

Первичный иммунодефицит у пациента с синдромом Кабуки

И.С. Долгополов¹, Л.Ю. Гривцова², О.К. Устинова³, М.Ю. Рыков¹¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;³ГБУЗ ТО «Детская городская клиническая больница №1», Тверь, Россия

Primary immunodeficiency in a patient with Kabuki syndrome

I.S. Dolgoplov¹, L.Yu. Grivtsova², O.K. Ustinova³, M.Yu. Rykov¹¹Tver State Medical University, Tver, Russia;²A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;³Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russian Federation

Синдром Кабуки — хорошо известное заболевание, характеризующееся постнатальной недостаточностью роста, дисморфическими чертами лица, аномалиями скелета и умственной отсталостью, связанное с одним из патогенных вариантов мутации в генах *KMT2D* или *KDM6A*. Не менее чем у 50% лиц с синдромом Кабуки имеются склонность к рецидивирующим инфекциям и аномалии иммунитета, прежде всего гипогаммаглобулинемия. В статье описано клиническое течение резистентного инфекционного синдрома у ребенка 18 мес без характерных для синдрома Кабуки дисморфических и дерматоглифических проявлений. Длительное течение резистентной бактериальной инфекции и энтероколита, микроцефалия, аутистические черты поведения, неврологические нарушения по типу гиперкинезов, характерная для гранулематозной лимфоцитарной интерстициальной болезни легких (GLILD) картина на компьютерной томограмме, подтвержденная биопсией легкого, заставили предположить иммунодефицит в рамках наследственного генетически обусловленного синдрома. У пациента не выявлена гипогаммаглобулинемия, характерная для синдрома Кабуки. Наличие удовлетворительного ответа на ранее проведенную вакцинацию и поликлональный состав В-лимфоцитов свидетельствовали об отсутствии нарушений в гуморальном звене иммунитета. При иммунофенотипировании выявлено отсутствие популяции Т-регуляторных клеток (CD4+CD25++CD127–) и эффекторных NK-клеток (CD16+CD56+CD3–) в периферической крови. Значимо снижены уровни Т-лимфоцитов CD4+CD3+ и отсутствует экспрессия молекулы адгезии интегрин-бета (CD18) на клетках гранулоцитарного ряда. Заключение. У детей в возрасте до 2 лет синдром Кабуки может представлять трудности для клинической диагностики в связи с отсутствием у них классически сформированных фенотипических признаков. Наличие у ребенка ментальных нарушений, аномалий развития внутренних органов и нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунной системы требует использования молекулярно-генетических методов, включая исследование на мутации в генах *KMT2D* и *KDM6A*.

Ключевые слова: дети, синдром Кабуки, мутация гена *KMT2D*, клеточный иммунодефицит, гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких.

Для цитирования: Долгополов И.С., Гривцова Л.Ю., Устинова О.К., Рыков М.Ю. Первичный иммунодефицит у пациента с синдромом Кабуки. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 104–112. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–104–112

Kabuki syndrome is a well-known disease characterized by postnatal growth failure, dysmorphic facial features, skeletal abnormalities, and mental retardation associated with one of the pathogenic mutations in the *KMT2D* or *KDM6A* genes. At least 50% of individuals with Kabuki syndrome tend to develop recurrent infections and immune abnormalities, primarily hypogammaglobulinemia. The article describes the clinical course of resistant infectious syndrome in an 18-month-old child without typical dysmorphic and dermatoglyphic manifestations characteristic of Kabuki syndrome. A long history of resistant bacterial infection, enterocolitis, microcephaly, autistic-like behavior, hyperkinetic disorder, CT scan patterns of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD), suggested the immunodeficiency as part of a hereditary genetically determined syndrome. At the same time, the patient did not experience hypogammaglobulinemia characteristic of Kabuki syndrome. The upper normal response to previously received vaccination and a polyclonal repertoire of B-lymphocytes indicated the absence of disturbances in the humoral immunity. Immunophenotyping revealed the absence of T-regulatory cells (CD4+CD25++CD127–) as well as effector NK cells (CD16+CD56+CD3–) in the peripheral blood. The significant reduction of CD4+CD3+ T-lymphocytes and CD4+/CD8+ index was observed. In addition, no expression of integrin-beta (CD18) on neutrophils revealed.

Conclusion. In children under the age of 2, Kabuki syndrome may present difficulties for clinical diagnosis due to the absence of distinctive phenotypic signs. Patients with mental disorders, congenital malformations, recurrent infections suspected of immunodeficiency should be carried out using molecular genetic exploration, including testing for mutations in the *KMT2D* and *KDM6A*.

Key words: children, Kabuki syndrome, *KMT2D* mutation, cellular immunodeficiency, granulomatous lymphocytic interstitial lung disease.

