

Т.В. Сорокман¹, Н.І. Підвисоцька¹, Т.В. Дмитрук²

Клінічний випадок сімейної середземноморської лихоманки як прояву первинного імунодефіциту в дитини

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):90–94

Мета — ознайомити лікарів із діагностичними критеріями сімейної середземноморської лихоманки та описати окремих клінічний випадок.

Матеріали та методи: метод генеалогічного аналізу, загальноклінічне, імунологічне та молекулярно-генетичне обстеження; медична документація.

Результати. Описаний клінічний випадок синдрому сімейної середземноморської лихоманки демонструє клінічні прояви, необхідність міждисциплінарної оцінки, діагностики та безперервного моніторингу даної патології.

Висновки. У діагностиці сімейної середземноморської лихоманки важливим є детальне клінічно-генеалогічне дослідження пацієнта та його сім'ї, оскільки діагноз захворювання є насамперед клінічним. Слід брати до уваги етнічну належність пацієнта, проте сімейна середземноморська лихоманка зустрічається також в етнічних групах, для яких не є характерною. Певним підґрунтям у діагностиці сімейної середземноморської лихоманки може слугувати молекулярно-генетичне типування характерних мутацій гена MEFV, однак дані генетичного дослідження не є абсолютними, оскільки більшість лабораторій можуть визначати тільки найбільш часті, типові мутації. Отже, негативний результат типування не заперечує діагноз сімейної середземноморської лихоманки.

Ключові слова: імунодефіцитні захворювання, сімейна середземноморська лихоманка, діти.

Вступ

Поширеність імунодефіцитних захворювань, проявом яких є атиповий ускладнений перебіг багатьох патологій, сприяє пошуку нових діагностичних програм із метою їх раннього виявлення [4]. Досягнення сучасної медичної генетики та імунології дають змогу в багатьох випадках встановити нозологічну форму спадково зумовленого імунодефіцитного захворювання, удосконалити програму лікування та реабілітації, а також попередити повторне народження в даній сім'ї хворої дитини.

Відносно нещодавно в медичній науковій літературі виник термін «системні автозапальні захворювання», в ініціації яких, на відміну, від аутоімунних захворювань, домінуючу роль відіграють генетично детерміновані реакції імунітету та запалення, а не механізми, пов'язані з антигеніндукованим синтезом антитіл або активацією Т-лімфоцитів [10]. До таких захворювань належить сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ).

Сімейна середземноморська лихоманка (Familial Mediterranean Fever), або періодична хвороба (менш відомі назви: пароксизмальний синдром Джейнуея—Мозенталя, періодичний перитоніт, синдром Реймана, хвороба Сигала—Маму), описана майже одночасно S. Siegal (1945) [9, 14] та H. Reiman (1945) [13], незважаючи на її поширення лише в певних етнічних групах (у зонах Середземноморського басейну: Армения, Турція, Ізраїль, арабські країни), викликає увагу дослідників у зв'язку зі своєрідністю клінічної картини [1, 2, 3]. ССЛ є рідкісним генетично зумовленим спадковим захворюванням з аутосомно-

рецесивним типом успадкування. У світі хворіє близько 100 тис. осіб, а частота носійства мутантних варіантів гену становить від 1:56 до 1:5 [11].

В основі цього імунодефіцитного стану лежить мутація гена MEFV (Mediterranean FeVer), локалізованого на короткому плечі 16 хромосоми. Ген MEFV кодує білок пірін, який експресується в нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах, дендритних клітинах і фібробластах та бере участь у регуляції активзації IL-1 β . Основною ланкою в розвитку ССЛ є гіперпродукція IL-1 β [15]. Описано близько 73 мутацій цього гена [11, 15]. Найбільш часті мутації наведено в таблиці 1.

Дебютує захворювання, як правило, у віці до 20 років. Типові клінічні ознаки ССЛ: періодичні напади лихоманки до 40°C та вище, тривалістю 12–72 год. з інтервалом між нападами в 3–4 тиж., які супроводжуються болем у животі та артралгіями; висипка на гомілкях і стопах; міалгії, асоційовані з фізичними навантаженнями; спленомегалія; плеврит; перикардит. Основним ускладненням захворювання є амілоїдоз нирок.

На сьогодні немає спеціально розроблених діагностичних критеріїв ССЛ для дитячого віку. Протягом тривалого часу використовувалися критерії Тель—Хашомера (табл. 2), але вони адаптовані для популяцій з високою частотою ССЛ [8].

