

УДК 612.766.1-053.2:[616.98:578.834COVID-19]-036.8

**О.І. Дорош^{1,2,3}, С.М. Тимчишин¹, І.П. Мелько^{1,2,4},
В.Б. Волощук¹, Ю.В. Лізаров⁵, Т.О. Кочеркевич¹,
О.С. Кремінська⁶, А.М. Мих¹, Л.П. Середич¹, Н.І. Кіцера⁷**

Генетична верифікація автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, що маскувався під гемобластоз. Клінічний випадок

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клініка гематології DrSmart, м. Львів, Україна

⁴Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

⁵КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», м. Луцьк, Україна

⁶Медична лабораторія CSD LAB, м. Київ, Україна

⁷Інститут спадкової патології НАМН України, м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 133-141. doi 10.15574/SP.2023.134.133

For citation: Dorosh OI, Tymchyshyn SM, Melko IP, Voloshchuk VB, Lizarov YuV, Kreminska OS et al. (2023). Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene masquerading as hemoblastosis. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 133-141. doi 10.15574/SP.2023.134.133.

Сімейний автозапальний синдром з імунodefіцитом або без нього (autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency — AISIMD), спричинений гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1* на хромосомі 16p13, характеризується появою різних аутоімунних ознак зазвичай у перші десятиліття життя, хоча повідомлялося й про пізніший початок. До типових ознак AISIMD належать аутоімунна цитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія та лімфаденопатія. Можливі також зміни у клітинному імунітеті та гіпогаммаглобулінемія.

Мета — навести поєднання клінічних, візуалізаційних і лабораторних ознак у дев'ятирічного пацієнта з автозапальним синдромом і нетяжким імунodefіцитом, спричиненим гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*; акцентувати на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації діагнозу.

Клінічний випадок. Описано особливості діагностики автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, у 9-річного хлопця. Хвороба проявлялася лабораторно: лейкопенією з нейтропенією, моноцитозом, тромбоцитопенією, підвищенням маркерів запалення — С-реактивного білка і швидкості осідання еритроцитів, порушенням клітинного імунітету (зворотне співвідношення CD4/CD8, знижена кількість NK-клітин (CD3-CD16+CD56+), зниження CD19, підвищення відсотка двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-)); клінічно: гіпертермією, рецидивуючим афтозним стоматитом, синдромом подразненого кишечника, прогресуючим генералізованим лімфопроліферативним синдромом. Проводилася диференціальна діагностика щодо гемобластозу, який заперечено. Згодом наявність виразки в клубовій кишці та муцинозної метаплазії в покриттєвому епітелії дали підставу діагностувати запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки. Верифікація кінцевого діагнозу автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, відбулася за допомогою секвенування геному.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: автозапальний/аутоімунний синдром, гетерозиготна мутація в гені *SOCS1*, секвенування геному, цитопенія, лімфопроліферативний синдром, імунodefіцит, діти.

Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene masquerading as hemoblastosis. Clinical case

O.I. Dorosh^{1,2,3}, S.M. Tymchyshyn¹, I.P. Melko^{1,4}, V.B. Voloshchuk¹, Yu. V. Lizarov⁵, O. S. Kreminska⁶, A.M. Mykh¹, L.P. Seredych¹, N.I. Kitsera⁷

¹CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Hematology Clinic DrSmart, Lviv, Ukraine

⁴Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁵The Municipal Enterprise «Volyn Regional Territorial Mother and Child Health Care Center» of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

⁶CSD LAB Medical Laboratory, Kyiv, Ukraine

⁷Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Familial autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency (AISIMD), caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene on chromosome 16p13, is characterized by the appearance of various autoimmune signs usually in the first decades of life, although later onset has been reported. Typical features of AISIMD include autoimmune cytopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia and lymphadenopathy, possible alterations in cellular immunity, and hypogammaglobulinemia.

Purpose — to present a combination of clinical, imaging and laboratory signs in a nine-year-old patient with autoinflammatory syndrome and mild immunodeficiency caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene; to emphasise the importance of genetic tests for definitive diagnosis.

Clinical case. Features of diagnosis of autoinflammatory syndrome caused by heterozygous mutation in the *SOCS1* gene in a 9-year-old boy are described. The disease was manifested in the laboratory by leukopenia with neutropenia, monocytosis, thrombocytopenia, an increase in markers of inflammation — C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), impaired cellular immunity (inverse CD4/CD8 ratio, reduced number of NK cells (CD3-CD16+CD56+), decrease in CD19, increase in the per cent of double-negative T-lympho-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

cytes (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-); clinical: hyperthermia, recurrent aphthous stomatitis, irritable bowel syndrome, progressive generalized lymphoproliferative syndrome. Differential diagnosis with hemoblastosis was carried out, which was denied. Subsequently the presence of an ulcer in the ileum and mucinous metaplasia in the covering epithelium gave grounds to diagnose an inflammatory bowel disease: Crohn's disease with damage to the terminal part of the small intestine. Verification of the final diagnosis of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the *SOCS1* gene took place using genome sequencing.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: autoinflammatory/autoimmune syndrome, heterozygous mutation in the *SOCS1* gene, genome sequencing, cytopenia, lymphoproliferative syndrome, immunodeficiency, children.

