

Случай врождённого комбинированного иммунодефицита с тяжёлой атопией: целесообразность ранней диагностики и особенности терапевтических стратегий

*Е. Н. СЕРЕБРЯКОВА^{1,2}, Т. В. ШИЛОВА^{1,2}, А. С. КОЖЕВНИКОВ^{1,2}, А. М. РАЗЖИВИН^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

Резюме

В статье представлено описание случая врождённого комбинированного иммунодефицита с тяжёлой атопией — дефицита регулятора цитогенеза (DOCK8). В статье рассматриваются современные представления о роли белка DOCK8 в обеспечении основных функций иммунной системы, следствиях потери функции белка DOCK8, эпидемиологии, клинических проявлениях, современных принципах диагностики и лечения дефицита DOCK8.

Ключевые слова: дефицит DOCK8; врождённый иммунодефицит; диагностика; клинические проявления; лечение

Для цитирования: Серебрякова Е. Н., Шилова Т. В., Кожевников А. С., Разживин А. М. Случай врождённого комбинированного иммунодефицита с тяжёлой атопией: целесообразность ранней диагностики и особенности терапевтических стратегий. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (9–10): 56–60. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-56-60>. EDN: HNYAYH.

The Case of Congenital Combined Immunodeficiency with Severe Atopy: The Importance of Early Diagnosis and Features of Therapeutic Strategies

*ELENA N. SEREBRYAKOVA^{1,2}, TATIANA V. SHILOVA^{1,2}, ARTEM S. KOZHEVNIKOV^{1,2}, ARTEM M. RAZZHIVIN^{1,2}

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article describes a case of congenital combined immunodeficiency with severe atopy – deficiency of the cytogenesis regulator (DOCK8). The article examines modern ideas about the role of DOCK8 protein in ensuring the basic functions of the immune system, the consequences of loss of function of DOCK8 protein, epidemiology, clinical manifestations, modern principles of diagnosis and treatment of DOCK8 deficiency.

Keywords: DOCK8 deficiency; congenital immunodeficiency; diagnosis; clinical manifestations; treatment

For citation: Serebryakova E. N., Shilova T. V., Kozhevnikov A. S., Razzhivin A. M. The case of congenital combined immunodeficiency with severe atopy: the importance of early diagnosis and features of therapeutic strategies. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (9–10): 56–60. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-56-60>. EDN: HNYAYH.

Введение

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа не диагностированных ранее врождённых дефектов иммунной системы, связанный с внедрением в клиническую практику экономичных по затратам и времени методов секвенирования ДНК. Дефицит DOCK8 — врождённый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся дис-

функцией Т- и В-лимфоцитов, ранее относили к аутосомно-рецессивным синдромам гиперпродукции IgE. Более глубокое понимание функций белка DOCK8 позволило отнести данное заболевание к группе комбинированных врождённых иммунодефицитов. Ген *DOCK8* располагается на коротком плече 9 хромосомы, включает 48 экзонов и кодирует белок массой около 190 кДа. Делеции — самый ча-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: doctor-hit@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: doctor-hit@yandex.ru



EDN: HNYAYH

стый вид мутаций, обнаруживаемых в гене *DOCK8*, результатом которых чаще всего становится потеря функции белка *DOCK8*. Подсемейство белков *DOCK* включает 11 белков — атипичных факторов обмена гуаниновых нуклеотидов, в частности, белок *DOCK8* регулирует ремоделирование цитоскелета и полимеризацию актина в клетках иммунной системы, тем самым, оказывая влияние на клеточную морфологию, миграцию, различные сигнальные пути и транспорт белка в лимфоцитах.

Потеря белка *DOCK8* нарушает функциональную активацию и секрецию цитокинов в Т-лимфоцитах, нарушает передачу сигнала рецепторами В-лимфоцитов. Белок *DOCK8*, таким образом, играет важную роль в осуществлении функций врождённого и адаптивного иммунитета. При наличии дефицита *DOCK8* снижается выживаемость лимфоцитов, страдает их цитотоксическая, регуляторная функция, снижается способность к синтезу интерферона-альфа.