Диференціювати захворювання необхідно з інфекційними хворобами, які супроводжуються лихоманкою, а також ревматичними, онкогематологічними та дерматологічними захворюваннями.

Таблиця 1

Найбільш часті мутації гена MEFV, асоційовані з сімейною середземноморською лихоманкою

Мутація	Локалізація мутації в гені	Нормальний амінокислотний залишок	Мутантний амінокислотний залишок
E148Q	148	Глутамінова (E) кислота	Глутамін (Q)
M680I	680	Метионін (M)	Ізолейцин (I)
M694V	694	Метионін (M)	Валін (V)
M694I	694	Метионін (M)	Ізолейцин (I)
K695R	695	Лізин (K)	Аргінін (R)
V726A	726	Валін (V)	Аланін (A)
A744S	744	Аланін (A)	Серин (S)
R761H	761	Аргінін (R)	Гістидин (H)

Критерії сімейної середземноморської лихоманки за Тель—Хашомером

	Типові атаки:
«Великі» критерії	1. Перитоніт (генералізований) 2. Плеврит (односторонній) або перикардит 3. Моноартрит (кульшового, колінного, гомілковостопного суглобів)
«Малі» критерії	1. Неповна атака із включенням ≥ 1 із нижчеперерахованих локалізацій: живіт, грудна клітка, суглоби 2. Біль у ногах при навантаженні 3. Позитивна відповідь на терапію колхіцином
«Підтримуючі» критерії	1. Наявність випадків захворювання в сімейному анамнезі 2. Належність до певної етнічної групи 3. Вік початку захворювання до 20 років 4. Характеристика атаки: тяжка, спонтанне розрешення атаки 5. Наявність безсимптомних проміжків 6. Підвищення рівня лабораторних маркерів запалення із зростанням показників ≥ 1 з наступних ознак: кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові, ШОЕ, сироватковий амілоїд А та/або фібриноген 7. Епізоди протеїнурії/гематурії 8. Непродуктивна лапаротомія або видалення «білого» (без флегмонозного запалення) апендикса 9. Близькоспоріднений шлюб батьків

Препаратом вибору при лікуванні ССЛ вважається колхіцин, який сприяє зниженню активності захворювання та попереджує розвиток амілоїдозу [7]. У випадку його неефективності/непереносимості можна використовувати інші ліки, у тому числі генно-інженерні біологічні препарати (інгібітори IL-1 β та ін.) [5, 6, 12].

Мета роботи — ознайомити лікарів із діагностичними критеріями ССЛ та описати окремих клінічний випадок.

Матеріал та методи дослідження

Використано метод генеалогічного аналізу, загальноклінічне, імунологічне та молекулярно-генетичне обстеження, медична документація.

Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо власний випадок спостереження за дівчиною з ССЛ. Хвора Г., 2006 р. народження, звернулася на прийом до лікаря-педіатра зі скаргами на періодичні епізоди лихоманки, тривалістю 3–4 дні, які супроводжувалися погіршенням самопочуття. Дитина від I вагітності, I фізіологічних пологів у гестаційному терміні 39 тиж. При народженні маса тіла дитини — 3250 г, довжина — 53 см. Спадковість по материнській та батьківській лініях не обтяжена, молодша сестра здорова. У неонатальному періоді, зі слів матері, дитина росла і розвивалася відповідно до віку. Алергологічний анамнез обтяжений: кропив'янка внаслідок переливання тромбоцитарної маси. В анамнезі: сальмонельозний сепсис (у віці 1,5 міс.); інфекція *Salmonella typhimurium* (у віці 5 міс.); стафілококовий сепсис (у віці 1 рік 6 міс.); у віці 2 років 5 міс. дитина отримала курс хіміотерапії з приводу лангергансоклітинного гістіоцитозу (гістологічний діагноз лангергансоклітинного гістіоцитозу не знайшов підтвердження в подальших дослідженнях); у віці 4 роки 2 міс. — госпіталізація з приводу періодично повторюваних епізодів підвищення температури до фебрильних значень, тривалістю 3–7 днів, з інтервалом у 5–10 днів, гепатоспленомегалії та хронічної анемії. Виконана біопсія печінки: хронічний гепатит циротичного розвитку. Проведені генетичні дослідження не виявили хвороби Гоше та гангліозидозу Gm1. Попередній діагноз: первинний імунodefіцит, зумовлений дефектом інтерлейкіну та гамма-інтерферону. Проведено лікування глюкокортикоїдами з частковим поліпшенням загального стану та збільшенням інтервалу між епізодами лихоманки.

