet* 2007; 8: 41.
- Wu J., Wilson J., He J., Xiang L., Schur P.H., Mountz J.D. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest* 1996; 98: 1107–13.
- Bowen R.A., Dowdell K.C., Dale J.K., Drake S.K., Fleisher T.A., Hortin G.L., et al. Elevated vitamin B₁₂ levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem* 2012; 45 (6): 490–2.
- Neven B., Bruneau J., Stolzenberg M.C., Meyts I., Magerus-Chatinet A., Moens L., et al. Defective antipolysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients. *Blood* 2014; 124 (10): 1597–609.
- Infante A.J., Britton H.A., DeNapoli T., Middleton L.A., Lenardo M.J., Jackson C.E., et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a Fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *J Pediatr* 1998; 133 (5): 629–33.
- Jackson C.E., Fischer R.E., Hsu A.P., Anderson S.M., Choi Y., Wang J., et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet* 1999; 64 (4): 1002–14.
- RieuxLaucat F. Inherited and acquired death receptor defects in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 2006; 9: 18–36.
- RieuxLaucat F., Blachère S., Danielan S., De Villartay J.P., Oleastro M., Solary E., et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: a possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood* 1999; 94 (8): 2575–82.
- Neven B., Magerus-Chatinet A., Florin B., Gobert D., Lambotte O., De Somer L., et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011; 118: 4798–807.
- Lambotte O., Neven B., Galicier L., Magerus-Chatinet A., Schleinitz N., Hermine O., et al. Diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by FAS deficiency in adults. *Haematologica* 2013; 98 (3): 389–92.