

АУТОІМУННИЙ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИЙ СИНДРОМ

А.П. Волоха¹, Л.І. Чернишова¹, О.А. Стинич²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

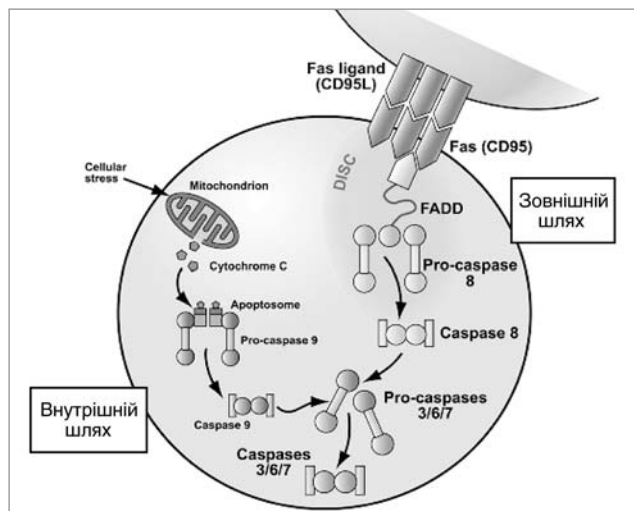
²Закарпатська обласна дитяча лікарня, Україна

Резюме. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС) — вроджений дефект імунної регуляції, який характеризується порушенням Fas-опосередкованого апоптозу лімфоцитів. Акумуляція лімфоцитів, персистенція аутореактивних клітин реалізуються в хронічній незлоякісній лімфопроліферації, рецидивних цитопеніях. Класичними клінічними ознаками імунодефіциту є хронічна лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, аутоімунні анемія та тромбоцитопенія. В статті описано випадок АЛПС у хлопчика 5 років з ранньою маніфестацією захворювання на першому році життя. У віці 4 місяців у дитини з'явилися носові кровотечі, при огляді виявлено генералізовану лімфаденопатію та гепатоспленомегалію. Діагноз встановлено на підставі характерних клінічних ознак та імунологічних показників: виявлення великої кількості подвійно-негативних CD3+CD4-CD8-T-лімфоцитів, підтверджене визначенням мутації гену FAS.

Ключові слова: первинний імунодефіцит, аутоімунний лімфопроліферативний синдром, діти

Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС) — генетично гетерогенна група захворювань, що відноситься до дефектів імунної регуляції і характеризується порушенням регуляції апоптозу лімфоцитів [4, 11]. Внаслідок дефекту апоптозу лімфоцитів розвивається незлоякісна лімфопроліферація, яка проявляється лімфаденопатією, гепатоспленомегалією і підвищеним ризиком лімфом, та аутоімунні захворювання, переважно з ураженням клітин крові. Молекулярною основою АЛПС є мутації генів, залучених до апоптозу клітин, опосередкованого рецептором CD95: CD95 (Fas), CD95L (FasL) та каспази 10 [3]. Найчастішою формою АЛПС є дефект молекули CD95 (Fas). Однак у частини пацієнтів з АЛПС немає дефектів вказаних молекул, що передбачає можливість іншого патогенетичного механізму.

Етіологія. Шлях апоптозу, опосередкований активацією рецептора смерті CD95, надзвичайно важливий для апоптозу лімфоцитів, тому молекулярні дефекти цього шляху запрограмованої загибелі (смерті) лімфоцитів є патофізіологічним підґрунтям АЛПС [3]. Молекула CD95 (Fas) належить до сімейства рецепторів смерті — трансмембранних протеїнів, які містять внутрішньоклітинний домен смерті. Активація CD95 шляхом взаємодії з лігандом CD95L (FasL) призводить до індукції сигнального каскаду, що спричинює смерть клітини. Наступна ланка передачі апоптотичного сигналу — каспази 8 і 10, які послідовно активують ефекторні каспази, унаслідок чого відбувається розщеплення молекули ДНК і руйнування клітини (мал.). Окрім апоптозу, індукованого каспазами, виділяють мітохондріальний шлях активації апоптозу, до якого залучені протеїни сімейства Bcl-2 та мітохондріальні ензими. Порушення апоптозу за участю мітохондріальних ензимів також може зумовлювати клінічні прояви АЛПС.