Дитина проконсульгована на кафедрі інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), запідозрено ССЛ та запропоновано пройти обстеження в педіатричній клініці університету Бреші

(Італія), де з метою уточнення діагнозу проведено такі дослідження:

- аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули: мікроцитарна анемія;
- мазок крові на структуру периферичної крові: поодинокі активні лейкоцити, зміни формених елементів крові відсутні;
- аміак: 53 мкмоль/л;
- дослідження функцій нирок і печінки, аналіз крові на кислотно-лужний стан (рН, рСО₂), сироваткові імуноглобуліни, С3/С4, СН50, аналіз субпопуляцій лімфоцитів у нормі, С-реактивний білок — 42,3 мг/л;
- антитіла ANA з титром, ANCA, ASCA, ENA, антитіла до LKM: негативні;
- катехоламіни сечі: не виявлено;
- серологічні дослідження та посіви (висів крові, TORCH-інфекції, вірус гепатиту EBV, Widal-Wright, Weil-Felix, висів сечі, мазок із зіву, дослідження на лейшманіоз) — всі результати негативні, крім серологічного дослідження на EBV (ознаки перенесеного інфікування);
- аналіз калу на приховану кров: не виявлено;
- дослідження на лямблії та фекальні паразити: результати негативні;
- висів калу: *Campylobacter* — позитивний; *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Novovirus* — негативні;
- біопсія кісткового мозку: 80% біоптату — губчаста кісткова тканина із загальною клітинністю 85%; кісткові трабекули нормальної товщини. Гемоетичний матрикс представлений усіма трьома лініями дозріваючих клітин у співвідношенні М/Є: 3–4/1. Мієлоїдна (гранулоцитна) лінія нормальної зрілості та нормально розподілена; виражена еозинofілія. Еритроїдний ряд: зміщення дозрівання в сторону бластних клітин із тенденцією деяких вогнищ кровотворення до блокування в стадії дозрівання, поодинокі мегалобластні елементи або з регулярним нуклеарним профілем. Мегакариоцитарний ряд представлений нормальною кількістю елементів відповідних стадій, більше — середньокаліберних, рідше — дрібнокаліберних елементів. Кількість незрілих клітин із фенотипом CD 34+ не збільшена та становить 1–2% із популяції нуклеарних клітин. Патологічного збільшення клітин ретикулярної строми немає. Значна кількість інтерстиціальних активних макрофагів із фагоцитозом клітинних фрагментів і розсіяними моноцитами CD 68+. Імуногістологічне досліджен-

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- ня із забарвленням на лангерин, CD 1 та S-100 — негативне;
- проліферативна реакція на міогени: в межах вікової норми;
- сироватковий амілоїд А: помірно збільшений;
- ЕКГ: серце та легені в межах вікової норми;
- огляд кардіолога та УЗД серця: в межах вікової норми;
- УЗД органів черевної порожнини: спленомегалія;
- УЗД петель кишечника: в межах вікової норми;
- аудіометрія: в межах вікової норми;
- огляд окуліста з щільною лампою та з дослідженням передньої камери: в межах вікової норми;
- огляд невропатолога та електроенцефалографія: в межах вікової норми;
- молекулярний аналіз гена MVK (екзони 2,7,8,9,10,11 та екзони 3,4,5,6,7): мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена TNFRSF1A: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена NLRP3: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена PRF1: мутації відсутні;
- молекулярний аналіз гена MEFV: мутація c.605>A(+)+605G>A, така мутація визначається як поліморфізм;
- генетичний аналіз на лімфогістіоцитоз (PRF1): в кодуючих екзонах мутації відсутні.

Пацієнтка проконсультована онкогематологом, ендокринологом: рекомендовано продовжити стероїдну терапію (дельтакортен у дозі 2,5 мг). При спробі знизити дозу епізоди лихоманки погіршувалися як за інтенсивністю, так і за частотою, що зумовило відновити дельтакортен у попередній дозі в поєднанні з колхіцином (з поступовим збільшенням дози до 1,5 мг на добу). У зв'язку з продовженням епізодів лихоманки, незважаючи на застосовану терапію, виходячи з припущення діагнозу ССЛ, розпочато прийом препарату анакінра (кінерет).

