

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ (ALPS)

Аверьянов А.В., Кедрова А.Г., Шабловский О.Р., Никонова Е.В., Косый В.В.,
Уразовский Н.Ю., Забозлаев Ф.Г.

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской
помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Широкий диапазон функций тромбоцитов, как части врожденного и адаптационного иммунитета, часто сталкивает клиницистов с заболеваниями, когда одним из симптомов болезни является тромбоцитопения. Участие в инициации воспалительной реакции и взаимодействие с лейкоцитами может приводить к различной активации рецепторных механизмов и к интенсивной перекрестной помехе для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, В- и Т- лимфоцитов, вызывая их пролиферативную активность, что проявляется в виде необычных лимфопатий. На примере сложного диагностического случая аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS) у молодого мужчины 38 лет нам хотелось бы обратить внимание на необходимость скоординированной помощи многих специалистов: гематологов, иммунологов, патоморфологов, онкологов, пульмонологов и генетиков для возможности современной диагностики и лечения ALPS.

Ключевые слова: тромбоцитопения, лимфопатии, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS)

A CASE OF AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFEROACTIVE SYNDROME (ALPS)

Averyanov A.V., Kedrova A.G., Shablovsky O.R., Nikonova E.V.,
Kosyi V.V., Urazovsky N.Yu., Zabozlaev F.G.

A wide range of thrombocyte functions, as a part of congenital and adaptive immunity, makes thrombocytopenia one of the symptoms of many medical problems. The participation in the ignition of the inflammatory response and interlocking (engagement) with leucocytes (white blood cells) can lead to various mobilization of the receptor mechanism and an intensive interference in (obstruction to) neutrophils, monocytic cells (macrophages, dendritic cells, B and T- lymphocytes), causing their prolific activity, which manifests itself in unusual kinds of lymphopathy.

Analysing the example of a complicated case of a diagnosis of the Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) with a young 38-years old man, we would like to draw specialist's attention to the necessity of co-ordinated help of numerous specialists: hematologists, immunologists, pathologists, oncologists, pulmonologists and geneticists for the possibilities of the contemporary methods of the diagnosis and treatment of ALPS.

Key words: thrombocytopenia, lymphopathy, Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)

Введение

Хорошо известна гемостатическая роль тромбоцитов, клеток крови, размеры которых до 2,0-5,0 мкм в диаметре. При этом их функция, как первичного звена иммунного ответа стала рассматриваться лишь в последнее время [1, 2]. Сегодня широко изучается роль тромбоцитов в системном воспалительном ответе, их хрупкое равновесие между полезным антимикробным эффектом и вредными реакциями, которые вносят свой вклад в патогенез многих заболеваний [3]. Тромбоцитопения, как симптом острого воспаления, с последующим развитием лимфаденопатической реакции может приводить к неправильным клиническим выводам и длительному диагностическому поиску. В этой связи разбор редких клинических ситуаций, в частности, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, является актуальным и своевременным для понимания патогенеза болезни.

Клинический случай

Краткий анамнез заболевания: больной Ч., 38 лет, житель Московской области, в январе 2015 г. заметил появление петехиальной геморрагической сыпи на внутренней поверхности кожи конечностей, через неделю появилась одышка, быстро прогрессирующая, и на момент поступления в ФНКЦ ФМБА России наблюдалась уже в покое. За 3 месяца до поступления пациент отмечал необычную общую слабость, усталость после перенесенного ОРВИ, не обследовался. Также, в декабре 2014 года отметил появление отека и болей в левой голени; тогда, по месту жительства, диагностирован тромбоз глубоких вен левой голени и назначена консервативная терапия – варфарин 2,5 мг/сут без контроля МНО. При поступлении: в гемограмме: гемоглобин 106 г/л, лейкоциты 12×10^9 /л, тромбоциты 34×10^9 /л., в биохимическом анализе крови отмечается непрямая гипербилирубинемия до 35 ммоль/л, СРБ 4 нормы, также диагностирован тромбоз внутренней яремной, подключичной, подмышечной, плечевых вен справа без реканализации, на правой н/к – тромбоз малоберцовых вен (в/3 голени), без признаков реканализации, по данным ЭхоКТ – давление в ЛА 30 мм

рт.ст., по данным КТ сосудов грудной клетки с контрастным усилением: КТ-признаки тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей справа и слева, с окклюзией и субокклюзией сегментарных ветвей, выраженная лимфаденопатия внутригрудных и надключичных лимфоузлов с интерстициальными изменениями в правом легком, требующих динамического наблюдения. При МРТ головного мозга – МР томографическая картина очагов ОНМК в различных отделах головного мозга, наибольший в правом зрительном бугре. После проведения консилиума пациенту начата инфузия гепарина под контролем АЧТВ и тромбоцитов, антибиотикотерапия. С целью исключения онкологической патологии выполнена пункция лимфатического узла, при цитологическом исследовании из-за недостатка полученного материала нельзя исключить анаплазированное злокачественное новообразование. С учетом продолженного поиска лимфопролиферативного заболевания и положительного ответа на начатое лечение пациент переведен в специализированный гематологический стационар, где были исключены апластическая анемия и гемобластоз. Лечение проводилось по начатой схеме и включало мощную антибактериальную, антикоагулянтную и кортикостероидную терапию (проведена пульс-терапия Солю-Медролом 1000 мг/сут в/в N 3), что улучшило состояние пациента и повысило уровень тромбоцитов 125×10^9 /л. Пациент выписан из стационара через 6 недель при нормальных показателях крови и без признаков одышки и тромбозов. При повторной пункционной биопсии надключичного лимфатического узла выявлена реактивная гиперплазия с фолликулярно-паракортикальной реакцией.

Клинико-патоморфологические данные предполагают диагноз: Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS).

Обсуждение: Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS) [4] считается редкой патологией, в мировой литературе описано до 1000 клинических наблюдений с различными проявлениями болезни. Сегодня можно говорить о врожденных формах ALPS-синдрома, когда болезнь проявляется

в подростковом и юношеском возрасте, при этом отсутствие данных по заболеваемости в РФ не позволяет выделить региональные особенности болезни, специфические агенты-провокаторы и прогнозировать рецидивы. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – это симптомокомплекс со специфическими клинико-лабораторными проявлениями, в основе которого лежит блок апоптоза лимфоцитов, лимфаденопатия, приводящая к аутоиммунной тромбоцитопении и другим нарушениям, связанным не только с мутациями в гене Fas, но и в генах других протеинов, участвующих в апоптозе [5, 6]. Современная классификация ALPS создана на основе генетических принципов, возникающих аномалий: врожденная гомозиготная или гетерозиготная мутация генов семейства Fas относятся к ALPS-FAS-типу; соматические мутации имеют ALPS-Standard-тип или потерю FAS-лиганда – ALPS-FASL-тип или гена каспазы-10 – ALPS-CASP10-тип. Все пациенты будут иметь клинические проявления, так или иначе связанные с дефектом апоптоза и лимфопролиферативным синдромом на фоне имеющегося аутоиммунного заболевания. Типичными же клиническими симптомами ALPS будут являться: лимфаденопатия периферических лимфатических узлов, которая наблюдается у 80% пациентов, часто с поражением Л/У средостения; спленомегалия и гепатомегалия, встречаемая в 30-40% случаях; аутоиммунные реакции есть у 70% больных.

Аутоиммунные реакции могут быть крайне разнообразны, проявляясь в виде: аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении или многоростковой цитопении с различными органопатиями. Например, аутоиммунная мозжечковая атаксия, синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, эзофагит, гастрит, колит, гепатит, панкреатит, облитерирующий бронхоальвеолит, летучие легочные инфильтраты, нефропатии (аутоиммунный гломерулонефрит, нефротический синдром). У всех описанных в литературе пациентов отмечается крайне высокий риск развития вторичных опухолей, чаще это неходжкинские злокачественные лимфомы, например: лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, богатые

Т-клетками В-клеточные лимфомы [7, 8].