Мал. Fas-опосередкований шлях апоптозу лімфоцитів (Teachey D.T., 2010)

Молекула CD95 експресується у великій кількості на активованих В- і Т-лімфоцитах, тому при її дефекті, який зумовлює порушення апоптозу, ці клітини у великій кількості акумулюються в лімфоїдній тканині, печінці, селезінці. Однією з характерних ознакою дефекту апоптозу є акумуляція CD4-CD8-T-клітин, які експресують Т-клітинний рецептор α/β , так званих подвійно негативних (double negative, DNT) клітин. Вважають, що це зрілі Т-лімфоцити, які втратили CD8 рецептор. CD4-CD8-T-клітини поліклональні, експресують маркери CD45RA, CD57, HLA-DR, CD11b, містять перфорин, що вказує на їхнє походження від активованих цитотоксичних Т-лімфоцитів. Вони беруть участь у розвитку АЛПС, оскільки продукують IL-10 та інші Th2 цитокіни.

Таблиця 1

Класифікація аутоімунного лімфопроліферативного синдрому (NIH, 2009)

Попередня класифікація	Нова класифікація	Ген	Визначення
ALPS тип 0	ALPS-FAS	FAS	Діагностичні критерії АЛПС + гомозиготна мутація гену FAS.
ALPS тип Ia	ALPS-FAS	FAS	Діагностичні критерії АЛПС + гетерозиготна мутація гену FAS.
ALPS тип Im	ALPS-sFAS	FAS	Діагностичні критерії АЛПС + соматична мутація гену FAS.
ALPS тип Ib	ALPS-FASLG	FASLG	Діагностичні критерії АЛПС + мутація гену FASL
ALPS тип IIa	ALPS-CASP10	CASP10	Діагностичні критерії АЛПС + мутація гену каспази 10
ALPS тип III	ALPS-U	Невідомий	Діагностичні критерії АЛПС, не виявлені генетичні дефекти (дефекти FAS, FASL, або CASP10).

Запропонована на сьогодні класифікація АЛПС ґрунтується на різних молекулярних дефектах: АЛПС — мутації генів TNFRSF6 (Fas), TNFSF6 (FasL), CASP10 або невідомі генетичні дефекти [4, 10].

Клінічна картина. Клінічний фенотип АЛПС варіабельний. Клінічні симптоми імунodefіциту з'являються у віці 1–15 років, але найчастіше захворювання маніфестує у 2–3 роки. Серед типових початкових проявів — лімфопроліферація (хронічна незлоякісна лімфаденопатія, спленомегалія), у багатьох випадках поєднана з аутоімунною цитопенією з ураженням одного або кількох ростків кровотворення [8].

Хронічна незлоякісна лімфопроліферація. Експансія лімфоцитів, які не елімуються шляхом апоптозу, реалізується у збільшенні лімфатичних вузлів, селезінки, інколи з проявами гіперспленізму, та рідше печінки. Ступінь вираженості лімфопроліферації варіабельний. У деяких випадках переважає збільшення внутрішньогрудних або мезентеріальних лімфатичних вузлів. Лімфаденопатія найбільше виражена в ранньому дитячому віці, може зменшуватися і навіть повністю зникати в підлітковому або дорослому віці, не супроводжується лихоманкою та нічними потами. Спленомегалія — характерна ознака АЛПС. Значне збільшення селезінки може спричинити цитопенію внаслідок гіперспленізму, яку складно відрізнити від аутоімунної. У деяких випадках проводять спленектомію.

Аутоімунні прояви. Аутоімунні прояви маніфестують пізніше у хворих на АЛПС, можуть бути відсутніми навіть при вираженій лімфопроліферації. У частини пацієнтів аутоімунна цитопенія може бути першою ознакою захворювання за відсутності лімфопроліферації. Серед аутоімунних гематологічних проявів найчастіше виявляється комбінація імунної тромбоцитопенії та Кумбс-позитивної аутоімунної гемолітичної анемії [8]. Зрідка відзначається ауоімунна нейтропенія. Імунна тромбоцитопенія часто проявляється підвищеною кровоточивістю у хворих на АЛПС, на відміну від ідіоматичної імунної тромбоцитопенії.

