

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

Клинический случай X-связанного мозинассоциированного иммунодефицита

© Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Д.Р. Есаулова

ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

С повышением доступности генетического обследования популяция пациентов с диагнозом общей варибельной иммунной недостаточности (ОВИН) распадается на группы в зависимости от моногенных дефектов. Накапливается все больше данных о комбинированных иммунодефицитах у взрослых с поздним дебютом. В данной статье рассмотрен клинический случай X-связанного мозинассоциированного иммунодефицита (X-linked moesin-associated immune deficiency, X-MAID). Это недавно описанный комбинированный иммунодефицит, который проявляется чаще в раннем возрасте выраженной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, колеблющейся моноцитопенией и нейтропенией, слабым иммунным ответом на вакцинные антигены и повышенной восприимчивостью к бактериям и герпесвирусу человека 3-го типа.

X-MAID – X-сцепленный иммунодефицит с рецессивным типом наследования, вызванный генетическими дефектами гена *MOESIN* (membrane-organizing extension spike protein, *MSN*). До недавнего времени были описаны 10 человек с данной мутацией, из них 9 с фенотипом тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН). Пациент, описанный в данной статье, с 12-летнего возраста наблюдался с диагнозом ОВИН в связи со снижением IgG, сопровождающимся инфекционно-гнойными процессами респираторного тракта и диарейным синдромом.

Однако пациент не полностью соответствовал критериям постановки диагноза из-за наличия тяжелой, торпидной к проводимой терапии папилломавирусной инфекции, изолированного снижения IgG, повышенного количества переключенных В-клеток памяти, стойкой лейкопенией и лимфопенией CD4⁺-клеток. По данным клинической картины и результатам иммунологического обследования был заподозрен комбинированный иммунодефицит. По результатам полноэкзомного секвенирования ДНК была обнаружена мутация chrX:g.64951012C>T типа миссенс в 5-м экзоне гена *MSN* (изменение белка ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp). Подтверждено X-MAID.

Из описанных в литературе 10 пациентов с аналогичной мутацией 8 имели проявления тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. Данный клинический случай подтверждает возможность развития более «мягкого клинического фенотипа» с поздним дебютом под маской ОВИН и показывает необходимость молекулярно-генетического обследования взрослой популяции пациентов с нарушением синтеза антител. Верификация диагноза позволяет не только определять прогноз и тактику проводимой терапии, но и осуществлять генетическое консультирование семьи с целью рождения здорового потомства.

Ключевые слова: X-MAID; первичный иммунодефицит; ОВИН; X-сцепленный иммунодефицит; комбинированный иммунодефицит; ген *MOESIN*; ген *MSN*; белок ERM

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Есаулова Д.Р. Клинический случай X-связанного мозинассоциированного иммунодефицита // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 90–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

A clinical case of the X-linked moesin deficiency

© T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova, D.R. Esaulova

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

With the increasing availability of genetic testing, the population of patients diagnosed with CVID breaks down into groups depending on monogenic defects. There is more and more evidence that adults can have combined immunodeficiencies with a late onset.

Для корреспонденции

Есаулова Дарья Ростиславовна
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

For correspondence

Daria R. Esaulova
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Статья поступила 10.10.2020 г.
Received: 10.10.2020.
Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
А.Н. Пампурой

This article discusses a clinical case of X-linked moesin-associated immunodeficiency (X-MAID). This is a recently described immunodeficiency, which mostly manifests itself at an early age with severe lymphopenia and hypogammaglobulinemia, fluctuating monocytopenia and neutropenia, a weak immune response to vaccine antigens, and increased susceptibility to bacteria and type 3 human herpesvirus.

X-MAID, X-linked immunodeficiency with a recessive mode of inheritance, is caused by genetic defects in the *MOESIN* gene (membrane organizing spike elongation protein, *MSN*). Until recently, there were records of 10 people with this mutation, 9 of which have the phenotype of severe combined immunodeficiency (SCID). The patient described in this article has been under observation since the age of 12 and diagnosed with SCID due to an IgG decrease accompanied by infectious-purulent processes of the respiratory tract and diarrheal syndrome.

However, the patient did not entirely fit into the typical clinical picture of CVID due to a severe therapy-torpid papillomavirus infection, the increased number of switched memory B-cells, IgG isolated decrease, persistent severe leukopenia and lymphopenia of CD4+ cells. In accordance with the clinical picture and the results of the immunological examination, combined immunodeficiency was surmised. After a full exome DNA sequencing chrX: g.64951012C> T missense type mutation was found in exon 5 of the *MSN* gene (change in the ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp protein). X-MAID was therefore confirmed.