Вступ

Порушення імунної регуляції, що характеризується лімфопроліферативним синдромом (лімфаденопатія і/або органомегалія), автоімунними явищами (переважно лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія) [1,10,11], слід диференціювати зі злоякісними захворюваннями кровотворення. У пацієнтів із комбінацією цитопенії, лімфопроліферативного синдрому, гіпертермії та рецидивуючого стоматиту виникають труднощі з діагностикою, оскільки застосовується багато лабораторних та інвазивних тестів для встановлення кінцевого діагнозу. За останнє десятиліття за допомогою генетичних досліджень ідентифіковано багато генів. Їхні мутації призводять до утворення тих чи інших клінічних фенотипів автозапальних/автоімунних захворювань та допомагають ідентифікувати низку надскладних і рідкісних нозологій [14].

Мета дослідження — навести поєднання клінічних, візуалізаційних і лабораторних ознак у дев'ятирічного пацієнта з автозапальним синдромом та нетяжким імунодефіцитом, спричиненим гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*; акцентувати на важливості генетичних тестів для остаточної верифікації діагнозу.

Від батьків пацієнта отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок, а також будь-яких супровідних зображень.

Клінічний випадок

У дев'ятирічного пацієнта хвороба дебютувала в жовтні 2022 року з гарячки до фебрильних цифр, кашлю, болю в горлі. Амбулаторно тривало отримувала антибактеріальну терапію, нестероїдні протизапальні препарати. Ефекту від терапії не було. Згодом з'явилися болючі виразки на бічній поверхні язика, слизовій оболонці ротової порожнини, припухлість правої стопи, періодичне підвищення температури тіла, загальна слабкість. У листопаді 2022 року перебував на стаціонарному лікуванні у Волин-

ській обласній інфекційній лікарні з діагнозом «Позагоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, дихальна недостатність 0–I ст., афтозний стоматит». Після одужання, за 2 тижні відновилися прояви афтозного стоматиту, гіпертермія, а також турбував періодичний біль і дискомфорт у животі, були епізоди розвільнених випорожнень. На момент обстеження в загальному аналізі крові (ЗАК) виявлено лейкопенію ($2,98 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенію ($149 \times 10^9/\text{л}$), прискорення швидкості осідання еритроцитів — ШОЕ (48 мм/год). Дитину переведено до відділення дитячої онкогематології КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства». З анамнезу відомо, що дитина народжена від 8-ї доношеної вагітності, 8-х пологів, народилася шляхом кесаревого розтину (попередні діти народжені). Ріс і розвився добре, часто не хворів. Щеплений за календарним планом. Сімейний анамнез обтяжений онкопатологією: в батька — лімфома Годжкіна з парціальною ремісією, стійка тромбоцитопенія, а в бабусі по батьковій лінії — злоякісна пухлина яєчників.

У КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» в ЗАК утримувалася лейкопенія з нейтропенією, моноцитоз, нароста тромбоцитопенія (ЗАК: еритроцити (Er) — $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) — 115 г/л, лейкоцити (Le) — $3,07 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: метамієлоцити (мтмц) — 1%, паличкоядерні нейтрофіли (п) — 2%, сегментоядерні (с) — 14%, еозинофільні (е) — 7%, базофільні (б) — 1%, лімфоцити (л) — 38%, моноцити (м) — 37%, тромбоцити (Tr) — $122 \times 10^9/\text{л}$). Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра блідо-рожева, чиста, тургор збережений. Носове дихання вільне. Афти на бічній поверхні язика, слизовій оболонці ротової порожнини. Набряк правої щоки. Збільшені лімфовузли: з обох боків аксиллярні справа — 1,5 см, зліва — 2,0 см; підщелепні справа — 1,4 см, зліва — 1,1 см; шийні та яремні справа — 1,2–1,6 см, зліва — 1,5–1,8 см; пахові спра-