В результате дефицита *DOCK8* развивается высокая восприимчивость к вирусным инфекциям кожи (включая вирусы герпеса, контагиозный моллюск, вирус ветряной оспы), к злокачественным новообразованиям, имеет место повышенная восприимчивость к грибковой и бактериальной инфекции, у пациентов с дефицитом *DOCK8* имеют место рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, поражение ЦНС, различные аутоиммунные проявления, гиперпродукция IgE, тяжёлая пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма. Вариабельности фенотипов дефицита *DOCK8* способствует остаточная продукция белка *DOCK8* [1, 2].

Заболевание встречается редко, примерно в 1 случае на 1 000 тыс. населения, выявляется преимущественно в популяциях с высокой частотой близкородственных браков. В мире описано около 200 пациентов с дефицитом *DOCK8* и выявленными мутациями в гене *DOCK8*, это преимущественно турецкое и арабское население, однако случаи дефицита *DOCK8* встречаются во всех этнических группах [1, 3].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на сегодняшний день считается эффективным методом лечения дефицита *DOCK8*. ТГСК улучшает течение экземы, аллергии, снижает восприимчивость к инфекциям. В отсутствие ТГСК проводится антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия, используется лечение иммуноглобулинами, иммуносупрессивная терапия и терапия препаратами интерферона. Пациенты с дефицитом *DOCK8* без ТГСК часто погибают в детском возрасте от сепсиса, поражения ЦНС [2, 4, 5]. Для дефицита *DOCK8* в настоящее время разрабатываются стратегии генной терапии, в частно-

сти, редактирование генома с использованием технологий CRISPR/Cas [1].

Материал и методы

Мы представляем описание случая дефицита *DOCK8*, подтверждённого выявленной мутацией в гене *DOCK8* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции.

Результаты

Ребёнок М., мальчик, 4,5 лет, поступил в отделение аллергологии и иммунологии Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) с жалобами на зуд, высыпания на коже, повышение температуры тела.

Из анамнеза заболевания известно, что у ребёнка с 4 мес. отмечается упорный, рецидивирующий атопический дерматит в паховой области, со второго полугодия жизни — распространённый, осложняющийся периодически инфицированием, требующий стационарного лечения, плохо поддающийся стандартной терапии атопического дерматита. В возрасте до двух лет жизни ребёнок переносит повторные острые респираторные заболевания, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, абсцесс мягких тканей, лимфаденит, панариций, пневмонию, отит. В возрасте 2 лет ребёнку установлен диагноз «Первичный иммунодефицит, недифференцированный» во время госпитализации в ЧОДКБ, по улучшению состояния ребёнок выписан из стационара, наблюдается амбулаторно педиатром и аллергологом иммунологом, получает симптоматическую, антибактериальную, противовоспалительную терапию местно, на поражённые участки кожи, системную антибактериальную терапию перорально при наличии показаний. При нарастании тяжести состояния ребёнок получает лечение в стационаре по месту жительства — системную антибактериальную терапию парентерально, противовоспалительную терапию. В 2,5 года у ребёнка развивается тяжёлое распространённое поражение контагиозным моллюском (диагноз уточнён проведением биопсии кожи), не поддающееся лечению (рисунок).

Ребёнок госпитализируется в ЧОДКБ, где при лабораторном обследовании выявляется гиперлейкоцитоз ($30,7 \times 10^9/\text{л}$), гиперэозинофилия (64,8%), повышение уровня IgE (6216 ЕД/мл), по результатам молекулярно-генетического исследования ДНК методом клинического секвенирования получены данные за наличие гомозиготной делеции сегмента хромосомы chr9 в области гена *DOCK8*. Ребёнок направляется на госпитализацию в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Ро-



Тяжёлое поражение кожи генитальной области контагиозным моллюском пациента с дефицитом DOCK8.

Severe genital skin lesion with molluscum contagiosum in a patient with DOCK8 deficiency.

гачева г. Москвы, где при обследовании выявлено значительное снижение экспрессии белка DOCK8 лимфоцитами, молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной полимеразной цепной реакции подтвердило делецию в гене *DOCK8*, включающую экзоны с 6 по 25 (chr9p24.3:302060-386850) в гомозиготном состоянии, и, таким образом, подтверждён диагноз врождённого комбинированного иммунодефицита — дефицита DOCK8.