Of the 9 described patients with a similar mutation, 8 had a clinical picture of severe combined immune deficiency. This clinical case confirms the possibility of a milder clinical phenotype development with a late onset under the guise of CVID and shows the need for molecular genetic examination of the adult population of patients with impaired antibody synthesis. The verification of the diagnosis allows not only to determine the prognosis and tactics of the therapy, but also to carry out genetic family counseling and to offer a possibility of giving birth to healthy offspring.

Keywords: X-MAID; primary immunodeficiency; CVID; X-linked immunodeficiency; combined immunodeficiency; *MOESIN* gene; *MSN* gene; ERM protein

For citation: Latysheva TV, Latysheva EA, Setdikova NK, Esaulova DR. A clinical case of the X-linked moesin deficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):90–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1402>

Введение

X-связанный моэзинассоциированный иммунодефицит (X-linked moesin-associated immune deficiency, X-MAID) – это недавно описанный комбинированный иммунодефицит, который может проявляться в раннем возрасте выраженной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, колеблющейся моноцитопенией и нейтропенией, слабым иммунным ответом на вакцинные антигены и повышенной восприимчивостью к бактериям и герпесвирусу человека 3-го типа (*Varicella Zoster Virus*, VZV) [1]. На сегодняшний момент в мире зарегистрировано 11 случаев данного заболевания.

Этот иммунодефицит вызван генетическими дефектами гена *MOESIN* (membrane-organizing extension spike protein, *MSN*). Ген *MSN* зарегистрирован в международной базе OMIM под номером *309845, расположен на Xq12, имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования [2]. Входит в состав семейства белков эзрин-радиксин-моэзин (ezrin-radixin-moesin, ERM), которые связывают C-концевой домен кортикальных актиновых филаментов с плазматической мембраной [2, 3].

Белки ERM экспрессируются повсеместно, и существуют тканеспецифичные и количественные их вариации; моэсин преобладает в эндотелиальных клетках и клетках системы кроветворения. Также моэсин локализуется в филоподиях и других мембранных выпячиваниях, которые важны для рас-

познавания и передачи сигналов между клетками, а также для движения клеток [3].

Описание клинического случая

Пациент П., 34 года. Из анамнеза известно, что в раннем детском возрасте у него отмечались однократный двусторонний отит, частый жидкий стул, гнойный конъюнктивит, флегмоны обеих бедер. С 4 лет – рецидивирующие катаральные и гнойные двусторонние отиты (3–4 раза в год), бронхиты. В 5 лет – абсцесс носовой перегородки; при подготовке к операции впервые выявлена лейкопения (специфическая терапия не проводилась). В 8 и 9 лет – пневмонии. С 11 лет – бронхиты затяжного течения, рецидивирующие гайморозтмоидиты, фронтиты, стрептодермия. В связи с гайморозтмоидитом проводились частые пункции околоносовых пазух, антибактериальная терапия. Хронические двусторонние отиты осложнились двусторонней нейросенсорной тугоухостью III–IV степени.

В 12 лет в анализе крови повторно выявлена тяжелая лейкопения, агранулоцитоз. Госпитализирован в РДКБ г. Москвы. В повторных анализах крови – лейкопения с агранулоцитозом и лимфопенией; выраженная токсическая зернистость в части нейтрофилов; выраженное снижение IgG при нормальных уровнях IgA и IgM; снижение абсолютных и относительных показателей популяции В-лимфоцитов, снижение абсолютных показателей популяции Т-лимфоцитов.

На основании клинической картины и лабораторных данных выставлен диагноз: первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунная недостаточность (ПИД, ОВИН). Иницированы иммуноглобулинами (ВВИГ), а также лечение Лейкостимом (1 раз в 3 дня). Терапия проводилась регулярно с хорошим клиническим и лабораторным эффектом.

Однако к 2014 г. изменилось течение заболевания. На фоне проводимой терапии серьезных бактериальных инфекций не отмечалось, но наблюдалось тяжелое упорное течение папилломавирусной инфекции (множественные папилломы на лице, конечностях, туловище).

При повторном иммунофенотипическом исследовании в феврале 2014 г. (таблица) у пациента выявлено резкое снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) за счет значительного снижения абсолютного содержания Т-хелперов. Значительно понижено абсолютное количество НК- и В-лимфоцитов, изменен субпопуляционный состав В-клеток: повышено количество переключенных В-клеток памяти и плазмобластов, значительно (в 4 раза) повышено содержание переходных В-клеток. Уровень экспрессии ВАFF-рецептора на 75% ниже, чем у донора. Также подтверждаются лейкопения и

абсолютная лимфопения; повышение процентного содержания поликлональных В-лимфоцитов и В₁-клеток; опухолевая популяция не выявлена.