For citation: Dolgoplov I.S., Grivtsova L.Yu., Ustinova O.K., Rykov M.Yu. Primary immunodeficiency in a patient with Kabuki syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(6): 104–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–104–112

Синдром Кабуки (OMIM 147920 и 300867) — редкое генетическое заболевание, распространенность которого варьирует от 1/32 000 человек в азиатской популяции до 1/86 000 в европейской популяции [1–3]. Это генетически гетерогенное заболевание. При аутосомно-доминантном типе наследования

патогенные варианты в гене *KMT2D* (OMIM 602113) приводят к развитию синдрома Кабуки 1-го типа (OMIM 147920). Ген *KMT2D*, ранее известный как *MLL2*, расположен на хромосоме 12 и кодирует лизинспецифическую метилтрансферазу [2]. Патогенные варианты (в гемизиготном и гомозиготном

состоянии) в гене *KDM6A* (ранее известном как *UTX*, OMIM 300128) ответственны за синдром Кабуки 2-го типа, имеющий X-сцепленный доминантный тип наследования (OMIM 300867) [4]. Ген *KDM6A* расположен на X-хромосоме и кодирует гистондеацетилазу, взаимодействующую с геном *KMT2D*. Белок, кодируемый геном *KMT2D*, взаимодействует с комплексом Set1 (COMPASS), который участвует в ремоделировании хроматина путем модификации эпигенетических меток на гистонах [5]. Мутации в гене *KMT2D* ответственны за 56–80% всех описанных случаев синдрома Кабуки [3, 6]. В 5% случаев обнаруживаются аномалии в гене *KDM6A* [7]. Большинство случаев спорадические, но сообщалось о семьях с несколькими поколениями пораженных лиц [8].

Клиническая диагностика синдрома Кабуки основывается на наличии типичных черт лица, вызывающих ассоциацию с гримом актеров японского театра Кабуки, легкой или умеренной не прогрессирующей умственной отсталости, аномалий скелета. Дополнительные признаки включают низкий рост и врожденные пороки развития (включая сердце, мочеполовую и желудочно-кишечную системы) [9]. Кроме того, сообщалось о редких случаях структурных аномалий головного мозга в сочетании с эпилепсией или гиперкинезами у пациентов с синдромом Кабуки [10, 11].

Рецидивирующие бактериальные инфекции, в основном средний отит, пневмония, связанные с гипогаммаглобулинемией, а также недостаточная продукция антител в ответ на вакцинацию были зарегистрированы у отдельных пациентов или в небольших группах [12, 13]. Результаты опубликованного в 2020 г. анкетирования и обследования 177 пациентов с патогенными вариантами генов *KMT2D* или *KDM6A* подтвердили распространенность иммунопатологических вариантов течения синдрома Кабуки [14]. Однако лишь единичные наблюдения подчеркивали потенциальную тяжесть осложнений, возникающих на фоне иммунодефицита при этом заболевании, таких как гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких (GLILD) [14, 15].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9777–1220
Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., проректор по научной работе и инновационной деятельности, зав. кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–8398–7001
e-mail: wordex2006@rambler.ru
170100 Тверь, ул. Советская, д. 4
Гривцова Людмила Юрьевна — д.б.н., к.м.н., зав. отделением клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, ORCID: 0000–0001–9103–9688
249031 Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
Устинова Ольга Константиновна — к.м.н., гл. врач Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000–0002–5160–8409
170100 Тверь, ул. Рыбачья, д. 7

Клиническое наблюдение. Пациент (мальчик) госпитализирован в Детскую городскую клиническую больницу №1 в возрасте 18 мес. Родился от третьей беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине, вторых срочных физиологических родов. К груди приложен в родильном зале. Выписан на 3-й день. Масса при рождении 3290 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. В возрасте 3 мес перенес острую вирусную инфекцию и отит. До 7 мес наблюдался рецидивирующий на фоне терапии гастроэзофагеальный рефлюкс. В 11 мес масса тела ребенка составила 9600 г, рост 75 см (50–75-й центиль); окружность головы 43 см (<5-го центиля). Прорезывание зубов с 8 мес. Самостоятельно ходит с 14-месячного возраста. Вакцинирован БЦЖ и против гепатита В в роддоме с последующим повторным введением вакцины через 1 мес. Родители состоят в неродственном браке, здоровы. Родная и сводная сестры здоровы.

Заболел в возрасте 14 мес, когда появились симптомы гнойного конъюнктивита, фарингита и ринита. Получал местное лечение без эффекта; присоединился малопродуктивный кашель, сопровождающийся рвотой. В возрасте 16 мес появились шаткость походки, нарастающая мышечная слабость, сонливость, снижение двигательной активности, отмечались периодические навязчивые движения кистями рук. В этот период отмечены поведенческие изменения аутистического спектра, ребенок стал замкнутым, снизилась когнитивная активность. Получал терапию амбулаторно амоксицином, азитромицином, муколитиками без эффекта. Сохранялись явления гнойного конъюнктивита, ринита, кашель. Присоединился энтероколит. С начала заболевания масса тела снизилась на 2,2 кг.

В возрасте 18 мес впервые отмечено повышение температуры тела до 38 °С. На рентгенограмме грудной клетки выявлены двусторонние инфильтративные изменения в нижних долях легких.

Госпитализирован в стационар с диагнозом: двусторонняя пневмония, гнойный левосторонний отит, конъюнктивит, увеит, энтероколит. При компьютерной томографии грудной клетки выявлены значительное обогачение и деформация легочного рисунка за счет как сосудистого, так и интерстициального компонентов, снижение пневматизации легочной ткани с множественными перилимфатическими очагами и перибронхиальными муфтами. В нижних долях обоих легких определялись сливающиеся облаковидные очаги, $S>D$. На фоне уплотненной легочной ткани парамедиастинально с обеих сторон определялись расширенные просветы бронхов — тракционные бронхоэктазы. Внутригрудная лимфаденопатия (размеры лимфатических узлов ретрокаваальной группы до 8,5 мм; рис. 1).