Для пациентов с ALPS очень характерно присутствие параклинических синдромов: положительная проба Кумбса, гипергаммаглобулинемия, наличие антител к кардиолипину. Обязательно отмечается повышение в периферической крови двойных негативных Т-клеток (ДНЦ) с атипичным иммунофенотипом: CD3+/ CD4-/ CD8-, выявляемое при проточной иммуноцитофлуориметрии; дефект Fas-опосредованного апоптоза, выявляемый *in vitro*; высокий уровень FAS-лиганда в сыворотке крови; повышение IL-10 и/или IL-18; отрицательный тест на апоптоз Т-клеток [9, 10].

В описанном случае предположительный диагноз аутоиммунный лимфопролиферативный синдром основывался на доминирующих симптомах: тромбозы крупных сосудов, лимфаденопатия реактивного характера, поражение легких, при исключенном лимфопролиферативном процессе и другой онкологической и системной патологии. Также мы получили положительный ответ на эмпирически назначенную стероидную терапию. Такой подход позволяет добиваться ремиссий и симптоматических улучшений, при этом необходимо быть точно уверенными, что в лимфатических узлах нет структурных изменений и нарушений дифференцировки клеток, т.е. изменения должны соответствовать хронической реактивной гиперплазии с активацией иммунных реакций по Т-клеточному типу и отсутствием эффективных реакций гуморального типа.

Таким образом, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS) крайне сложен, как для клинициста, так и для морфолога. Во всех случаях необходима огромная дифференциальная диагностика патологического иммунного ответа с картиной лимфом, которые имеют признаки моноклональности, при точном соотношении всех клинических проявлений болезни [11-13]. Проводимые иммуноморфотипирование и вирусологическое исследования должны также исключить другую патологию [14, 15]. К сожалению на сегодня нет критериев патологического иммунного ответа на любой агент, что не дает возможности прогнозировать рецидивы болезни.

Литература:

1. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:264-74.
2. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007; 357:2482-94.
3. Kehrel BE, Jurk K. Platelets at the interface between hemostasis and innate immunity. *Trans Med Hemother.* 2004;31:379–86.
4. John MJ, Rajasekhar R, Mathews V. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): a rare cause of immune cytopenia. *Indian Pediatr.* 2008 Feb. 45(2):148-50.
5. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:1097–1107.
6. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67:499–511.
7. Clark SR, Ma AC, Tavener SA et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007; 13: 463–69.
8. Yount NY, Yeaman MR. Peptide antimicrobials: cell wall as a bacterial target. *Ann NY Acad Sci* 2013;1277:127–138.
9. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67:525-44.
10. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270:1811–1815.
11. Alonzo MT, Lacuesta TL, Dimaano EM et al. Platelet apoptosis and apoptotic platelet clearance by macrophages in secondary dengue virus infections. *J Infect Dis* 2012; 205:1321-29.
12. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007; 44:S24–S34.
13. Kulkosky J, Laptev A, Shetty S et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr alters bone marrow cell function. *Blood* 1999; 93:1906-15.
14. Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood* 1998; 91:1479-95.
15. Isomura H, Yoshida M, Namba H et al. Suppressive effects of human herpesvirus-6 on thrombopoietin-inducible megakaryocytic colony formation in vitro. *J Gen Virol.* 2000; 81: 663-73.

Информация об авторах:

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
ФМБА России (ФНКЦ ФМБА России)*

Адрес: Москва, Ореховый бульвар, 28.

Аверьянов Александр Вячеславович – зав. отделением пульмонологии ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

*Кедрова Анна Генриховна – зав. онкологическим отделением ФНКЦ ФМБА России
Тел.: 8 (916) 135-96-00, e-mail: kedrova.anna@gmail.com*

Шабловский Олег Радомирович – зам. главного врача по хирургии ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

Никонова Евгения Владимировна – зам. главного врача по медицинской части ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

Забозлаев Федор Георгиевич – зав. патологоанатомическим отделением ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

Косый Валентина Васильевна – врач-онколог онкологического отделения ФНКЦ ФМБА России

Уразовский Николай Юрьевич – врач торакальный хирург отделения хирургии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.