С 2015 г. по настоящий момент пациент наблюдается в ГНЦ «Институт иммунологии», получает ВВИГ 30 г каждые 4 нед и Лейкомакс 300 мкг через день. Пациент неоднократно обследовался у гематолога, ежегодно проводились трепанобиопсии — данных за гемобластоз и другие гематологические заболевания не было.

По результатам инструментальных обследований, данных за патологическую лимфолифериацию нет: по результатам УЗИ ОБП, спленомегалии, гепатомегалии, патологии лимфатических узлов никаких групп не выявлены, свободная жидкость не определяется; по результатам КТ ОГК, данных за интерстициальные изменения в легких не выявлено, лимфаденопатии внутригрудных лимфоузлов нет.

В связи с атипичным течением ОВИН рекомендовано проведение генетического исследования. В 2018 г. после возникновения вопроса о деторождении было проведено генетическое обследование по панели «Первичный иммунодефицит и наследственные анемии», по результатам которого патогенных мутаций не выявлено.

Таблица. Иммунофенотипирование по программе «ОВИН»

	Показатель	Норма	Результат	Примечание
1	Лимфоциты (на 1 мкл крови)	1200–3000	790	Понижен
2	CD3 ⁺ Т-клетки (% лимфоцитов)	55–80	86,1	Повышен
3	CD3 ⁺ Т-клетки (на 1 мкл крови)	800–2200	680	Понижен
4	CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы (% лимфоцитов)	31–49	27,0	Понижен
5	CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы (на 1 мкл крови)	600–1600	213	Понижен
6	CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-цитотоксические (% лимфоцитов)	12–30	58,5	Повышен
7	CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-цитотоксические (на 1 мкл крови)	190–650	462	Норма
8	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5–3,0	0,46	Понижен
9	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (% лимфоцитов)	<2	2,0	Норма
10	CD3 ⁻ CD16,56 ⁺ НК-клетки (% лимфоцитов)	6–20	5,5	Понижен
11	CD3 ⁻ CD16,56 ⁺ НК-клетки (на 1 мкл крови)	150–600	43	Понижен
12	CD3 ⁺ CD16,56 ⁺ клетки (% лимфоцитов)	<10	12,1	Повышен
13	CD3 ⁺ CD16,56 ⁺ клетки (на 1 мкл крови)	0–300	96	Норма
14	CD19 ⁺ В-клетки (% лимфоцитов)	5–19	2,8	Понижен
15	CD19 ⁺ В-клетки (на 1 мкл крови)	100–500	22	Понижен
16	IgD ⁺ CD27 ⁻ наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82	43,8	Норма
17	IgD ⁺ CD27 ⁺ В-клетки краевой зоны (% В-клеток)	7,5–32,5	20,9	Норма
18	IgM ⁺ CD27 ⁺ В-клетки краевой зоны (% В-клеток)	7,5–32,5	25,0	Норма
19	IgD ⁻ CD27 ⁺ переключенные В-клетки памяти (% В-клеток)	6,5–29	29,5	Повышен
20	IgM ⁺ CD38 ⁺⁺ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4	13,2	Повышен
21	IgM ⁻ CD38 ⁺⁺⁺ плазмобласты (% В-клеток)	0,4–3,6	4,0	Повышен
22	CD21 ^{low} CD38 ⁻ активированные В-клетки (% В-клеток)	0,9–7,6	4,3	Норма
23	ВАFF ⁻ R ⁺ клетки (% В-клеток)	>95	94,4	Понижен
24	ВАFF-R (интенсивность экспрессии на В-кл., усл. ед.)		194	Понижен

В январе 2020 г. проведено полноэкзомное секвенирование ДНК. Обнаружена мутация chrX:g.64951012C>T типа миссенс в 5-м экзоне гена *MSN* (изменение белка ENSP00000353408.5:p.Arg171Trp). Подтверждено X-MAID.

Обсуждение

Общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) включает гетерогенных по клиническим и иммунологическим показателям пациентов, объединенных наличием бактериальных инфекций и гипогаммаглобулинемией. С развитием возможностей молекулярно-генетического обследования из группы пациентов с диагнозом ОВИН удалось вычленить пациентов с моногенными генетическими дефектами, для которых меняется прогноз течения заболевания, риски по развитию осложнений, подходы к терапии.