Объективно: рост 78,5 см (25–50-й центиль), масса тела 7600 г (<5-го центиля). Микроцефалия, окружность головы 44 см (<5 центиля). Гипотрофия, черты лица заострены, видимых пороков развития, ангиом, невусов не выявлено. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отмечается слизисто-гнойное отделяемое из обоих носовых ходов, левого уха, по задней стенке глотки. Частота дыханий составляла 24–28 в 1 мин, частота сердечных

сокращений 100–115 в 1 мин. Лихорадка до 38,7 °С. Из стигм дизэмбриогенеза выявлены гипертрихоз, антимоногоидный разрез глаз со слегка удлиненными глазными щелями, низкая линия роста волос, короткая шея с крыловидными складками, диспластические низкорасположенные ушные раковины нормального размера, брахидактилия (рис. 2).

В общем анализе крови лейкоцитоз $19,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (лимфоциты 70%, нейтрофилы сегментоядерные 18%,

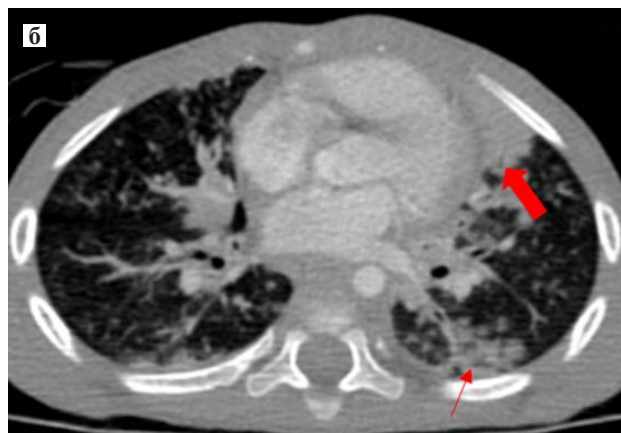
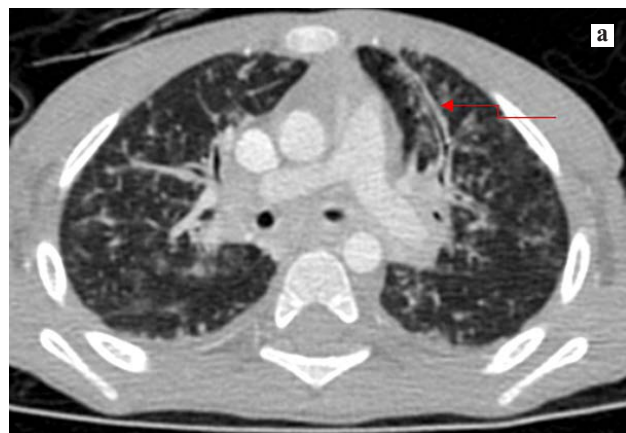


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии грудной клетки.

а — перибронхиальные муфты (фигурная стрелка); б — облаковидные очаги в нижней доле левого легкого (тонкая стрелка), консолидация (фиброз) легочной ткани в парамедиастинальных отделах (толстая стрелка).

Fig. 1. Results of computed tomography of the chest.

а — peribronchial clutches (curly arrow); б — cloud-like foci in the lower lobe of the left lung (thin arrow), consolidation (fibrosis) of the lung tissue in the paramediastinal sections (thick arrow).



Рис. 2. Стигмы дизэмбриогенеза. (Разрешение родителей получено)

а — антимоногоидный разрез глаз со слегка удлиненными глазными щелями, низкая линия роста волос, густые, равномерные брови; б — брахидактилия, без характерной дерматоглифики,

Fig. 2. Stigmas of dysembryogenesis.

а — anti-mongoloid eye section with slightly elongated palpebral fissures, low hairline, thick, uniform eyebrows; б — brachydactyly, without characteristic dermatoglyphics.

палочкоядерные 6%), анемия — гемоглобин 73 г/л, тромбоцитоз $456 \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови гипоальбуминемия (до 22 г/л) и повышение уровня аспартат- и аланинаминотрансфераз (до 247 и 178 ед/л соответственно). Общий билирубин 4–8 мкмоль/л. С-реактивный белок 24 мг/л. Уровень IgM к *Mycoplasma pneumoniae* положительный, IgG — отрицательный. Уровень иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке составлял 2,34, 1,7 и 18 г/л соответственно.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены множественные мелкие эрозии на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; морфологическое исследование выявило микрофокусы крипабсцессов на фоне полиморфноклеточной инфильтрации, фокусы изъязвлений, покрытые фибрином и инфильтрированные лейкоцитами. При эхокардиографии выявлен дефект в средней части межпредсердной перегородки, размером 3,6 мм, со сбросом крови слева направо 2–2,4 мл/систола, умеренный выпот в полость перикарда. На электрокардиограмме нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. При магнитно-резонансной томографии головного мозга определяется картина нерезко выраженного расширения наружных субарахноидальных и внутренних ликворных пространств; данных, подтверждающих наличие изменений очагового характера в веществе мозга, не выявлено; признаки полисинусита, двухстороннего мастоидита.

Осмотрен неврологом, определялись спонтанно возникающие навязчивые движения (тремор) кистей рук, признаки аутизма. Ребенок консультирован генетиком; проведено исследование кариотипа (46, XY — нормальный мужской кариотип), исключены отдельные формы нарушения обмена веществ методом tandemной масс-спектрометрии.

Пациент получал комбинированную терапию двумя антибиотиками широкого спектра с умеренным эффектом. Отмечены стабилизация температуры тела на уровне 37,4–37,6 °С, прекращение гноетечения из левого уха и глаз. При этом сохранялись интоксикация, продолжала снижаться масса тела, сохранялись явления энтероколита, неврологические нарушения и изменения в легких на повторной компьютерной томограмме через 3 нед от поступления.

Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии в связи с ухудшением состояния, нарастанием инфекционно-воспалительного синдрома и явлений энтероколита. Отмечались эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса с поперхиванием, снижением насыщения (сатурации) крови кислородом и тахикардией; обострение инфекционного процесса с явлениями тяжелого энтероколита. Масса тела составила 6400 г (<5-го центиля). Ребенок переведен на частичное парентеральное питание.

В общем анализе крови сохранялись анемия I степени, лейкоцитоз $(16,5–26,4) \cdot 10^9$ /л с преоблада-

нием нейтрофилов, включая юные формы (до 30%). Содержание ретикулоцитов колебалось от 3 до 5%. Содержание прокальцитонина не повышался, оставаясь <0,5 нг/мл в повторных анализах. Концентрация С-реактивного белка находилась в пределах 3–9 мг/л. Уровень печеночных трансаминаз был в 1,5–2,5 раза выше нормы с тенденцией к нормализации; гипоальбуминемия составляла 19 г/л. Проведена пункция костного мозга, которая выявила сохранность всех ростков кроветворения с задержкой созревания клеток гранулоцитарного ростка. Индекс созревания нейтрофилов 1,5. Антитела к вирусу иммунодефицита человека, гепатиту С, герпесу 1, 2 и 6-го типов, IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* отрицательные. Выявлены IgG к токсоплазме и вирусу Эпштейна–Барр. Антитела к тиреопероксидазе 15,4 МЕ/мл. Свободный Т3 — 4,7 пмоль/л, свободный Т4 — 13,21 пмоль/л, тиреотропный гормон — 3,94 мк/мл. Проба Кумбса отрицательная. Токсин *Clostridium difficile* не обнаружен. Уровень кальпротектина в кале 1645 мкг/г (норма <50 мкг/г).

Исключены муковисцидоз, туберкулез, лейкоз, острые диффузные заболевания суставов и соединительной ткани. При контрольных эхокардиографических исследованиях отмечено уменьшение явлений экссудативного перикардита. При компьютерной томографии через 2 мес от поступления в стационар в обоих легких сохранялись многочисленные центробулярные и периферические узелки до 2 мм, перибронхиальные муфты и бронхоэктазы. Отмечена положительная динамика в виде регресса очагов в нижних долях легких. Просветы бронхиол расширены. В S3 с двух сторон и S6 справа изменения по типу пневмофиброза. Рентгенологическая картина может соответствовать гранулематозному заболеванию легких. При колоноскопии макроскопически видимой патологии не выявлено, морфологически обнаружены признаки хронического неклассифицируемого колита с очаговой гиперплазией слизистой оболочки кишки и умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. При бронхоскопии изменений слизистой оболочки бронхов не выявлено.

Дважды с интервалом 2 нед проводились трансфузии эритроцитарной массы в связи с тяжелым состоянием ребенка при уровнях гемоглобина 78 и 74 г/л соответственно. Бактериологическое исследование (посев) крови выявил рост *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^8 КОЕ/мл, устойчивой к амоксицилину/клавуланату. На фоне гастроэзофагеального рефлюкса появились сухой кашель, одышка, десатурация до 88%, тахикардия до 168 в 1 мин, снижение артериального давления до 78/36 мм рт.ст. Температура тела 38,4 °С. Ребенок в течение 36 ч находился на искусственной вентиляции легких с 40% O_2 и РЕЕР 28, после чего был успешно переведен на самостоятельное дыхание. На фоне внутривенной терапии метронидазолом и ванкомицином внутри

отмечены купирование явлений тяжелого энтероколита, стабилизация состояния, набор массы тела (+1700 г от момента госпитализации). Уровень лейкоцитов $(13-17) \cdot 10^9/\text{л}$ с преобладанием нейтрофилов, анемия I степени, тромбоциты в пределах нормы. Выявлены антитела к *Aspergillus spp.* В биохимических показателях сохраняются уровни аспартат- и аланинаминотрансферазы, в 6–11 раз превышающие норму. Содержание билирубина, мочевины, креатинина, альбумина в норме.

Иммунологический и генетический фенотипы. Общие иммуноглобулины при повторном определении через 2,5 мес от момента поступления в стационар остаются повышены в сыворотке: IgA, M и G 2,0, 1,2 и 16,8 г/л соответственно. Уровень IgE в норме. Отмечается высокий уровень антител к HBs антигену >150 мМЕ/мл. HBе-антиген не обнаружен. Антитела к SARS-CoV-2 от 11.10.2021 г.: IgM — не выявлено, IgG — выявлены в позитивном титре 19,0 ед/мл.

Иммунофенотипирование выявило отсутствие среди лимфоцитов периферической крови популяции Т-регуляторных клеток (CD4+CD25++CD127–) и эффекторных NK-клеток (CD16+CD56+CD3–). Уровни В-клеток незначительно повышены, однако большинство В-клеток поликлональны. Снижены уровни Т-лимфоцитов CD4+CD3+ и индекс CD4+/CD8+. Кроме того, на клетках гранулоцитарного ряда отсутствует экспрессия интегрин-

бета (CD18) — молекулы, необходимой для трансмиграции и адгезии нейтрофилов (см. таблицу).