Окрім гематологічних симптомів, описано багато інших аутоімунних уражень: аутоімунний гепатит, увеїт, кропив'янка та екземопоподібні ураження шкіри, виразковий стоматит, тироїдит, гломерулонефрит, синдром

Гійєна—Барре. Водночас, зі зменшенням лімфопроліферації з віком тяжкість аутоімунних реакцій наростає.

Лімфома. Ризик виникнення злоякісних новоутворень становить близько 10% у хворих з АЛПС Іа типу. Найпоширенішими пухлинами є В-клітинні лімфоми, можливе виникнення лімфом з Т-клітин. У хворих на АЛПС не виявлена асоціація В-лімфом з вірусом Епштейн—Барра. Лімфоми можуть виникати в будь-якому віці, є складною діагностичною проблемою за наявності вираженої лімфопроліферації. Важливими ключовими моментами діагностики В-клітинних лімфом є клінічний стан з лихоманкою, нічними потами, свербінням шкіри та втратою ваги.

АЛПС зазвичай не характеризується схильністю до інфекцій, проте лімфопроліферація може спричинити локальні проблеми. У пацієнтів з аутоімунною нейтропенією відзначається схильність до бактеріальних інфекцій.

Серед інших клінічних знахідок відзначають висипки шкіри, такі як кропив'янка та екзема. У частини хворих описані васкуліти, артрити, рецидивний афтозний стоматит.

Діагностика. Діагностика АЛПС ґрунтується на комбінації клінічних проявів і характерних лабораторних змін. Специфічною для АЛПС лабораторною ознакою є збільшення популяції подвійно-негативних (DNT — double-negative T-cells) CD4-CD8- α/β -Т-лімфоцитів у периферичній крові та лімфоїдних органах [4, 6, 7]. В нормі ці клітини становлять 1–2% від загальної кількості лімфоцитів периферичної крові, при АЛПС досягають 40%. На відміну від незрілих CD4-CD8- α/β -Т-лімфоцитів, що дозрівають у тимусі, в пацієнтів з АЛПС виявляються зрілі CD4-CD8- α/β -Т-клітини, які втратили експресію молекул CD4 або CD8, але не елімувались внаслідок порушеного апоптозу. Лімфопроліферація у хворих на АЛПС не обмежується популяцією DNT клітин. У них спостерігається підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів, серед яких виділяють CD8+CD57+ Т-клітини, $\gamma\delta$ DNT клітини, а також збільшення кількості В-лімфоцитів та їх субпопуляції CD5 В-клітин.

Морфологічне дослідження біопсії лімфатичних вузлів демонструє фолікулярну гіперплазію з поліклональним плазмацитозом, паракотрикальну експансію DNT клітин.

Таблиця 2

**Діагностичні критерії аутоімунного лімфопроліферативного синдрому
Національного інституту здоров'я (2009)**

Обов'язкові
1. Хронічна (>6 місяців) незлоякісна неінфекційна лімфопроліферація (збільшення лімфатичних вузлів та/або селезінки)
2. Підвищення CD3 ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ (DNT) Т-клітин (\geq 1,5% від загальної кількості лімфоцитів або 2,5% of CD3 ⁺ лімфоцитів) при нормальній або підвищеній кількості лімфоцитів
Додаткові
Первинні
1. Дефект апоптозу лімфоцитів (в 2 незалежних дослідженнях)
2. Мутації генів FAS, FASLG, або CASP10
Вторинні
1. Підвищення в плазмі рівня sFASL levels (>200 пг/мл) або підвищення рівня інтерлейкіну-10 (>20 пг/мл) або підвищення в сироватці або плазмі рівня вітаміну B ₁₂ (> 1500 нг/л) або підвищення рівня інтерлейкіну-18 >500 пг/мл
2. Типові імуністологічні зміни лімфоїдної тканини
3. Аутоімунна цитопенія (гемолітична анемія, тромбоцитопенія або нейтропенія) та підвищення рівня IgG (поліклональна гіпергаміоглобулінемія)
4. Наявність в сімейному анамнезі незлоякісної/неінфекційної лімфопроліферації з/або без аутоімунних проявів

Серед інших імунологічних знахідок у хворих на АЛПС виявляють аномалії FAS-опосередкованого апоптозу лімфоцитів *in vitro*, високий рівень інтерлейкіну-10 та кобаламіну (вітаміну B12) і розчинних молекул FasL у сироватці крові [12]. Додатковими ознаками АЛПС можуть бути підвищення рівня імуноглобулінів сироватки крові IgG, IgA, IgE, наявність репертуару антитромбоцитарних, антинейтрофілних, антифосфоліпідних, анти-нуклеарних аутоантитіл.

Загалом функція імунної системи не порушена, В-лімфоцити нормально відповідають на інфекційні та вакцинальні антигени.

Діагностичні критерії АЛПС розроблені ученими з Національного інституту здоров'я США, переглянуті в 2009 р. (табл. 2) [10].

Вірогідний діагноз АЛПС встановлюється за наявності двох обов'язкових критеріїв та одного з додаткових первинних критеріїв. Імовірний діагноз встановлюється за наявності двох обов'язкових критеріїв та одного з додаткових первинних критеріїв.

Діагностичні клінічні критерії допомагають ідентифікувати пацієнтів з АЛПС, проте остаточний діагноз встановлюють лише після виявлення характерних мутацій генів *FAS*, *FASLG*, або *CASP10*.

Диференціальна діагностика. Диференціальну діагностику проводять з імунодефіцитами: загальним варіабельним імунодефіцитом, ЗВІД, імунодефіцитом із підвищенням рівня IgM, X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом, синдромом Віскотта—Олдрича, а також із лімфомами.

Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) — первинний імунодефіцит з порушенням диференціації В-лімфоцитів і продукції антитіл. ЗВІД є найчастішим варіантом тяжких гіпоагмаглобулінемій у дітей та дорослих. Має гетерогенну генетичну природу та варіабельні клінічні прояви, які включають рецидивні інфекції, хронічні бронхолегеневі інфекції, аутоімунні захворювання, хвороби органів травлення та підвищену схильність до лімфом. У частини хворих на ЗВІД присутні В-лімфоцити в периферичній крові, в інших — відсутні. Особи зі ЗВІД, що мають зрілі В-лімфоцити, відзначаються високою схильністю до аутоімунної патології та хронічної лімфопроліферації, включаючи лімфаденопатію, спленомегалію, лімфоми, що може нагадувати за перебігом АЛПС. Однак у пацієнтів на ЗВІД, на відміну від АЛПС, спостерігається зниження рівня сироваткових імуноглобулінів.

Імунодефіцит із підвищенням рівня IgM (гіпер-IgM синдром) — група генетичних дефектів, що характеризуються порушенням продукції IgG, IgA та IgE і нормальним або високим рівнем IgM. Клінічні прояви гіпер-IgM синдрому подібні до інших тяжких гіпоагмаглобулінемій і включають рецидивні тяжкі бактеріальні інфекції (отити, синусити, пневмонії). У частини хворих виявляються аутоімунні цитопенії (нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія). Частими ускладненнями гіпер-IgM синдрому є лімфоми та інші злоякісні пухлини.

X-зчеплений лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана) — первинний імунодефіцит, який асоціюється з порушенням імунної відповіді на вірус Епштейн—Барра, що проявляється тяжким, часто фатальним перебігом інфекційного мононуклеозу, гіпоагмаглобулінемією та/або В-клітинними лімфопроліферативними захворюваннями. Лімфоми та інші лімфопроліферативні захворювання виникають у третини хлопчиків з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом, які залишаються живими після первинної Епштейн—Барр вірусної інфекції.

Синдром Віскотта—Олдрича — X-зчеплений первинний імунодефіцит, який маніфестує в ранньому дитинстві з тромбоцитопенією, екземою та рецидивними бактеріальними і вірусними інфекціями. У 40% хлопчиків виникають аутоімунні захворювання: гемолітична анемія, тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна нейтропенія, васкуліти, імунокомплексні ураження нирок та печінки. Пацієнти з синдромом Віскотта—Олдрича характеризуються підвищеним ризиком виникнення лімфом, переважно екстранодальної локалізації.

Лікування. Лікування АЛПС включає три основні аспекти: лікування проявів захворювання, лікування і профілактика ускладнень та радикальна терапія імунодефіциту [9, 11].

Хворі на АЛПС із безсимптомною лімфопроліферацією та спленомегалією не потребують лікування. У пацієнтів з віком клінічний стан поліпшується.

Терапія АЛПС спрямована переважно на зменшення проявів аутоімунних цитопеній. З цією метою застосовують імуносупресивні препарати. Найчастіше використовують кортикостероїди в дозі 1–2 мг/кг із поступовим зниженням дози протягом 8–12 тиж., інколи на початку курсу проводять пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 5–10 мг/кг. Можна рекомендувати введення високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну (1–2 г/кг) паралельно з проведенням пульс-терапії кортикостероїдами. За відсутності відповіді застосовують інші імуносупресивні препарати: мікофенолат мофетил, циклоспорин, сіролімус, такролімус.

Для лікування рефрактерних цитопеній у хворих з АЛПС призначають ритуксимаб (моноклональні антитіла анти-CD20). У найтяжчих випадках цитопеній, які не відповідають на консервативну терапію, виконують спленектомію [2].

Пацієнти підлягають постійному спостереганню щодо можливого розвитку лімфом, за потреби таким хворим проводять комп'ютерну томографію, позитронно-емісійну томографію.

Прогноз при АЛПС переважно сприятливий [1]. Радикальний метод лікування імунодефіциту — трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин рекомендована лише в окремих випадках при АЛПС із тяжким клінічним фенотипом (розвиток лімфом, тяжких рефрактерних цитопеній).

Генетичне консультування рекомендується пацієнтам з виявленими мутаціями АЛПС та їхнім сім'ям для надання повної інформації про природу захворювання, шлях успадкування та рекомендацій носіям мутацій серед інших родичів.

Клінічний випадок аутоімунного лімфопроліферативного синдрому. Хлопчик М., 5 років, скерований на консультацію на кафедру дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика з підозрою на первинний імунодефіцит у віці 4 років. З анамнезу відомо, що хлопчик народився від II вагітності, що перебігала із загрозою переривання протягом усього терміну, II пологів. Жовтяниця виникла на 5-й день після народження, утримувалась впродовж 2 місяців. У віці 4 місяців підвищилась температура, виникла носова кровотеча, при огляді педіатром виявлена лімфаденопатія та гепатоспленомегалія. Періодичні носові кровотечі утримувались на 1-му році життя. У віці 6 місяців хлопчик обстежений у стаціонарі, виявлена анемія, підвищення рівня трансаміназ в 10 разів. Рівень печінкових ферментів поступово нормалізувався. При госпіталізації у стаціонар — лімфаденопатія (збільшення шийних, надключичних, аксіляр-

Показники клітинного імунітету пацієнта М.

Показники	31.07.2009 2 роки		21.12.2011 4 роки	
	%	абс. число	%	абс. число
Клітини				
Лейкоцити		9280		5400
Гранулоцити	13	1200	24	
Моноцити	0		9	
Лімфоцити	86	7980	66	3564
Т-лімфоцити (CD3+)	84	6700	83	2958
Т-хелпери (CD3+ CD4+)	13	1040	10	356
Т-цитотоксичні (CD3+CD8+)	32	2550	33	1176
CD3+ 4-/8-(подвійно-негативні Т-клітини)			36	1065
CD4+/CD8+		0,41		0,3
CD3+TCR γδ	42	3,35		
CD3+HLA-DR+	35	2,79	2,3	0,08
В-лімфоцити (CD19+)	8	640	11	392
CD4+/CD8+				0,3
-B1A (CD5+)			3,2	
NK клітини (CD3-CD16/56+)	6	480	5	178

Таблиця 4

Рівень сироваткових імуноглобулінів пацієнта М.

Вік	IgM (мг/мл)	IgG (мг/мл)	IgA (мг/мл)
8 місяців	0,7	15,0	0,78
20 місяців	1,09	20,5	2,8
4 роки	0,5	26,6	2,35
5 років	0,37	10,39	0,56

них і пахових лімфатичних вузлів до 1,5 см у діаметрі), гепатоспленомегалія (печінка + 5 см, селезінка + 11 см нижче краю реберної дуги). В показниках гемограми: анемія (Hb 88 г/л), лімфоцитоз (86%, 7980/мм³). При імунологічному обстеженні виявлена гіпергаммаглобулінемія (IgG 26,6 г/л, IgA 2,35 г/л, IgM 0,5 г/л), атипово високий вміст у крові CD3+TCRαβ+CD4-CD8- (DNT) Т-клітин: 36,0% від загальної кількості CD3+ лімфоцитів (у нормі 1,6–8,9% від усіх CD3+ лімфоцитів) і В-лімфоцитів фенотипу CD5+ (29% від усіх В-лімфоцитів).

За даними серологічного дослідження, антитіла до CMV та ВІЛ не виявлені, позитивна ПЛР на ДНК EBV у крові. Антинуклеарні антитіла позитивні. Проба Кумбса негативна.

Пункція кісткового мозку у віці 1,5 року не виявила даних про наявність лімфом і лімфогранульоматозу. За даними біопсії лімфатичного вузла у віці 1,5 року не виявлено неопластичного лімфопроліферативного процесу, в біоптаті відзначено паракортикальну гіперплазію лімфоїдної тканини за рахунок лімфоцитів, плазматичних клітин, гістіоцитів.

Дані комп'ютерної томографії органів черевної порожнини у віці 3 років: паренхіматозні органи збільшені, без вогнищевих порушень. Лімфаденопатія за рахунок збільшення паравертебральних, заочеревних, паравазальних, мезентеріальних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів воріт печінки.

Результати біопсії печінки у віці 4 років: порушення архітекτονіки печінки за рахунок наявності сполучнотканинних септ, ділянки з формуванням псевдоцист. У портальних трактах інфільтрація клітинами плазмодитарного ряду, незначна кількість лімфоцитів і гістіоцитів, місцями скупчення по типу фолікулів. Відзначається дизкомплексація гепатоцитів, зерниста та гідропічна дистро-

фія. Виявлено поодинокі багатоядерні гепатоцити, поліморфізм ядер гепатоцитів. Перипортальна запальна інфільтрація. Морфологічна картина може відповідати аутоімунному хронічному гепатиту з циротичними змінами, гістологічною активністю 0–I ст., фіброзом II–III ст.

За останній рік перед госпіталізацією у хлопчика почастішали носові кровотечі, знизилася кількість тромбоцитів у межах 80–100x10⁹/л. Періодично збільшувався рівень печінкових ферментів до 2–3 разів.

Генетичне обстеження у віці 4 років виявило гетерозиготну *splice-site* мутацію IVS8+2T>G гену *FAS*, що підтвердило наявність АЛПС – *FAS*.

У хлопчика був встановлений діагноз АЛПС, враховуючи наявність двох обов'язкових критеріїв: 1) хронічної незлоякісної лімфопроліферації (лімфаденопатії, гепатоспленомегалії) тривалістю >6 місяців; 2) збільшення числа CD3+TCRαβ+CD4-CD8- (DNT) Т-клітин (36,0% від загальної кількості CD3+ лімфоцитів, або 29,9% від загальної кількості лімфоцитів крові) при нормальній кількості лімфоцитів; одного з додаткових первинних критеріїв (виявлення мутації гену *FAS*) та одного з додаткових вторинних критеріїв (гіпергаммаглобулінемії, аутоімунної тромбоцитопенії).

Хлопчик отримувал лікування внутрішньовенним імуноглобуліном щомісячно в дозі 300 мг/кг. Впродовж останнього року рівень тромбоцитів утримувався в межах норми (180–190x10⁹/л), печінкові ферменти, загальний рівень білірубину та його фракції не підвищилися. Прояви геморагічного синдрому були відсутніми, утримувалася лімфаденопатія, гепатоспленомегалія.

Висновки

Аутоімунний лімфопроліферативний синдром – рідкісний первинний імунодефіцит з дефектом *Fas*-опосередкованого апоптозу лімфоцитів. Даний випадок демонструє ранній початок двох аутоімунних феноменів – аутоімунного гепатиту та тромбоцитопенії у пацієнта з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, зумовленим мутацією гену *FAS*. Хлопчик потребує ретельного спостереження стосовно можливого розвитку лімфом і прогресування аутоімунного гепатиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to mutation TNFRSF6 / B. Neven, A. Magerus-Chatinet, B. Florin [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118. — P. 4798–4807.
2. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes / M. Madkaikar, S. Mhatre, M. Gupta, K. Ghosh // Eur. J. Haematol. — 2011. — Vol. 87. — P. 1.
3. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic *Fas* mutations / E. Holzvelo, C. Vonarbourg, M.C. Stolzenberg [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351 (14). — P. 1409–1418.
4. Bleesing J.J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Gene Reviews / J.J. Bleesing, J. Johnson, K. Zhang [Electronic resource]. —

- Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1108>. — Title from screen.
5. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis / M.C. Sneller, J. Wang, J.K. Dale [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 1341—1348.
 6. Diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by FAS deficiency in adults / O. Lambotte, B. Neven, L. Galicier [et al.] // *Haematologica*. — 2012.
 7. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function / A. Magerus-Chatinet, M.C. Stolzenberg, M.S. Loffredo [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 3027.
 8. John J.M. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): a rare cause of immune cytopenia / J.M. John, R. Rajasekhar, V. Mathews // *Indian Pediatrics*. — 2008. — Vol. 145. — P. 148—150.
 9. Rao V.K. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome / V.K. Rao, J.B. Oliveira // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — P. 5741—5751.
 10. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop / J.B. Oliveira, J.J. Bleesing, U. Dianzani [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 116. — P. e35—e40.
 11. Teachey D.T. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) / D.T. Teachey, A.E. Seif, S.A. Grupp // *Br. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 148 (2). — P. 205—216.
 12. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome / I. Caminha, T.A. Fleisher, R.L. Hornung [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125. — P. 946.

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ

А.П. Волоха¹, Л.И. Чернишова¹, О.А. Стинич²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Закарпатская областная детская больница, Украина

Резюме. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) — врожденный дефект иммунной регуляции, который характеризуется нарушением Fas-опосредованного апоптоза лимфоцитов. Аккумуляция лимфоцитов, персистенция аутореактивных клеток реализуются в хронической незлокачественной лимфопролиферации, рецидивирующих цитопениях. К классическим клиническим признакам иммунодефицита относятся хроническая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные анемия и тромбоцитопения. В статье описан случай АЛПС у мальчика 5 лет с ранней манифестацией заболевания на первом году жизни. В возрасте 4 лет у ребенка появились носовые кровотечения, при осмотре выявлена генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Диагноз установлен на основании характерных клинических симптомов и иммунологических показателей: выявление большого количества двойных негативных CD3+CD4-CD8-T-лимфоцитов, а также подтвержден выявлением мутации гена FAS.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, дети.

AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

A.P. Voloha¹, L.I. Chernyshova¹, O.A. Stinich²

¹P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

²Zakarpatskyi Regional Children's Hospital, Ukraine

Summary. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) — a congenital defect of immune regulation, which is characterized by impaired Fas-mediated apoptosis of lymphocytes. Accumulation of lymphocytes, the persistence of autoreactive cells are implemented in chronic non-malignant lymphoproliferation, recurrent cytopenia. The classic clinical signs of immunodeficiency are chronic lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, autoimmune anemia and thrombocytopenia. In the article described the case of ALPS in boy of 5 years with the early manifestation of the disease in the first year of life. At the age of 4 years, during the observation in child were found nosebleeds, generalized lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Diagnosis is established on the basis of characteristic of clinical symptoms and immunological parameters: identification of a large number of double negative CD3 + CD4-CD8-T-lymphocytes and also confirmed by identification of FAS gene mutations.

Key words: primary immunodeficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome, children.