В связи с этим появилась необходимость скринировать пациентов с ОВИН на моногенные дефекты, особенно в тех случаях, когда клинические проявления более тяжелые и не соответствуют типичному течению. Из-за высокой стоимости обследования процент пациентов с верифицированным генетическим диагнозом, особенно во взрослой популяции больных ПИД, ничтожно мал.

Данному пациенту первоначально был выставлен диагноз ОВИН на основании снижения уровня IgG, сопровождаемого бактериальными инфекциями респираторного тракта, и диарейного синдрома. Однако стойкая лейкопения (требующая постоянной терапии колонистимулирующими факторами), CD4⁺ лимфопения, торпидное течение папилломавирусной инфекции, тяжелое течение бактериальной инфекции, приведшее к развитию нейросенсорной тугоухости, нормальное количество переключенных В-клеток памяти, плазмобластов и переходных В-клеток, изолированное снижение иммуноглобулинов класса G не соответствовали критериям постановки диагноза ОВИН.

Учитывая особенности клинической картины, в дифференциально-диагностический поиск были включены синдром WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome) и другие формы моногенных ПИД.

Подозревалась аутоиммунная природа агранулоцитоза, но антинейтрофильные цитоплазматические антитела не были выявлены. Пациент неоднократно обследовался у гематолога, ежегодно проводились трепанобиопсии. Данных за гемобластоз, другие гематологические заболевания не выявлено.

Пациенту было предложено провести молекулярно-генетическое обследование с помощью таргетной панели по первичным иммунодефицитам, однако причинно-значимых мутаций по результатам обследования не выявлено. Было решено провести полноэкзомное секвенирование, в ходе

которого выявлено редкое генетическое заболевание с X-сцепленным типом наследования X-MAID.

В настоящий момент насчитывает 11 больных с такой мутацией из них 9 имеют фенотип тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН), пятерым из которых проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и только двое — взрослые пациенты с КИН с поздним дебютом.

Основной метод лечения пациентов с X-MAID с фенотипом ТКИН — ТГСК. В настоящий момент этот метод лечения у данного пациента не рассматривается в связи со стабильностью и относительно благоприятным течением. Вопрос о том, почему у двух человек с данной мутацией фенотип заболевания проявляется не так, как при ТКИН, в настоящий момент остается открытым.

В данном случае молекулярно-генетическое исследование не изменило тактики ведения пациента, но позволило провести скрининг родственников и осуществить генетическое консультирование семьи перед планированием беременности.

Таким образом, текущий случай X-MAID расширил клиническую базу статистики по данному заболеванию и подтвердил данные о том, что при одной и той же мутации могут иметь место различные клинические фенотипы: от ТКИН до КИН благоприятного течения, протекающие под маской ОВИН.

Дополнительно

Согласие пациента. Пациенты, добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский аллергологический журнал»

ЛИТЕРАТУРА

1. Delmonte O.M., Biggs C.M., Hayward A., et al. First case of X-linked moesin deficiency identified after newborn screening for SCID // *J Clin Immunol*. 2017. Vol. 37. N 4. P. 336–338. doi: 10.1007/s10875-017-0391-9
2. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Membrane-Organizing Extension Spike Protein. [Дата обращения: 10.08.2020]. Доступ по ссылке: <https://omim.org/entry/309845>
3. Lagresle-Peyrou C., Luce S., Ouchani F., et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (*MSN*) gene // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138. N 6. P. 1681–1689. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.032

REFERENCE

1. Delmonte OM, Biggs CM, Hayward A, et al. First case of X-linked moesin deficiency identified after newborn screening for SCID. *J Clin Immunol*. 2017;37(4):336–338. doi: 10.1007/s10875-017-0391-9
2. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Membrane-Organizing Extension Spike Protein. [Cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://omim.org/entry/309845>
3. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (*MSN*) gene. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1681–1689. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.032

Информация об авторах / Information about the authors

Латышева Татьяна Васильевна, зав. отделением иммунопатологии и интенсивной терапии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Латышева Елена Александровна, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Сетдикова Наиля Харисовна, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Есаулова Дарья Ростиславовна, ординатор отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Tatyana V. Latysheva, Head of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, Professor.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Elena A. Latysheva, Chief researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Nailya Kh. Setdikova, Senior Researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Daria R. Esaulova, Medical resident of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Д.Р. Есаулова. Написание текста – Д.Р. Есаулова. Редактирование – Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

Author contributions

D.R. Esaulova – contributed to data collection, interpreted the results, drafted the manuscript. T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova – edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The publication had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.

Consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript