

Клинический случай: наблюдение ребенка с синдромом Чедиака-Хигаси

Л. У. УЛУХАНОВА¹, Д. Ч. АМИРХАНОВА², С. М. АТТАЕВА², М. А. НИНАЛАЛОВ², Н. С. КАРНАЕВА¹

¹ФГБОУ ВО Дагестанский государственный Медицинский Университет, г. Махачкала

²ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»

Синдром Чедиака-Хигаси — редкое иммунодефицитное состояние с генерализованной клеточной дисфункцией, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Страдают в основном дети раннего возраста. Смерть, причиной которой становятся инфекции или злокачественные новообразования, часто наступает до достижения ими возраста 10 лет. Мы описываем случай течения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр у мальчика 3-х лет на фоне редкого наследственного синдрома Чедиака-Хигаси с развитием гемофагоцитарного синдрома.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, синдром Чедиака-Хигаси, альбинизм, гигантские пероксидазоположительные гранулы, первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Clinical case: observation of a child with Chediak-Higashi syndrome

L. U. Ulukhanova¹, D. Ch. Amirkhanova², S. M. Attaeva², M. A. Ninalalov², N. C. Karneeva¹

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala

²Republican Center of Infectious Diseases and AIDS named after S.M. Magomedov

Chediak-Higashi syndrome is a rare immunodeficiency condition with generalized cellular dysfunction, with an autosomal recessive type of inheritance. Mostly young children suffer, death caused by infections or malignant neoplasms often occurs before they reach the age of 10 years. We describe a case of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in a 3-year-old boy against the background of a rare hereditary Chediak-Higashi syndrome with the development of hemophagocytic syndrome.

Keywords: children, primary immunodeficiency, Chediak-Higashi syndrome, albinism, peroxidase-positive giant granules, primary hemophagocytic lymphohistiocytosis

Для цитирования: Улуханова Л.У., Амирханова Д.Ч., Атаева С.М., Ниналалов М.А., Карнаева Н.С. Клинический случай: наблюдение ребенка с синдромом Чедиака-Хигаси. Детские инфекции. 2023; 22(1):62-65. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-62-65

For citation: Ulukhanova L.U., Amirkhanova D.Ch., Attaeva S.M., Ninalalov M.A., Karneeva N.C. Clinical case: observation of a child with Chediak-Higashi syndrome. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(1):62-65. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-62-65

Информация об авторах:

Улуханова Л.У. (Ulukhanova L.), д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, главный внештатный инфекционист по детству по Республике Дагестан; lala.ulukhanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1311-079X>

Амирханова Д.Ч. (Amirkhanova D.), заведующая отделением реанимации РЦИБ и СПИД ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»; djama0718@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-1337-3450>

Атаева С.М. (Attaeva S.), невролог, заведующая приемно-диагностическим отделением ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»; saida.attaeva78@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1413-204X>

Ниналалов М.А. (Ninalalov M.), врач-инфекционист, трансфузиолог ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»; ninalalov1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

Карнаева Н.С. (Karneeva N.), к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций; karneeva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-9235>

Синдром Чедиака-Хигаси (СЧХ) — редкое иммунодефицитное состояние с генерализованной клеточной дисфункцией, с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией в гене *LYST/CHS1*, кодирующем соответствующий белок-регулятор лизосомального транспорта [1, 2]. Впервые описан в 1943 году кубинским врачом и серологистом А.М. Чедиак, а также японским педиатром О. Хигаси. В основе патогенеза лежит нарушение подвижности фагоцитов и дефицит гидролитических ферментов, имеет также место генетический дефект, вызывающий нарушение рецепторной функции НК-клеток. Дефект НК-клеток ведет к повышению частоты возникновения злокачественных опухолей. Характерным признаком данного синдрома является наличие гигантских пероксидазоположительных гранул в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах

периферической крови и костного мозга, циркулирующих лимфоцитах, цитоплазме нейронов и клетках соединительной ткани периневральной области [3–7].