На третьем и четвёртом году жизни у ребёнка сохраняется тяжёлое течение атопического дерматита, тяжёлое течение бактериальных инфекций — пневмония, осложнившаяся развитием дыхательной недостаточности, оксигенотерапии и переводом на искусственную вентиляцию лёгких, абсцесс плеча, абсцесс волосистой части головы, панариций, вирусных инфекций — тяжёлая распространённая форма контагиозного моллюска, в крови в высоком титре обнаружены цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна–Барр. Ребёнок получает комбинированную антибактериальную терапию, противогрибковую терапию, заместительную терапию иммуноглобулином, препаратами интерферона 2-альфа, ганцикловиром, иммуносупрессивную терапию ритуксимабом (антитела к CD20). Учитывая отсутствие контроля над заболеванием, родителям ребёнка была предложена ТГСК, от которой родители ребёнка отказались.

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок родился от близкородственного брака (родители двоюродные брат и сестра), от 4-й беременности, протекавшей на фоне кольпита, цервицита, 3 своевременных родов (одна из беременностей — регресс), один из сибсов имеет аналогичный дефицит DOCK8, подтверждённый молекулярно-генетическим методом, один из сибсов здоров, масса тела при рождении 3480 г, по Апгар 8–9 баллов, с рождения и в раннем возрасте на грудном вскармливании, в неонатальном периоде не болел.

Во время последней госпитализации в течение 4 мес. состояние ребёнка с выраженной отрицательной динамикой, согласие родителей на ТГСК получено, однако, учитывая, что для поиска подходящего для ТГСК донора (здоровый сибс для ТГСК не подошёл), подготовки к ТГСК ребёнка необходимо время, ТГСК провести не удалось, так как состояние ребёнка за время госпитализации прогрессивно ухудшилось за счёт инфекционного

поражения ЦНС (менингоэнцефалит грибковой этиологии). Несмотря на интенсивную посиндромную терапию, наступил летальный исход.

Обсуждение

Атопия может быть проявлением врождённых дефектов иммунной системы, в том числе признаком дефицита DOCK8, однако в силу неспецифичности таких проявлений, как атопический дерматит, диагностика дефицита DOCK8 в раннем возрасте может быть затруднена. Учитывая, что прогноз при дефиците DOCK8 зависит от ранней диагностики и ранней ТГСК, важно провести молекулярно-генетическую диагностику дефицита DOCK8 в ранние сроки, что требует учёта клинических характеристик, позволяющих из группы детей с атопическим дерматитом выделить группу риска по врождённым дефектам иммунной системы для проведения молекулярно-генетического исследования.

Для дефицита DOCK8 характерным является возникновение атопического дерматита с первых месяцев жизни, атопический дерматит при дефиците DOCK8 плохо поддаётся стандартному лечению, течёт упорно. Экзема локализуется в ретроаурикулярных, подмышечных, крестцовой и генитальной областях [6–8]. У представленного нами пациента упорный атопический дерматит в первом полугодии жизни, плохо поддающийся лечению, имел место в генитальной и крестцовой области. Наличие кровнородственного брака у пациента с выявленной мутацией в гене *DOCK8* увеличивает вероятность обнаружения мутации у сибсов, которым показано молекулярно-генетическое исследование с целью ранней диагностики дефицита DOCK8 и подготовки поражённых сибсов к ТГСК.

Следует учитывать, что наличие клинических проявлений дефицита DOCK8 и отсутствие мута-

ций в гене *DOCK8* при проведении рутинных молекулярно-генетических тестов не позволяет исключить дефицит *DOCK8*, так как мутация в гене *DOCK8* может располагаться в интронных областях, которые не захватываются при полном экзонном секвенировании, данная ситуация требует расширенных молекулярно-генетических тестов и изучения качественных и количественных характеристик лимфоцитов методом проточной цитометрии [9]. В нашем случае молекулярно-генетический анализ в семье пациента выявил аналогичную мутацию в гене *DOCK8* у одного из сибсов, второй сибс не имел мутации в гене *DOCK8*.

Согласно данным [9], принятие решения о ТГСК родителями несовершеннолетнего ребёнка при дефиците *DOCK8* сопряжено со взвешиванием рисков, связанных с ТГСК и рисками, связанными с течением заболевания, процесс принятия решения о проведении ТГСК может занять срок от нескольких месяцев до нескольких лет. В нашем случае родители отказались от предложенной их ребёнку ТГСК, а после получения согласия родителей на ТГСК, провести ТГСК пациенту не удалось по причине резкого ухудшения состояния и наступления летального исхода.

Для пациентов с дефицитом *DOCK8* характерно снижение показателей TREC/KREC, используемых при проведении расширенного неонатального скрининга на врождённые дефекты иммунной системы [10, 11]. Введение с 2023 г. программ расширенного неонатального скрининга на врождённые иммунодефициты на территории Российской Федерации позволит диагностировать врождённые дефекты иммунной системы в ранние сроки, своевременно проводить молекулярно-генетический анализ у детей с риском врождённых дефектов иммунной системы, проводить лечение до начала возникновения осложнений.

Ограничения в исследовании. Наш пациент родился до внедрения на территории Российской Федерации программы расширенного неонатального скрининга на врождённые иммунодефициты, мы не имеем данных об уровне TREC/KREC в неонатальном периоде у нашего пациента.

Литература/References

1. Ravendran S., Hernández S. S., König S., Bak R. O. CRISPR/Cas-Based Gene Editing Strategies for *DOCK8* Immunodeficiency Syndrome. *Front Genome Ed.* 2022 Mar 17;4:793010. doi: 10.3389/fgeed.2022.793010.
2. Liquidano-Pérez E., Maza-Ramos G., Yamazaki-Nakashimada M. A., Barragán-Arévalo T., Lugo-Reyes S. O., Scheffler-Mendoza S., Espinosa-Padilla S. E., González-Serrano M. E. Combined immunodeficiency due to *DOCK8* deficiency. State of the art. *Rev Alerg Mex.* 2022 Jul 1; 69 (1): 31–47. Spanish. doi: 10.29262/ram.v69i1.1104.
3. Mamtazmanesh S., Rayzan E., Zoghi S., Shahkarami S., Molatefi R., Mohammadzadeh I., Ghaffari J., Mahmoudi H., Dmytrus J., Segarra-Roca A., Somekh I., Witzel M., Hauck F., Boztug K., Klein C., Rezaei N. Novel variants of *DOCK8* deficiency in a case series of Iranian patients. *endocr metab immune disord drug targets.* 2022; 22 (1): 159–168. doi: 10.2174/1871530321666210226143912.

Заключение

Дефицит *DOCK8* является редким комбинированным врождённым иммунодефицитом, связанным с потерей функции белка *DOCK8*, который играет важную роль в осуществлении функций врождённого и адаптивного иммунитета. Внедрение в клиническую практику экономичных по затратам и времени методов секвенирования ДНК позволяет диагностировать дефицит *DOCK8* в ранние сроки и своевременно провести ТГСК — эффективный метод лечения *DOCK8*. Дети с упорным течением атопического дерматита с первых месяцев жизни, плохо поддающимся лечению, в сочетании с другими признаками атопии, рецидивирующими вирусными и бактериальными заболеваниями, аномальными результатами неонатального скрининга на врождённые иммунодефициты, требуют исключения врождённых аномалий иммунной системы, в том числе дефицита *DOCK8*.

Дополнительная информация

Благодарности. Коллектив авторов признателен врачам государственного автономного учреждения здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница» (г. Челябинск), врачам Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (г. Москва), проводившим лабораторные, инструментальные исследования, лечение пациента с редким врождённым комбинированным иммунодефицитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Серебрякова Е. Н. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи, Шилова Т. В. — редактирование текста, предоставление иллюстративных материалов и материалов генетического исследования, Кожевников А. С. — наблюдение за пациентом, сбор данных, Разживин А. М. — наблюдение за пациентом, сбор данных.

4. Ollech A., Mashiah J., Lev A., Simon A. J., Somech R., Adam E., Barzilai A., Hagin D., Greenberger S. Treatment options for *DOCK8* deficiency-related severe dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Sep; 48 (9): 1386–1393. doi: 10.1111/1346-8138.15955.
5. Silbert S., Cole K., Bedoya S. Z., Freeman A. E., Whangbo J. S., Avila D. N., Su H. C., Yates B., Epstein M., Wendler D. S., Pai S. Y., Hickstein D. D., Wiener L., Shah N. N. Tandem hematopoietic stem cell transplant considerations in families with multiple siblings affected by *DOCK8* deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Nov; 57 (11): 1721–1723. doi: 10.1038/s41409-022-01778-4.
6. Sams L., Wijetilleka S., Ponsford M., Gennery A., Jolles S. Atopic manifestations of inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023 Dec 1; 23 (6): 478–490. doi: 10.1097/ACI.0000000000000943.
7. Gracci S., Novelli T., D'Elia S., Bernardini R., Peroni D. Hyper IgE syndromes. *Curr Pediatr Rev.* 2024; 20 (3): 253–264. doi: 10.2174/1573396320666230912103124.

8. Kasap N., Kara A., Celik V., Bilgic Eltan S., Akay Haci I., Kose H., Aygun A., Akkelle E., Yakici N., Guner S. N., Reisli I., Keles S., Cekic S., Kilic S. S., Karaca N. E., Gulez N., Genel F., Ozen A., Yucelten A. D., Karakoc-Aydiner E., Schmitz-Abe K., Baris S. Atypical localization of eczema discriminates DOCK8 or stat3 deficiencies from atopic dermatitis. *J Clin Immunol.* 2023 Nov; 43 (8): 1882–1890. doi: 10.1007/s10875-023-01554-z.
9. Tangye S. G., Gray P. E., Pillay B. A., Yap J. Y., Figgett W. A., Reeves J., Kummerfeld S. K., Stoddard J., Uzel G., Jing H., Su H. C., Campbell D. E., Sullivan A., Burnett L., Peake J., Ma C. S. Hyper-IgE syndrome due to an elusive novel intronic homozygous variant in DOCK8. *J Clin Immunol.* 2022 Jan; 42 (1): 119–129. doi: 10.1007/s10875-021-01152-x.
10. Shakerian L., Nourizadeh M., Badalzadeh M., Fazlollahi M. R., Shokouhi Shoormasti R., Saghaei S., Esmaeili B., Alizadeh Z., Borte S., Houshmand M., Hammarström L., Pourpak Z. Investigating the variation of TREC/KREC in combined immunodeficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021 Aug 7; 20 (4): 402–412.
11. Dasouki M., Jabr A., Aldakheel G., Elbadaoui F., Alazami A. M., Al-Saud B., Arnaout R., Aldhekri H., Alotaibi I., Al-Mousa H., Hawwari A. TREC and KREC profiling as a representative of thymus and bone marrow output in patients with various inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol.* 2020 Oct; 202 (1): 60–71. doi: 10.1111/cei.13484.

Поступила / Received 15.09.2024

Принята в печать / Accepted 01.10.2024

Информация об авторах

Серебрякова Елена Николаевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4692-4802. ResearcherID: ABG-8330-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8613-5714. Scopus Author ID: 36020648000

Шилова Татьяна Васильевна — ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9826-9654. eLIBRARY SPIN-код: 2028-9392. Scopus Author ID: 57211799427

Кожевников Артем Сергеевич — ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-5400-3043. ResearcherID: RID72103. eLIBRARY SPIN-код: 9614-1388. Scopus Author ID: 58103491300

Разживин Артем Михайлович — ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0009-0001-4031-2821. ResearcherID: LIF-4379-2024.

About the authors

Elena N. Serebryakova — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4692-4802. ResearcherID: ABG-8330-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8613-5714. Scopus Author ID: 36020648000

Tatiana V. Shilova — South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9826-9654. eLIBRARY SPIN-code: 2028-9392. Scopus Author ID: 57211799427

Artem S. Kozhevnikov — South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-5400-3043. ResearcherID: RID72103. eLIBRARY SPIN-code: 9614-1388. Scopus Author ID: 58103491300

Artem M. Razzhivin — South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0009-0001-4031-2821. ResearcherID: LIF-4379-2024.