При исследовании цитокинов в сыворотке обнаружено повышение уровней интерлейкина-10 (IL-10) 135 пг/мл (норма 0–31 пг/мл), интерлейкина-4 (IL-4) 16 пг/мл (норма 0–4 пг/мл), интерферона-гамма (INF γ) 40 пг/мл (норма 0–15 пг/мл) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) 107 пг/мл (норма 0–6 пг/мл).

Пациенту выполнено полноэкзомное секвенирование ДНК, которое выявило патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 24 из 55 гена *KMT2D*, приводящий к делеции одной аминокислоты без сдвига рамки считывания (p.Tyr4607del). Проведена биопсия ткани левого легкого; при морфологическом исследовании биоптата отмечены выраженная инфильтрация мелкими лейкоцитами, признаки бронхоолита, выявлены бронхи терминального порядка с перибронхиальным фиброзом. Клеточный состав представлен В-лимфоцитами CD20+, хорошо различим нодулярный паттерн, клетки расположены перибронхиально. Большое количество Т-лимфоцитов CD3+CD4+, многоядерные клетки позитивны по CD68+. Не выявлены ДНК аденовируса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и экспрессия ВЭБ-кодированных малых РНК (EBER). Признаки грибкового поражения не обнаружены.

Пациенту был выставлен диагноз основной: синдром Кабуки (Q87.0), первичный иммунодефицит

Таблица. Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов в периферической крови пациента

Table. Results of immunophenotyping of the patient's peripheral blood lymphocytes

Показатель	Результат, %	Норма, %
В-клетки:		
CD19	26,6	6–23
CD20	26,1	6–23
Ig κ /Ig λ	Поликлональные	Поликлональные
Т-клетки:		
CD3	61,9	66–75
Т-хелперы CD4+CD3+	27,8	33–50
Т-цитотоксические CD8+CD3+	31,6	16–39
TCR $\alpha\beta$	94,2	10–70,5
TCR $\gamma\delta$	6,0	2,8–4,6
CD4+CD25++CD127–	0,1	1,6–5,8
CD3+CD16+CD56+	0,04	<10
NK-КЛЕТКИ:		
CD56+CD16+CD3–	0,1	8–19
CD56+CD16–CD3–	6,2	0,5–6
CD56+CD94+	2,7	92–98
Дополнительно (на нейтрофилах):		
CD16	Положительно	Положительно
CD13	Большинство слабо+	Положительно
CD18	Отрицательно	Положительно

по дисрегуляторному типу (D84.9). Осложнения: гранулематозное лимфоцитарное интерстициальное заболевание легких, ДН 0 ст. Анемия воспалительного генеза, средней степени тяжести. Хронический панси- нусит, гнойный ринит. Панувеит обоих глаз (разреше- ние). Перенесенный тяжелый псевдомембранозный колит, острый геморрагический (эрозивный) гастрит, острый экссудативный перикардит без тампонады с незначительными изменениями сердечной мышцы. Хроническая сердечная недостаточность, функци- ональный класс 2. Перенесенный острый гнойный средний левосторонний отит. Гепатит смешанной этиологии (аутоиммунный, токсический). Нарушение психо-речевого развития. Расстройство присоеди- нительных реакций (госпитализм). Белково-энергетиче- ская недостаточность 2-й степени.

Обсуждение

Синдром Кабуки представляет собой клиниче- ски распознаваемый синдром, связанный с одним из патогенных вариантов в генах *KMT2D* или *KDM6A*. В 2019 г. опубликованы международные diagnosti- ческие критерии, которые предполагают, что окон- чательный диагноз может быть поставлен у чело- века любого возраста с инфантильной гипотонией, задержкой развития и/или умственной отсталостью в анамнезе и одним или обоими из следующих основ- ных критериев: 1) наличие патогенного или вероятно патогенного варианта в генах *KMT2D* или *KDM6A*; 2) типичные дисморфические черты, выявленные в течение жизни пациента. Типичные дисморфи- ческие признаки включают длинные глазные щели с выворотом латеральной трети нижнего века и два или более из следующих признаков: 1) дугообразные и широкие брови с выемкой или редкостью лате- ральной трети; 2) короткая колумелла (мягкотка- ная перемычка между ноздрями, состоящая из кожи и медиальных ножек хрящей крыльев) с вдавлен- ным кончиком носа; 3) большие, деформирован- ные, выпуклые или чашевидные уши; 4) выпуклые (фетальные) подушечки пальцев [16]. У 44–86% лиц с синдромом Кабуки обнаруживаются рецидивирую- щие инфекции и аномалии иммунитета, прежде всего гипогаммаглобулинемия [14, 17, 18].

Задержка физического развития. На фоне выра- женной гипотрофии и тяжелого состояния паци- ента первоначально не были отмечены типичные морфологические признаки данного заболевания, кроме слегка удлинённых глазных щелей, диспласти- ческих ушных раковин и микроцефалии. До 1 года психомоторное развитие ребенка, его ростовесовые показатели были в норме.

В литературе практически отсутствуют описа- ния синдрома Кабуки у детей раннего возраста, а имеющиеся базируются на наличии характер- ных для этого синдрома фациальных измене- ний и положительном результате генетического

исследования [9]. Ранние наблюдения физических характеристик при синдроме Кабуки, проведенные N. Niikawa и соавт. [19], выявили, что масса и длина тела при рождении были нормальными с последу- ющей задержкой роста в постнатальном периоде. Задержка роста, увеличение массы тела и проблемы с питанием наблюдаются у 2/3 больных с синдро- мом Кабуки и формируются на 2–4-м годах жизни. Постнатальная задержка роста отмечена у 50–70% пациентов, описанных в последующих исследова- ниях, независимо от этнической принадлежности, тогда как случаи пренатальной задержки были еди- ничными и наблюдались в меньшинстве анализи- руемых случаев [17, 19]. В обзоре, объединившем данные по 300 пациентам, их росто-весовые пока- затели при рождении и до возраста 1 года нахо- дились в пределах нормы, однако с первого года жизни значительная задержка роста отмечалась у 75% пациентов [20].

Механизм формирования гипотрофии и гипоста- туры у пациентов с синдромом Кабуки неоднозначен. У единичных пациентов выявляется дефицит сома- тротропного гормона, однако в большинстве случаев влияние оказывает комплекс факторов, включающий генетические факторы, нейропсихический дефицит, рецидивирующие инфекции, гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром мальабсорбции на фоне имму- нодефицита [1, 20]. Причиной отсутствия типичной клинической картины у пациента из представлен- ного клинического случая может быть особенность проявления синдрома Кабуки при данной впер- вые выявленной точечной мутации в гене *KMT2D*. В эту концепцию укладывается нормальное физи- ческое и психоневрологическое развитие ребенка до 12–14 мес, отсутствие гипогаммаглобулинемии при выраженном дефиците Treg и NK-клеток и дли- тельное сохранение хорошего ответа на вакцинацию против гепатита В.

Рецидивирующие инфекции и интерстициаль- ное поражение легких. У пациентов с синдромом Кабуки часто имеется повышенная восприимчивость к инфекциям верхних и нижних дыхательных путей, связанная как с аномалиями развития, так и пре- жде всего с врожденным иммунодефицитом. Одной из ключевых особенностей синдрома Кабуки явля- ется рецидивирующий острый средний отит (до 100% в некоторых исследованиях) и, как следствие, необ- ходимость повторной антибактериальной терапии [9, 14, 17, 21]. Кроме того, у 3–25% пациентов опи- сано развитие бактериальной пневмонии, в том числе на фоне аномалий развития бронхов [17, 21]. У дан- ного пациента заболевание манифестировало с рези- стентного к терапии антибиотиками гнойного отита и конъюнктивита, рецидивирующих в течение 6 мес. Впоследствии ребенок был госпитализирован с дву- сторонним поражением легких, ошибочно принятым за атипичную пневмонию, вызванную *Mycoplasma*

pneumoniae. Диагноз микоплазменной пневмонии базировался на длительном анамнезе воспалительного процесса, рентгенологической картине (рентгенограмма в прямой проекции), нейтрофильном лейкоцитозе, повышенном уровне С-реактивного белка и положительном титре IgM к данному возбудителю. Отсутствие положительной динамики по рентгенограммам, сохранение лейкоцитоза, несмотря на нормализацию уровня С-реактивного белка и нормального уровня прокальцитонина обусловило необходимость выполнения компьютерной томографии легких, при которой выявлены признаки гранулематозного лимфоцитарного интерстициального заболевания легких (GLILD), персистировавшего на протяжении всего периода наблюдения за пациентом. Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких — редкое тяжелое неинфекционное поражение легких, связанное с общим переменным иммунодефицитом, которое описано у взрослых пациентов с синдромом Кабуки [14, 15, 22].

В настоящее время, хотя патогенез гранулематозного лимфоцитарного интерстициального заболевания легких еще далек от понимания, его можно рассматривать как проявление иммунной дисрегуляции [23]. Для подтверждения этого диагноза требуется компьютерная томография органов грудной клетки, при которой обнаруживаются солидные узелки, ретикулярные изменения, затемнение по типу матового стекла, внутригрудная и/или медиастинальная лимфаденопатия [23]. Для окончательной диагностики требуется проведение биопсии легкого. У представленного пациента при бронхоскопии не было выявлено изменений слизистой оболочки бронхов, а при бронхоальвеолярном лаваже обнаружены единичные лимфоциты и нейтрофилы. Наличие иммунодефицита, длительное отсутствие динамики по данным повторной компьютерной томографии с характерными радиологическими признаками диффузного поражения ткани легких, а также результаты биопсии ткани легкого подтверждают диагноз гранулематозно-лимфоцитарной интерстициальной болезни легких. Кроме того, обнаружение массивной лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки также может свидетельствовать о развитии у пациента иммуноопосредованной патологии, обуславливающей длительное течение патологического процесса не только в тканях легкого [17].

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта. У пациента в период пребывания в стационаре наблюдался тяжелый гастроэзофагеальный рефлюкс, сопровождающийся периодическими эпизодами аспирации, снижением насыщения крови кислородом, кашлем, резким ухудшением состояния. Один из эпизодов потребовал интубации и проведения краткосрочной искусственной вентиляции легких. Нельзя исключить, что повторные эпизоды аспира-

ции внесли вклад в формирование бронхолегочной патологии. Гастроэзофагеальный рефлюкс встречается у пациентов с синдромом Кабуки в 37% случаев и имеет тенденцию к резистентному и тяжелому течению [1]. Отмечено, что тяжелый гастроэзофагеальный рефлюкс при синдроме Кабуки может проявляться рецидивирующей аспирацией, приводя к кислородной зависимости и хроническому заболеванию легких [17, 21].

Врожденный иммунодефицит. Для пациентов с синдромом Кабуки характерен иммунодефицит различной степени тяжести, проявляющийся в основном гипогаммаглобулинемией и отсутствием ответа на вакцинацию. Более чем у 80% пациентов с синдромом Кабуки в крови наблюдается пониженный или даже неопределяемый уровень IgA; низкий уровень IgG и IgM наблюдается почти у 50% пациентов [14]. Сочетанная гипогаммаглобулинемия имела у 35% больных [17]. Аномалии клеточного звена иммунитета описаны значительно реже. Так, снижение уровня CD4+ отмечалось у 1 из 13, а CD8+ — у 1 из 5 пациентов с синдромом Кабуки [12, 16]. М. Shah и соавт. [24] не выявляли количественных нарушений в популяциях Т-, В- и NK-клеток у 9-месячного пациента с синдромом Кабуки и сопутствующими нарушениями ритма сердца и гипогаммаглобулинемией IgA и IgG.

У представленного пациента, напротив, не наблюдалось гипогаммаглобулинемии, количественного или качественного дефицита В-лимфоцитов, о чем свидетельствуют их поликлональность и сохранение адекватного антительного ответа на вакцинацию против гепатита В, проведенную в раннем возрасте. Незначительное повышение количества зрелых В-клеток и популяции В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19+CD20— может быть отражением длительной гиперстимуляции на фоне инфекционного процесса. Этот факт и роль данной популяции нуждаются в дальнейшем изучении. У пациента выявлено полное отсутствие Т-регуляторных (Treg), нормальных эффекторных NK клеток и экспрессии бета-интегрина на нейтрофилах. Данные изменения не описаны ранее в литературе, но вполне закономерны.

A.W. Lindsley и соавт. [25] сообщают о снижении количества В-клеток памяти с переключением классов (IgM-, IgD-, CD27+) по сравнению с контролем у 63% пациентов с мутациями в гене *KMT2D*, при значительном увеличении уровня В-клеток CD19+CD21^{lo}. Эти данные указывают на то, что у многих пациентов с синдромом Кабуки наблюдается аномальная терминальная дифференцировка В-клеток. Дефицит клеток Treg может быть связан с белками комплекса COMPASS, которые способны эпигенетически регулировать экспрессию белка FOXP3, влияющего на дифференцировку наивных Т-клеток CD4+ в клетки Treg [26]. Патогенные вари-

анты в генах *KMT2D* или *KDM6A* могут приводить к дисфункции FOPX3 и, следовательно, к нарушению толерантности Т-клеток, что может быть механизмом аутоиммунного фенотипа, наблюдаемого при синдроме Кабуки [27].

Аутоиммунные нарушения. Остается неясным стойкое изолированное превышение нормы у пациента активности трансаминаз в 10 раз и более, которое не коррелирует с тяжестью клинического состояния, выраженностью воспалительного синдрома или получаемой терапией. Гепатобилиарные аномалии, атрезия желчевыводящих путей, фиброз печени и склерозирующий холангит были зарегистрированы у 2–21% пациентов с синдромом Кабуки. Специфическая этиология, патофизиология и клиническое течение гипербилирубинемии у этих пациентов в контексте синдрома Кабуки остаются неясными, поскольку не удалось выявить общего фактора между клиническими случаями [28]. Поражение ткани печени может иметь иммунологическую основу, особенно если учесть, что больные синдромом Кабуки часто страдают другими аутоиммунными заболеваниями, которые развиваются в 23–55% случаев [14,18]. Несмотря на то что уровень билирубина и щелочной фосфатазы соответствовали возрастной норме в течение всего периода наблюдения, возможно, в представленном клиническом случае имеется начальный период прогрессирующего деструктивно-воспалительного процесса аутоиммунного генеза, который впоследствии трансформируется в холестатическое заболевание печени.

Неврологические нарушения. Умственная отсталость, психомоторная заторможенность, проявления

аутистического поведения различной степени выявляется в 87–100% случаев [1, 3, 21, 29]. Поведение, подобное аутизму, описанное у больных с синдромом Кабуки, включает предпочтение одиночества, избирательный интерес к определенным объектам, стереотипное поведение, неустойчивость внимания и эхолалию [21]. Распространенность эпилепсии у больных с синдромом Кабуки точно не установлена. Некоторые исследования предполагают, что доля пациентов с эпилепсией близка к 5–16%, в то время как другие оценки доходят до 36% [3, 21]. Чаще всего встречаются фокальные припадки, судорожные припадки и миоклонус. Описаны симптомы поражения подкорковых ядер по типу гиперкинезов различного типа, с которых заболевание манифестировало у данного больного [21]. Как и в описанном нами случае, пациенты с синдромом Кабуки часто имеют неспецифическую церебральную атрофию, расширение ликворных пространств, выявляемые при магнитно-резонансной томографии, и микроцефалию [4, 16].

Заключение

У детей младше 2 лет с выраженной гипотрофией синдром Кабуки может представлять трудности для клинической диагностики в связи с отсутствием у них классически сформированных фенотипических признаков. Ориентиром могут служить наличие у ребенка ментальных нарушений, аномалий развития внутренних органов и нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунной системы. При подозрении на синдром Кабуки необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутации в генах *KMT2D* и *KDM6A*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENSEC)