СЧХ характеризуется ранним дебютом, яркой клинической картиной: альбинизмом, косоглазием, светобоязнью, нистагмом, прогрессирующей нейропатией, задержкой умственного развития, склонностью к кровотечениям [8]. У большинства больных в течение болезни на фоне бактериальной или вирусной инфекции развивается гемофагоцитарный синдром, который клинически проявляется лихорадкой, отеками, гепатоспленомегалией, желтухой, лимфаденопатией, панцитопенией, судорогами, комой, коагулопатией. Страдают в основном дети раннего возраста, смерть, причиной которой становятся инфекции или злокачественные новообразо-

вания, часто наступает до достижения ими возраста 10 лет [9–11].

При синдроме Чедиака-Хигаси прогноз неблагоприятный. В большинстве случаев дети не доживают до подросткового возраста по причине тяжелых осложнений, таких как инфильтрация лимфоузлов, печени и селезенки, быстрая пролиферация лимфоцитов. Значительно ухудшают прогностическую картину развитие злокачественных опухолей.

Тактика лечения разрабатывается в каждом случае индивидуально, в зависимости от клинической картины, возраста ребенка; применяют методы симптоматической терапии, в частности назначают антибактериальные препараты различных групп, глюкокортикостероиды, пожизненный прием ГКФС (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), и по мере прогрессирования анемии вливания эритроцитарной массы или плазмы [11].

Для кратковременной ремиссии в некоторых случаях необходима спленэктомия. С целью нормализации иммунологических и кроветворных функций, а также увеличения количества лимфоцитов, проводят аллогенную трансплантацию костного мозга (ТКМ), после проведения которой выживаемость в течение последующего 5-летнего периода составляет 55–60% [12, 13]. Причина гибели — рано возникающие опухоли, либо тяжелые бактериальные инфекции.

Профилактических мер для предотвращения синдрома Чедиака-Хигаси не существует, поскольку это наследственная патология. Семейным парам, которые планируют деторождение и относятся к группе риска, следует пройти генетические исследования.

Мы описываем случай течения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна Барр у мальчика 3-х лет на фоне редкого наследственного синдрома Чедиака-Хигаси с развитием гемофагocитарного синдрома. Получено информированное согласие.

Клиническое наблюдение. Больной М., 2019 г.р. поступил в РЦИБ 28.09.2022 г. Жалобы при поступ-

лении: на повышение температуры до 38,9°C, слабость, снижение аппетита, увеличение и болезненность подчелюстных и передних шейных лимфоузлов, вздутие живота. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болеет с 20.09.22 г., получал амбулаторно в/м цефотаксим, дексаметазон без положительной динамики, далее 27.09.22 был госпитализирован в ДРКБ с диагнозом: ОРВИ. В общем анализе крови: гемоглобин — 69 г/л, тромбоциты — 71×10^9 , мононуклеары — 11%. После консультаций гематолога и инфекциониста, ребенок переведен в РЦИБ с диагнозом: инфекционный мононуклеоз.

Из анамнеза жизни: родители мальчика являются родственниками (троюродные). Ребенок родился от 2 беременностей, 2 родов, беременность протекала без особенностей, роды на 39 неделе, естественным путем; вес при рождении 3650 г, рост 52 см. Закричал сразу. Первый ребенок, девочка, со слов мамы, здорова. На диспансерном учете у специалистов не состоял, родители здоровы. Ребенок не привит (отказ от вакцинации со стороны родителей). На первом году жизни ребенок рос и развивался без отклонений от нормы, на втором и третьем году было несколько эпизодов ОРВИ. Аллергологический анамнез не отягощен.

Состояние ребенка на момент поступления в РЦИБ тяжелое, температура — 38,7°C, сатурация — 98%; ЧДД — 24 в мин.; пульс — 82 в мин; АД — 95/45 мм.рт.ст. Общее состояние ребенка тяжелое, вялый. Кожные покровы бледно-желтушные, с лимонным оттенком, высыпаний нет. Волосы светло-русые с серебристым оттенком. Лицо одутловатое. Следы кровотоочивости десен, засохшая кровь на губах. Губы сухие, зев гиперемизированный, единичные гнойные наложения на миндалинах. Пальпируются увеличенные и болезненные шейные, подмышечные лимфоузлы. Кормление зондовое, содержимое желудка «кофейная гуща». При аускультации дыхание жесткое, хрипы, патологические шумы не выслушиваются. Пульс ритмичный, тоны сердца приглушены. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот увеличен за

Таблица 1. Биохимический анализ крови
Table 1. Blood chemistry

Биох. крови	АЛТ, ед./л	АСТ, ед./л	Общий белок, г/л	О. билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	ЛДГ, ед./л	СРБ, мг/л
28.09.22	274	462	59	0,4	3,3	17		27
30.09.22	185	520	50	56,4	4,5	12	2046	23
01.10.22	216	871	48	98,0	1,4	0	2385	24
03.10.22	166	697	51	200,1	1,6	13	2404	25
04.10.22	145	678	57	199,4	1,5	50	2580	34
05.10.22	134	688	56	209,1	1,7	6	2682	49

Таблица 2. Биохимический анализ крови: электролиты
Table 2. Blood chemistry: electrolytes

Дата	Калий ммоль/л	Натрий ммоль/л	Лактат крови ммоль/л	pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg
30.09.22	3,4	141	3,0	7,33	35,4	58
01.10.22	3,8	136	2,0	7,38	32,4	134
03.10.22	3,4	123	3,0	7,43	39,4	78,6

счет асцита, вздут, пальпаторно безболезненный, усилена подкожная венозная сеть на передней брюшной стенке. Гепатоспленомегалия: печень и селезенка на уровне пупка, края плотные. Стул не нарушен. Диурез умеренный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальные знаки отрицательные, очаговой симптоматики нет.

При исследовании в общем анализе крови выявлена анемия, лимфоцитоз и моноцитоз. Результаты биохимического анализа крови представлены в табл. 1, 2.

Кровь (ИФА) на ВЭБ-инфекцию: IgG к раннему антигену EA ВЭБ — не обнаружено; IgM к капсидному антигену VCA ВЭБ — обнаружено 0,460; IgG к ядерному антигену NA ВЭБ — 0,696. Мазок из носоглотки на ПЦР: обнаружены ДНК вируса Эпштейн-Барр и ДНК ЦМВ; кровь на ВИЧ — не обнаружено; мазок из носоглотки на COVID-19: отрицательный; кровь на маркеры вирусных гепатитов — не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости от 30.09.22: признаки выраженной гепатоспленомегалии. Выраженный метеоризм. Признаки холецистита. Лимфаденопатия. Асцит (жидкость в брюшной полости до 100 мл).

УЗИ органов брюшной полости от 05.10.22: признаки выраженной гепатоспленомегалии (печень увеличена до пупка; селезенка 152 x 51 мм). Признаки холецистита. Лимфаденопатия. Асцит, свободной жидкость в брюшной полости около 1800 мл. Незначительный выпот в плевральной полости (около 20 мл). У ворот печени: увеличенные лимфоузлы (л/у), максимальный л/у — 24 x 13 мм. Брыжеечные л/у 23 x 6 мм; забрюшинные л/у 15 x 9 мм; паховые л/у справа — 15 x 5 мм, слева — 14 x 6 мм; передний шейный л/у слева 73 x 22 мм; подчелюстные л/у — 29 x 13 мм; заднешейные — 27 x 11 мм; околоушные — 23 x 12 мм; подмышечные л/у справа 7 x 3 мм, слева — 9 x 3 мм.

ЭХО-КГ: ООО щелевидное. Прогиб ПСМК, с регургитацией 1 +. Полости сердца в норме. Сократимость миокарда ЛЖ сохранена. Выявлено расхождение листков перикарда по задней стенке ЛЖ на 4 мм, по боковой стенке ЛЖ-2—3 мм, за ПП 3 мм (120—130 мл). ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС — 155 в мин. ЭОС в горизонтальном положении. Рентгенография органов грудной клетки: признаки патологии органов грудной полости не выявлено.

Повторно консультирован гематологом 03.10.22: рекомендовано продолжить проводимую терапию. Инфузия в/в иммуноглобулина № 5. Консультирован хирургом 04.10.22: Асцит. Произведен лапароцентез. Эвакуировано около 400 мл жидкости. Установлен дренаж для выведения жидкости.

Консультация эндокринолога: у ребенка тяжелая гипогликемия на фоне основного заболевания. Необходим контроль гликемического профиля каждые 3 ч и титрования 20% глюкозы 10 мл/кг. Проведена телемедицинская консультация со специалистами гематологического отделения и отделения ОРИТ, ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова». Заключение: у ребенка не исключается онкогематологическое заболевание.

Пациенту в отделении ОРИТ проведено: зондовое кормление; паглюферал; в/в капельно меронем; в/в самеликс; в/в СЗП; в/в эритроцитарная взвесь; в/в тромбоконцентрат; в/в дексаметазон; в/в ацикловир; в/в 20% альбумин; фуросемид; в/в гордокс; титрование 20% глюкозы; в/в иммуноглобулин человеческий.

05.10.22 г. проведена пункция костного мозга. Заключение: пунктаты из 2-х точек средней и нормальной клеточности, составы их полиморфны. Бластов не обнаружено. Нейтрофильный росток сохранен, созревание нейтрофилов не нарушено. В миелоидных клетках на всех стадиях созревания обнаружены патогномичные специфические гранулы (аномальные лизосомы), ядра в лейкоцитах деформированы. Эритроидный росток сужен, единичные. Увеличен процент лимфоцитов, в цитоплазме которых встречаются специфические крупные гранулы. По морфологическим признакам можно выставить диагноз: Синдром Чедиака-Хигаси.

В тот же день, 05.10.22. консультация генетика: у ребенка симптомокомплекс наследственного заболевания синдрома Чедиака-Хигаси. Рекомендована: молекулярно-генетическая диагностика (поиск мутаций в гене LYST).

Несмотря на проводимое лечение состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, сознание угнетено, усилился отечный синдром, присоединилось грибковое поражение слизистых оболочек, прогрессировали признаки геморрагического синдрома с разви-

тием кишечных кровотечений. Гемофагоцитарный синдром, развившийся у больного, серьезно осложнил заболевание и на фоне падения артериального давления и комы наступил летальный исход (дата смерти 05.10.2022 г., 7 койко/дней).

Таким образом, на основании клинической картины, анамнестических данных, результатов клинико-лабораторного исследования был выставлен заключительный клинический диагноз: E70.3 Синдром Чедиака-Хигаси.

Сопутствующий диагноз: B27.0 Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. Гепатоспленомегалия. Асцит. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения.

Литература/References:

1. Islam AS, Hawsawi ZM, Islam MS, Ibrahim OA. Chédiak-Higashi syndrome: an accelerated phase with hereditary elliptocytosis: case report and review of the literature. *Ann Saudi Med.* 2001; 21(3–4): 221–4.
2. Бутуханова И.С., Очирова О.Е. Клинический случай синдрома Чедиака-Хигаси. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3:82. [Butukhanova I.S., Ochirova O.E. Clinical case of Chediak-Higashi syndrome. *Modern Problems of Science and Education.* 2016; 3:82. (In Russ.)]
3. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(1):22–9.
4. Durchfort N, Verhoef S, Vaughn MB, Shrestha R, Adam D, Kaplan J, et al. The enlarged lysosomes in beige cells result from decreased lysosome fission and not increased lysosome fusion. *Traffic.* 2012; 13(1):108–19.
5. Jessen B, Maul-Pavicic A, Ufheil H, Vraetz T, Enders A, Lehmborg K, et al. Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and humans with Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2011; 118(17):4620–9.
6. Мехта Р.С., Смит Р.Е. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ): обзор литературы. *Мед Онкол.* 2013; 30(4): 40. [Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol.* 2013; 30(4):740. (In Russ.)]
7. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2013; 160(3):275–87.
8. Гундорова Л.В., Нажимов В.П., Масчан А.А. Синдром Чедиака-Хигаси с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Вестник РУДН, серия Медицина. 2000; 2:39–41. [Gundorova L.V., Nazhimov V.P., Maschan A.A. Chediak-Higashi syndrome with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bulletin of the RUDN, Medicine series.* 2000; 2:39–41. (In Russ.)]
9. Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:168.
10. Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidhevi V. Accelerated phase of Chediak Higashi syndrome mimicking lymphoma- a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 32(6):e223–6.
11. Lozano ML, Rivera J, Sanchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:132.
12. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(7):411–5.
13. Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol.* 2011; 154(5):556–63.

Статья поступила 11.12.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.