Таким чином, даний випадок відображає клінічну картину періодично повторюваної лихоманки, що супроводжується погіршенням загального стану, гепатоспленомегалією, болем у животі та підвищенням показників запального процесу і сироваткового амілоїду А.

У діагностиці ССЛ важливим є детальне клінічно-генеалогічне дослідження пацієнта та його сім'ї, оскільки, на думку більшості авторів, діагноз захворювання є насамперед клінічним. Слід брати до уваги етнічну належність пацієнта, проте ССЛ зустрічається також в етнічних групах, для яких не є характерним. Певним підґрунтям у діагностиці ССЛ може слугувати молекулярно-генетичне типування характерних мутацій гена MEFV, однак дані генетичного дослідження не є абсолютними, оскільки більшість лабораторій можуть визначати тільки найбільш часті, типові мутації. Отже, негативний результат типування не заперечує діагноз ССЛ.

Висновки

Сімейна середземноморська лихоманка є рідкісним генетично зумовленим спадковим захворюванням з ауто-сомно-рецесивним типом успадкування та характеризується певним клінічним поліморфізмом і генетичною гетерогенністю.

Діти з епізодами лихоманки нез'ясованої етіології, як група ризику щодо сімейної середземноморської лихоманки, потребують детального імунологічного та молекулярно-генетичного обстеження з метою ранньої діагностики та адекватного лікування.

Перспективи подальших досліджень

Необхідне подальше удосконалення діагностичних програм, спрямованих на виявлення рідкісних форм мутацій гена даного захворювання та вирішення питання його пренатальної діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.М. Периодическая болезнь (Этиопатогенетические и клинические аспекты) / В.М. Арутюнян, Г.С. Акопян. — Москва : МИА, 2000. — 304 с.
2. Арутюнян В.М. Современные направления в изучении патогенеза периодической болезни / В.М. Арутюнян, Г.С. Акопян // Клиническая медицина. — 1997. — № 12. — С. 14—17.
3. Виноградова О.М. Периодическая болезнь / О.М. Виноградова. — Москва : Медицина, 1973. — 200 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. — Одесса: Астро Принт, 1999. — 603 с.
5. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever / J. Frenkel, L. Kuijk, W. Hofhuis [et al.] // 14th European Paediatric Rheumatology Congress. — Istanbul/Turkey, 5—9 Sept. 2007. — P. 252.
6. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever / S. Yuksel, F. Yalcinskaya, B. Acar [et al.] // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 1307—1308.
7. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever / T. Kalinich, D. Haffer, T. Niehues [et al.] // Pediatr. — 2007. — Vol. 119. — P. 474—483.
8. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / A. Livneh, P. Langevitz, D. Zemer [et al.] // Arthr. Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1879—1885.
9. Drenth G. Hereditary Periodic fever / G. Drenth, G. van der Meer // New Engl. J. med. — 2001. — Vol. 45. — P. 1748—1757.
10. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes / P. Fietta // Acta Biol. Aten. Parmen. — 2004. — Vol. 75. — P. 92—99.
11. Lidar M. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements / M. Lidar, A. Livneh // Netherl. J. Med. — 2007. — Vol. 65. — P. 318—324.
12. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease / S. Ozen // Eur. J. Pediatr. — 2003. — Vol. 162. — P. 449—454.
13. Reimann H.A. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia / H.A. Reimann // JAMA. — 1948. — Vol. 136. — P. 239—244.
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis / S. Siegal // Ann. Int. Med. — 1945. — Vol. 23, № 1. — P. 1—21.
15. Simon A. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes / A. Simon, J. van der Meer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2007. — Vol. 292. — P. 86—98.

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки как проявления первичного иммунодефицита у ребенка

Т.В. Сорокман¹, Н.И. Пидвысоцкая¹, Т.В. Дмитрук²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Обласная детская клиническая больница, г. Черновцы, Украина

Цель — ознакомить врачей с диагностическими критериями средиземноморской лихорадки и описать отдельный клинический случай.

Материалы и методы: метод генеалогического анализа, общеклиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование; медицинская документация.

Результаты. Описанный клинический случай синдрома семейной средиземноморской лихорадки демонстрирует клинические проявления, необходимость междисциплинарной оценки, диагностики и непрерывного мониторинга данной патологии.