1. White S.M., Thompson E.M., Kidd A., Savarirayan R., Turner A., Amor D. et al. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127a: 118–127. DOI: 10.1002/ajmg.a.20674
2. Cheon C.K., Sohn Y.B., Ko J.M., Lee Y.J., Song J.S., Moon J.W. et al. Identification of KMT2D and KDM6A mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2014; 59(6): 321–325. DOI: 10.1038/jhg.2014.25
3. Banka S., Veeramachaneni R., Reardon W., Howard E., Bunstone S., Ragge N. et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *EJHG* 2012; 20: 381–388. DOI: 10.1038/ejhg.2011.220
4. Lederer D., Grisart B., Digilio M.C., Benoit V., Crespin M., Ghariani S.C. et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 119–124. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.021
5. Hu D., Gao X., Morgan M.A., Herz H.-M., Smith E.R., Shilatifard A. The MLL3/MLL4 branches of the COMPASS family function as major histone H3K4 monomethylases at enhancers. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 4745–4754. DOI: 10.1128/MCB.01181–13
6. Miyake N., Koshimizu E., Okamoto N., Mizuno S., Ogata T., Nagai T. et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2013; 161: 2234–2243. DOI: 10.1002/ajmg.a.36072
7. Banka S., Lederer D., Benoit V., Jenkins E., Howard E., Bunstone S. et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). *Clin Genet* 2015; 87: 252–258. DOI: 10.1111/cge.12363
8. Halal F., Gledhill R., Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 33:3 76–381. DOI: 10.1002/ajmg.1320330317
9. Shangguan H., Su C., Ouyang Q., Cao B., Wang J., Gong C., Chen R. Kabuki syndrome: novel pathogenic variants, new phenotypes and review of literature. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 255. DOI: 10.1186/s13023–019–1219-x
10. Topcu Y., Bayram E., Karaoglu P., Yis U., Kurul S.H. Kabuki syndrome and perisylvian cortical dysplasia in a Turkish girl. *J Pediatr Neurosci* 2013; 8(3): 259–260. DOI: 10.4103/1817–1745.123710
11. Ben-Omran T., Teebi A.S. Structural central nervous system (CNS) anomalies in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 137(1): 100–103. DOI: 10.1002/ajmg.a.30842

12. Lin J.L., Lee W.I., Huang J.L., Chen P., Chan K.C., Lo L.J. *et al.* Immunologic assessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syndrome. *Clin Gen* 2015; 88: 255–260. DOI: 10.1111/cge.12484
13. Hoffman J.D., Cipraro K.L., Sullivan K.E., Kaplan P., McDonald-McGinn D., Zackai E., Ming J. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135A: 278–281. DOI: 10.1002/ajmg.a.30722
14. Margot H., Boursier G., Duflos C., Sanchez E., Amiel J., Andrau J.C. *et al.* Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med* 2020; 22 (1): 181–188. DOI: 10.1038/s41436-019-0623-x
15. De Dios J.A.A., Javadi A.A., Ballesteros E., Metersky M.L. An 18-year-old woman with Kabuki syndrome, immunoglobulin deficiency and granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Conn Med* 2012; 76: 15–18
16. Adam M.P., Banka S., Bjornsson H.T., Bodamer O., Chudley A.E., Harris J. *et al.* Kabuki syndrome medical advisory board (2019). Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2018; 56: 89–95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625
17. Di Candia F., Fontana P., Paglia P., Falco M., Rosano C., Piscopo C. *et al.* Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2022; 181 (1): 171–187. DOI: 10.1007/s00431-021-04108-w
18. Stagi S., Gulino A.V., Lapi E., Rigante D. Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res* 2016; 64: 345–359. DOI: 10.1007/s12026-015-8707-4
19. Niikawa N., Kuroki Y., Kajii T., Matsuura N., Ishikiriya S., Tonoki H. *et al.* Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31(3): 565–589. DOI: 10.1002/ajmg.1320310312
20. Wessels M.W., Brooks A.S., Hoogeboom J., Niermeijer M.F., Willems P.J. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clin Dysmorphol* 2002; 11(2): 95–102. DOI: 10.1097/00019605-200204000-00004
21. Boniel S., Szymanska K., Smigiel R., Szczaluba K. Kabuki syndrome — clinical review with molecular aspects. *Genes* 2021; 12: 468. DOI: 10.3390/genes12040468
22. Zimmermann T., Brasch F., Rauch A., Stachel D., Holter W., Beck J. Lymphoid interstitial pneumonia and Kabuki-Syndrome in a young man. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl. 1): 329. DOI: 10.1016/j.prrv.2006.04.178
23. Hurst J.R., Verma N., Lowe D., Baxendale H.E., Jolles S., Kelleher P. *et al.* British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4): 938–945. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.021
24. Shah M., Bogucki B., Mavers M., de Mello D.E., Knutsen A. Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: Case report. *BMC Med Genet* 2005; 6: 28. DOI: 10.1186/1471-2350-6-28
25. Lindsley A.W., Saal H.M., Burrow T.A., Hopkin R., Shchepochkov O., Khandelwal P. *et al.* Defects of B-cell terminal differentiation in patients with type-1 Kabuki syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 179–187. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.002
26. Croft M. The TNF family in T cell differentiation and function—unanswered questions and future directions. *Semin Immunol* 2014; 26(3):183–190. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.005
27. Wei G., Wei L., Zhu J., Zang C., Hu-Li J., Yao Z. *et al.* Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity* 2009; 30: 155. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.12.009
28. Suskind D.L., Finn L., Wahbeh G., Christie D., Horslen S. A child with Kabuki syndrome and primary sclerosing cholangitis successfully treated with ursodiol and cholestyramine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 542–544. DOI: 10.1097/01.mpg.0000228114.06488.ef
29. Matsumoto N., Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 57–65. DOI: 10.1002/ajmg.c.10020

Поступила: 28.09.22

Received on: 2022.09.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.