

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО IPЕХ-СИНДРОМА

Саванович И.И., Писарик Д.М., Лягушевич М.Е.

*Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Синдром IPЕХ (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, Х-сцепленная) представляет собой сложную иммунопатологию, обусловленную дисфункцией транскрипционного фактора forkhead box P3 (FOXP3) [3]. Своевременная диагностика играет основополагающую роль в ведении пациентов и определяет прогноз заболевания. В данной статье приводится описание клинического случая, демонстрирующего трудности проведения дифференциальной диагностики у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром IPЕХ, аутоиммунитет, мутации FOXP3, генная инженерия.

Введение. IPЕХ – синдром (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, Х-сцепленный синдром) – редкое моногенное аутоиммунное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями. Классический фенотип характеризуется ранним началом в грудном возрасте и включает триаду – тяжелую энтеропатию, дерматит и диабет 1 типа [1, 2, 3]. У плода IPЕХ можно заподозрить при наличии водянки, экзогенного кишечника, десквамации кожи, задержки внутриутробного развития и акинезии [4]. При атипичных случаях IPЕХ наблюдается более поздняя манифестация с клиническими проявлениями от мультисистемных тяжелых аутоиммунопатий до более редких форм с поражением только одного или нескольких органов. Проявлениями синдрома IPЕХ могут быть рецидивирующие инфекции, гемолитическая анемия и цитопения, алоpecia, аутоиммунный тиреоидит, атрофический гастрит, дуоденит, интерстициальное заболевание легких и другие аутоиммунные заболевания, такие как гепатит и нефрит [5, 6, 7]. Заболевание вызывает мутация гена белка 3 forkhead box (FOXP3), расположенного на коротком плече Х-хромосомы (Xp11.3-q13.3) [1]. Белок FOXP3 является основным регулятором процессов транскрипции, в основном экспрессируется в CD4⁺ Т-клеток, которые действуют как супрессоры в иммунной системе. В линии Т-клеток FOXP3 необходим для развития регуляторных Т-клеток (Treg) и поддержания иммунного гомеостаза, поскольку установлено, что мутации FOXP3 приводят к дефектному развитию CD4⁺ CD25⁺ Treg-клеток [5]. Аномальный белок не может связываться с ДНК, и происходит нарушение функции Treg-клеток с потерей CD4 + CD25 + Т-регуляторных клеток и неконтролируемой пролиферацией активированных CD4 + эффекторных клеток. Иммунная система атакует собственные ткани и органы в результате неконтролируемой активации Т-клеток, что приводит к воспалению, аутоиммунитету и метаболическим нарушениям. Таким образом, FOXP3 является наиболее специфичным биомаркером Treg-клеток в иммуносупрессивной системе и гомеостазе. Исследования на животных моделях позволили сделать вывод, что

дефицитный и/или укороченный FOXP3 является летальным из-за дефицита Treg-клеток [5], [6]. В настоящее время в гене FOXP3 описано более 63 мутаций [10]. К мутациям, наиболее часто выявляемым у пациентов с IPЕХ-синдромом, относятся нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, миссенс-, сплайсинг-мутации и мутации, приводящие к нарушению полиаденилирования мРНК [2]. Большинство мутаций расположены в экзонах 9–11 и 1–5 гена, кодирующих, соответственно, С-терминальный ДНК-связывающий и N-терминальный домены [9]. Без иммуносупрессивной терапии или трансплантации костного мозга прогноз заболевания определяют наличие метаболических нарушений, тяжелой мальабсорбции или сепсиса. Тем не менее в литературе встречаются данные о пациентах с продолжительностью жизни 20–30 лет [8]. Полиморфизм и тяжесть симптомов может быть причиной сложностей в установлении диагноза.

Лабораторные признаки заболевания неспецифичны. У части пациентов могут отмечаться повышенные уровни IgE и аутоантител, эозинофилия, анемия, тромбоцитопения или нейтропения [9]. Наличие аутоантител может как коррелировать с поражением органа-мишени, так и быть признаком иммунной дисрегуляции без соответствующих патологических признаков, а данные иммунологических исследований неспецифичны [5].

Синдром IPЕХ клинически, иммунологически и молекулярно гетерогенен. Для подтверждения заболевания рекомендуется генетическое исследование. По данным научной литературы, только у половины обследованных пациентов выявляются мутации FOXP3, а у остальных диагностируется IPЕХ-подобный синдром [3, 9]. Тип мутации определяет прогноз заболевания и важен для выбора терапии [4, 10]. Раннее выявление мутаций, связанных с тяжелой формой синдрома IPЕХ, может способствовать оптимизации терапии и более раннему принятию решения о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Цель: повысить осведомленность врачей о синдроме IPЕХ для обеспечения своевременной диагностики и повышения эффективности лечения данного состояния.

Материалы и методы: Проведен детальный анализ первичной медицинской документации и результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациента с синдромом IPЕХ. Изучено более 100 статей из баз данных PubMed, Google Scholar, UpToDate.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находился мальчик от 2-й беременности, 2-х родов. Наследственный анамнез не отягощен. Беременность протекала с угрозой прерывания в 32 недели, роды – в сроке 39 недель, вес при рождении – 3400 г, длина – 52 см. На первом году жизни с рождения ребенок находился на искусственном вскармливании, до двух лет – нервно-психическое и физическое развитие по возрасту; вакцинация – согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний отмечался атопический дерматит, а также несколько эпизодов обструктивного бронхита.

В возрасте двух лет ребенок был госпитализирован по поводу герпетической инфекции слизистой полости рта (стоматит, глоссит). При лабораторных исследованиях выявлены в анализах мочи протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия. После лечения показатели нормализовались, в связи с чем состояние расценено как инфекционно-токсическое поражение почек. Ребенок был выписан под наблюдение врача-педиатра с рекомендациями повторных исследований

через 1 месяц. Контрольные лабораторные исследования выявили аналогичные изменения, и ребенок был госпитализирован в нефрологическое отделение, где по результатам лабораторно-инструментальной диагностики выставлен клинический диагноз – неполный нефротический синдром с гематурией и назначены кортикостероиды и другое сопроводительное лечение. В течение 2 месяцев стационарного лечения периодически проводились трансфузии альбуминов. На фоне лечения значительно улучшились анализы мочи, но сохранялись гипопротеинемия и гипоальбуминемия, которые, однако, не требовали трансфузий альбумина. Через три месяца после начала лечения состояние пациента вновь ухудшилось, присоединились симптомы желудочно-кишечных нарушений в виде метеоризма, вздутия живота, диареи (стул до 10–17 раз в сутки), снижение веса. В этой связи была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки, проведен скрининг на целиакию. По данным гистологического исследования, верифицирован атрофический дуоденит, выявлено повышение антитела IgG и IgA к глиадину. Пациенту рекомендована безглютеновая и безмолочная диета, а состояние расценено как аутоиммунная энтеропатия. Ребенок был направлен на консультацию к иммунологу. По результатам исследования исключена хроническая гранулематозная болезнь, по результатам проведенного иммунологического исследования выявлено повышение IgE 1941 МЕ/мл (норма 0–60 МЕ/мл), количество CD3+52,2 % (N-58-85 %), CD3+HLA-DR+ 5,2 (N – 3–15 %), CD3+CD4+ 32 (N – 30–56 %), CD3+CD8+ 19,2 (N – 18–45 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ 1,7 (N – 0,6–2,3), CD3-CD8+ 0,7, CD19+ 40 (N – 7–20 %), CD3-CD16+CD56+ 2,6 (N – 5–25 %), CD3+CD16+CD56+ 0,2 (N – 0–5 %), лимфоцитарные ворота 99 (N – 95–100 %); абсолютное содержание Т-лимфоциты $0,86 \cdot 10^9$ /л, В-лимфоциты $0,66 \cdot 10^9$. С учетом выявленных изменений на фоне приема гормонов рекомендован контроль в динамике.

В течение 4 месяцев строгой элиминационной диеты и кортикостероидной терапии купировались симптомы мальабсорбции, ребенок начал прибавлять в весе, снизился уровень антител к глиадину, в связи с чем выставлен диагноз целиакия.

Далее ребенок в течение двух лет находился под медицинским наблюдением с диагнозами: нефротический синдром, рецидивирующее течение, целиакия, atopический дерматит. При ухудшении клинического статуса и лабораторных показателей периодически госпитализировался в нефрологическое отделение, проводилась коррекция терапии, соблюдалась строгая безглютеновая диета. В возрасте 4-х лет проведена нефробиопсия, выявлены признаки мембранозной нефропатии.

Через 3 года от начала лечения повторный эпизод ухудшения состояния – появился жидкий стул, отеки, снижение веса при отсутствии изменений со стороны анализов мочи. Ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение, в лабораторных показателях выявлены тяжелая гипопротеинемия, гипоальбуминемия, дизэлектrolитные нарушения. Выполнена повторная эзофагогастродуоденоскопия, по данным биопсии подтвержден атрофический дуоденит. При колоноскопии обнаружены атрофия слизистой дистальных отделов тонкой кишки, расширение просвета толстой кишки, признаки острого невыраженного колита. В связи с сочетанием симптомов (нефропатия, энтеропатия, дерматит, резистентность к кортикостероидной терапии) проведено генетическое тестирование для исключения первичного иммунодефицита.

Результаты полноэкзомного секвенирования мутацию FOXP3 (вариант c.748_750del (p.Lys250del)), что явилось основанием постановки диагноза IPeX-

синдром. Данная мутация, по данным научной литературы, является крайне редкой (на сегодняшний день описано 2 случая). Ребенок переведен в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии для продолжения обследования и лечения.

В описанном случае отмечается необычность клинической манифестации с нефропатии, присоединением энтеропатии, которая в течение длительного времени купировалась аглиадиновой диетой без сопутствующих эндокринопатий. Эти симптомы не являются первичными при классическом синдроме IPEX, что следует расценивать как атипичный вариант IPEX.

Таким образом, диагностический процесс представляет собой две основные проблемы. С одной стороны, пациенты с ранним тяжелым фенотипом, в основном связанным с энтеропатией и неконтролируемым диабетом, требуют быстрого и точного диагноза, чтобы проводить адекватную терапию, то есть иммуносупрессию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), когда это возможно. С другой стороны, у пациентов с атипичными, более легкими или поздними аутоиммунными проявлениями проблема может не диагностироваться в течение многих лет с последующим медленным, но постоянным прогрессированием заболевания.

Заключение. Первым шагом к улучшению диагностики синдрома IPEX является повышение осведомленности и настороженности медицинских работников о данной патологии и ее симптомах. Синдром IPEX имеет неоднородную клиническую картину и эволюцию; обнаружение мутации *FOXP3* является сложной задачей, но имеет первостепенное значение для прогноза. Как в случае тяжелых, быстро развивающихся симптомов, так и в случае хронического медленно прогрессирующего клинического течения должна быть проведена оценка риска и пользы терапевтических вмешательств.

Использование генетического тестирования даёт возможность изучить атипичные проявления заболевания. Мы подчеркиваем важность выявления необычных признаков синдрома IPEX, которые могут помочь врачам заподозрить заболевание, даже при атипичной клинической картине:

- симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (хроническая/перемежающаяся диарея, резистентная к замене смеси; ВЗК с ранним началом или ВЗК, устойчивые к лечению; целиакия, резистентная к безглютеновой диете),
- симптомы со стороны эндокринной системы (сахарный диабет 1 типа с поздним началом),
- дерматит, связанный с другими аутоиммунными проявлениями,
- мультиорганный аутоиммунитет с энтеритом или без него.

Литература

1. Dhuhan, B.K. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / B.K. Dhuhan, C.A. Piccirillo // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 156. – P. 525–532.
2. Bacchetta, R. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation / R. Bacchetta, F. Barzaghi, M.G. Roncarolo // Ann NY Acad Sci. – 2018. – Vol. 1417. – P. 5–22.
3. Barzaghi, E. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity / E. Barzaghi, L. Passerini, R. Bacchetta // Front Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–25.

4. Duclaux-Loras, R. Clinical heterogeneity of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: A French multicenter retrospective study / R. Duclaux-Loras [et al.] // Clin Transl Gastroenterol. – 2018. – Vol. 9. – P. 201–211.
5. Gambineri, E. Clinical, immunological and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / E. Gambineri [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 2411–2429.
6. Blanco Quiro, A. From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome / A. Blanco Quiro [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr). – 2009. – Vol. 37. – P. 208–215.
7. Hashimura, Y. Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome / Y. Hashimura [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1181–1186.
8. Wildin, R.S. Clinical and molecular feature of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) syndrome / R.S. Wildin, S. Smyk-Pearson, A.H. Filipovich // J Med Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 537–545.
9. Hwang, J.L. T2D-Genes Consortium. FOXP3 mutations causing earlyonset insulin-requiring diabetes but without other features of IPEX syndrome: FOXP3 mutations with IPEX-like diabetes / J.L. Hwang [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2018. – Vol. 19. – P. 388–392.
10. Park, J.H. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review / J.H. Park [et al.] // Autoimmun Rev. – Vol. 2020. – Vol. 19. – Art. ID 102526.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE IPEX SYNDROME

Savanovich I.I., Pisarik D.M., Liagushevich M.E.

*Educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

IPEX syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) is a complex autoimmune reaction, beginning in the perinatal period, caused by dysfunction of the transcription factor forkhead box P3 (FOXP3). Manifestations of IPEX syndrome may include recurrent infection, hemolytic anemia and cytopenia, alopecia, autoimmune thyroiditis, atrophic gastritis, duodenitis, interstitial lung disease, and other autoimmune diseases such as hepatitis and nephritis. In most cases, patients die at an early age from severe malabsorption or from generalized sepsis. Timely diagnosis plays a fundamental role in the management of patients with IPEX syndrome. This article describes a clinical case demonstrating the difficulties of differential diagnosis in patients with this pathology.

Keywords: IPEX syndrome, autoimmunity, FOXP3 mutations, genetic engineering.

Поступила 15.10.2023