

ВРОЖДЕННАЯ ДИАРЕЯ С ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ E И ОТСУТСТВИЕМ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА

© Дмитрий Олегович Иванов, Валерия Павловна Новикова,
Наталья Эдуардовна Прокопьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Валерия Павловна Новикова — врач-педиатр высшей категории, д.м.н., профессор, академик МАНЭБ. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме. В обзоре дано определение врожденной диареи с гипериммуноглобулинемией E и отсутствием островков Лангерганса, описаны ее распространенность, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение и прогноз. Прогноз данной триады неблагоприятный.

Ключевые слова: врожденная диарея с гипериммуноглобулинемией E и отсутствием островков Лангерганса, X-сцепленное заболевание, диарея и полиэндокринопатия

ENTEROPATHY. X-LINKED SYNDROME

© Dmitry O. Ivanov, Valeria P. Novikova, Natalia E. Prokopyeva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Valeria P. Novikova — pediatrician of the highest category, doctor of medical sciences, professor, academician MANEB. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Summary. The review defines congenital diarrhea with hyperimmunoglobulinemia E and absence of Langerhans Islands, (X-linked syndrome) describes its prevalence, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis. The prognosis of this triad is unfavorable.

Key words: congenital diarrhea with hyperimmunoglobulinemia E and absence of Langerhans Islands, X-linked disease, diarrhea and polyendocrinopathy

Определение. Данная триада является тяжелым наследственным X-сцепленным заболеванием, ассоциированным с мутацией в гене *FOXP3* (forkhead box protein 3 gene), кодирующим ключевой фактор транскрипции для T-регуляторных лимфоцитов, которая обычно проявляется в раннем детстве в виде профузной секреторной диареи с мальабсорбцией, отсутствием островков Лангерганса, клинически проявляющееся в виде неонатального сахарного диабета и гипериммуноглобулинемией E [2, 3, 11]. Данное сочетание симптомов обычно развивается в течение первых нескольких дней или недель жизни и встречается исключительно у мальчиков [1, 6].

Частота. Распространенность неизвестна. В настоящее время зарегистрировано около 136

случаев, однако, вероятно, их число недооценено [13].

Этиология и патогенез. Заболевание вызвано мутациями в гене *FOXP3* локализованном на хромосоме Xp11.23, состоящей из 11 кодирующих экзонов и специфически экспрессируется CD4+CD25+ регуляторными T-клетками в тимусе и на периферии [8]. Ген *FOXP3* кодирует специфический фактор транскрипции FOXP3 (forkhead box protein 3) или скарфин, отвечающий за образование и функцию регуляторных T-лимфоцитов CD4+CD25+, обладающих иммуносупрессивными свойствами [7, 10]. Иммуносупрессивные CD4+CD25+ регуляторные T-клетки составляют небольшой процент (5–10%) от популяции CD4 T-лимфоцитов (T-хелперов), которые развиваются в ти-

мусе. Данные клетки экспрессируют рецептор α -цепи интерлейкина 2 (CD25), цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и глюкокортикоид-индуцируемый рецептор TNF (GITR), а также продуцируют иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и TGF- β [7, 8]. Фактор транскрипции FOXP3 — наиболее специфический молекулярный маркер CD4+CD25+регуляторных Т-клеток [10]. Наличие мутаций в гене *FOXP3* обуславливает повышение иммунологической реактивности организма и многократно увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний. Ген *FOXP3* является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание аутоотолерантности [7].

Таким образом, основным патогенетическим звеном данной патологии является дисфункция Т-регуляторных лимфоцитов, что вызывает развитие полиорганной аутоиммунной патологии, которая в большинстве случаев приводит к летальному исходу в течение первого года жизни от генерализованного сепсиса или тяжелой мальабсорбции, осложненной кишечными кровотечениями [2, 10]. Данная патология наследуется по рецессивному типу с Х-хромосомой. Имеется 50% риск передачи, если плод мужского пола, 50% девочек будут носителями [8].

Историческая справка. В 1982 г. Powel et al. впервые описали семью, в которой 17 представителей мужского пола имели Х-сцепленное заболевание, проявляющееся диареей и полиэндокринопатией, в том числе инсулинозависимым сахарным диабетом, а также имели случайную лабораторную находку в виде повышения уровня IgE и эозинофилию [10]. Подобное сочетание клинических признаков представили в 1995 году Jennifer Roberts, Jeffrey Searle, описав случай летального исхода 10 месячного мальчика с неонатальным сахарным диабетом, у которого при вскрытии было обнаружено, что поджелудочная железа лишена островков Лангерганса. Данный пациент также страдал тяжелой диареей в первые месяцы жизни и по данным лабораторного обследования была выявлена гипериммуноглобулинемия E [11].