Выводы. В диагностике семейной средиземноморской лихорадки важным является детальное клинико-генеалогическое исследование пациента и его семьи, поскольку диагноз заболевания является, прежде всего, клиническим. Необходимо принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но семейная средиземноморская лихорадка встречается также в этнических группах, для которых не является характерной. Некоторой базой в диагностике этого заболевания может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV, однако данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинство лабораторий могут определять только наиболее частые, типичные мутации. Таким образом, негативный результат типирования не исключает диагноз семейной средиземноморской лихорадки.

Ключевые слова: иммунодефицитные заболевания, семейная средиземноморская лихорадка, дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):90–94

A clinical case of familial Mediterranean fever as a manifestation of the primary immunodeficiency in child

T.V. Sorokman¹, N.I. Pidvysotskaya¹, T.V. Dmitruk²

¹Bukovynskyi State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Children's Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Object- to acquainted physicians with diagnostic criteria of the Mediterranean fever and describe individual clinical case.

Materials and methods: the method of genealogical analysis, general clinical, immunological and molecular and genetic examination; medical records.

Results. The described clinical case of the familial Mediterranean fever syndrome demonstrates the clinical manifestations, the need for a multidisciplinary evaluation, diagnosis and continuous monitoring of the disease.

Conclusions. In the diagnosis of familial Mediterranean fever is important to detailed clinical and genealogical study of the patient and his family, because disease diagnosis is primarily clinical. It is necessary to take into account the ethnicity of the patient, while the familial Mediterranean fever is also found in ethnic groups, for which is not typical. Certain base in the diagnosis of this disease may serve molecular and genetic typing of specific MEFV gene mutations, but these genetic studies are not absolute, because the great number of laboratories can determine only the most common and typical mutations. So, the negative result of typing does not exclude the familial Mediterranean fever diagnosis.

Key words: immunodeficiency diseases, familial Mediterranean fever, children

Сведения об авторах:

Сорокман Тамила Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; пл. Театральная, 2, г. Черновцы; служ. тел. +38 (0622) 54-26-82; e-mail: T.Sorokman@gmail.com.

Подвысоцкая Наталья Ивановна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии и медицинской генетики Буковинского государственного медицинского университета; пл. Театральная, 2, г. Черновцы; служ. тел. +38 (0622) 54-26-82; e-mail: vrach.nata2607@gmail.com.

Дмитрук Татьяна Васильевна — врач иммунолог-аллерголог Областной детской клинической больницы (г. Черновцы); e-mail: dmalex2610@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014 г.

НОВОСТИ

В Испании заболевания сердца лечат стволовыми клетками

Семь пациентов уже прооперированы, и результаты очень хорошие, несмотря на то, что их сердечной ткани был нанесен серьезный ущерб. Это первый раз, когда аллогенные клетки — стволовые, которые взяты от другого человека, были использованы для лечения повреждений сердца, вызванных сердечным приступом.

Сердечный приступ происходит, когда орган лишается кислорода, например, когда тромб блокирует приток крови к сердцу. В процессе лечения сердца, омертвевшие мышцы заменяются рубцовой тканью, а способность перекачивать кровь по всему телу снижается, поскольку сердечная мышца не билась.

В то время как пациенты с легкой сердечной недостаточностью могут жить относительно нормальной жизнью с помощью препаратов, то те, у кого более тяжелые формы сердечной недостаточности, могут страдать длительными болями, и не справляться с самыми простыми повседневными задачами, такими покупки или принятие душа.

Врачи во всем мире ищут способы «регенерации» сердца, чтобы заменить рубцовую ткань при биении мышцы. Стволовые клетки занимают видное место в подобных планах, хотя до сих пор не участвуют собственные стволовые клетки пациента.

Обработка собственных стволовых клеток пациента, которые будут использоваться в терапии, занимает 4–8 недель, в то время как донорские клетки могут быть обработаны, сохранены и доступны для немедленного использования.

Кроме того, этот метод позволяет выбирать доноров, клетки которых показывают наибольший потенциал для лечения тканей сердца, а это очень важное преимущество. Перед обработкой аллогенные клетки исчерпывающе изучены, и только те из них, которые действовали наилучшим образом, отбираются.

Клетки вводили в сердце через коронарную артерию.

Источник: <http://med-expert.com.ua>