Клиническая картина. В большинстве случаев данная триада дебютирует сразу после рождения или в течение нескольких дней жизни пациентов, поражает исключительно мальчиков и проявляется последовательно [1, 2, 5]. Одним из первых признаков является диарея, которая является следствием аутоиммунной эн-

теропатии, с прогрессирующим течением и развитием синдрома мальабсорбции, приводящим к тяжелой белково-энергетической недостаточности. Морфологические изменения характеризуются умеренной или выраженной атрофией ворсин с моноклеарной инфильтрацией собственной пластины слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев тотальная атрофия ворсин ассоциирована с некрозом эпителиальных клеток и формированием криптосцессов. При иммунологическом исследовании определяются антитела к антигенам энтероцитов: AIE-75 и виллину [9, 13]. Отсутствие островков Лангерганса клинически проявляется в виде неонатального сахарного диабета и дебютирует в течение первых недель жизни ребенка, в некоторых случаях в виде кетоацидотических состояний на фоне стойко гипергликемии. Повышение уровня гликемии сопровождается глюкозурией и кетонурией, так же по данным КОС отмечаются признаки метаболического ацидоза [3, 10, 11].

Типичной лабораторной находкой у пациентов с данным сочетанием признаков являются эозинофилия (у некоторых пациентов эозинофилия зарегистрирована с первых дней жизни) и значительное повышение уровня IgE [1, 6, 11].

Лабораторные и инструментальные исследования. Диагноз ставится на основании жалоб, анализа семейного анамнеза, клинического обследования и лабораторных исследований, выявляющих аутоиммунную энтеропатию (аутоантитела против энтероцитов, гармонина и виллина), неонатального сахарного диабета (повышение уровня гликемии, антитела против инсулина, островковых клеток поджелудочной железы или глутаматдекарбоксилазы), а также повышение уровня IgE в иммунограмме при нормальных значениях IgA, IgG, IgM [3, 5]. Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-генетического исследования [13].

Дифференциальная диагностика. Спектр дифференциальной диагностики включает в себя: синдром Вискотта-Олдрича и синдром Оменна, дефицит STAT1, дефицит CD25, дефицит IL10R, дефицит STAT5b, переходный диабет новорожденных, тяжелый комбинированный иммунодефицит или промежуточные формы комбинированного иммунодефицита и гипоплазию или врожденное недоразвитие поджелудочной железы [9, 6]. Перинатальная диагностика возможна с помощью анализа образца ворсин хориона с анализом кариотипа после определения пола плода в семьях, где выявлена патологическая мутация [7, 10, 11].

Лечение и прогноз. Эффективная терапия в настоящее время, к сожалению, не разработана. Единственным средством лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая наиболее успешна на ранних стадиях заболевания [2, 13]. Поддерживающая терапия включает в себя моно- или комбинированную иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами (преднизолон и метилпреднизолон), циклоспорин А (CSA), такролимус, азатиоприн, рапамицин, которые позволяют частично контролировать аутоиммунные нарушения, пожизненный прием инсулина в случае их недостаточности, и парентеральное питание при тяжелых случаях энтеропатии [13, 14]. При отсутствии своевременной диагностики и лечения, как правило, ведет к летальному исходу в течение первого года жизни. С ТГСК вероятная продолжительность жизни будет нормальной, однако трудности с кормлением могут сохраняться в течение многих месяцев после ТГСК [1, 5]. Прогноз данной триады неблагоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barzaghi F., Passerini L., Bacchetta R. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A Paradigm of Immunodeficiency with Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2012; 3. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00211
2. Baud O., Goulet O., Canioni D., Le Deist F., Radford I., Rieu D., et al. Treatment of the Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome by Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(23): 1758–1762.
3. Bindl L., Torgerson T., Perroni L., et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *J Pediatr*. 2005; 147(2): 256–9.
4. De Benedetti F., Insalaco A., Diamanti A., et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; (4): 653–659.
5. Dorsey M.J., Petrovic A., Morrow M.R., Dishaw L.J., Sleasman JW. FOXP3 expression following bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Immunologic Research*. 2009; 44(1–3): 179–184.
6. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance, a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430–435.
7. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science*. 2003; 299(5609): 1057–1061.
8. Khattni R., Cox T., Yasayko S-A., Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nature Immunology*. 2003; 4(4): 337–342.
9. Mirakian R., Richardson A., Milla P.J., et al. Protracted diarrhoea of infancy: evidence in support of an autoimmune variant. *BMJ* 1986; 293: 1132–1136.
10. Powell B.R., Buist NRM, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal secretory diarrhea in two infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 415–25.
11. Roberts J., Searle J. Neonatal diabetes mellitus associated with severe diarrhea, hyperimmunoglobulin E syndrome, in absence of islets of Langerhans. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1995; 15: 477–83.
12. Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112(9).
13. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 537–545.