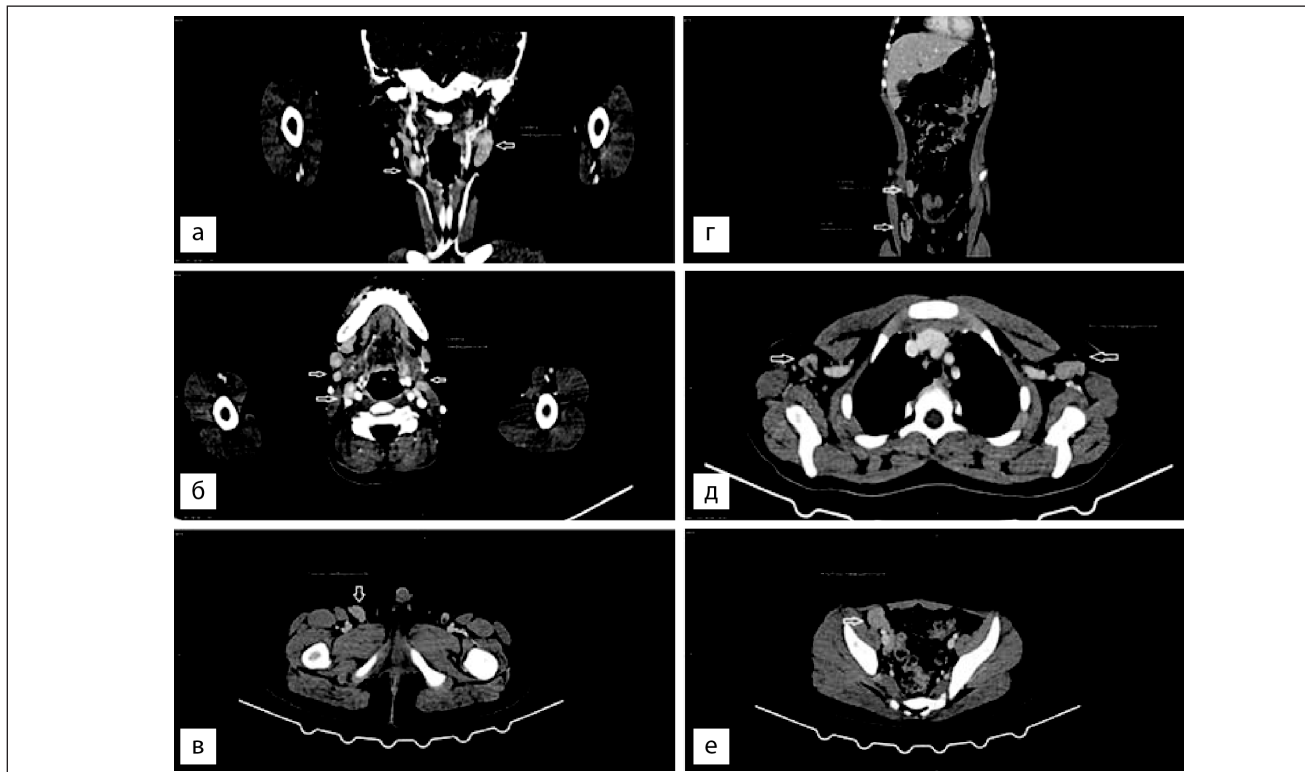


Рис. 1 (а-е). Комп'ютерна томографія: а, б — шийна лімфаденопатія; в — пахова лімфаденопатія; г — пахова та клубова лімфаденопатія; д — аксиллярна лімфаденопатія; е — клубова лімфаденопатія

ва. Дихання жорстке, проводиться симетрично, хрипи відсутні, частота дихання — 20/хв, SpO₂ — 98%. Тони серця звучні, ритмічні, частота серцевих скорочень — 82/хв. Живіт м'який, не збільшений у розмірах, не болючий за пальпації, перистальтика збережена, печінка +3 см і селезінка +1 см з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення — у нормі. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) — гепатоспленомегалія; за даними комп'ютерної томографії — поліаденопатія підщелепних, яремних, аксиллярних, брижових, зовнішніх клубових і пахових лімфовузлів справа, гепатоспленомегалія (рис. 1 а-е). З метою виключення гемобласту хворому виконано аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку (КМ). Аспірат КМ був гіперцелюлярним через розширення мієлоїдного паростка з переважанням молодих форм нейтрофілів і низьким вмістом сегментоядерних нейтрофілів, еритроцитів і мегакаріоцитарний паросток збережені, не виявлено ознак гематологічного захворювання. Патогістологічний висновок: КМ гіперклітинний з ознаками реактивної гіперплазії мієлоїдного паростка, без чітких ознак ураження лімфою або лейкемією. У біохімічному аналізі крові (БАК): рівень сироваткових IgA, IgM, IgG, вітамін B₁₂, фолієва кислота, ревматоїдний фактор, тире-

одна панель, інші біохімічні показники, кальпротектин у калі — у нормі, аутоантитіла IgG до нуклеарних антигенів (ANA Screen) — 0,4 (норма (н) — <0,8, негативний), підвищений С-реактивний протеїн (СРП) — 22,6 мг/л (н — 0–6), сироватковий IgE — 237 МО/л (н — 0–87). За результатами дослідження клітинного імунітету на тлі лейкопенії виявлено дефіцит В-і Т-клітинної ланки імунітету. У грудні 2022 року пацієнта зі скаргами на зміни в ЗАК — зниження рівня тромбоцитів (Тр) та лейкоцитів (Ле) — консультовано лікарем-гематологом дитячим Клініки гематології DrSmart. Оскільки в наведених аналізах крові лейкопенія коливалася в межах 2,04–3,2×10⁹/л, число Тр становило 142–239–70–42–80–166×10⁹/л, показники ШОЕ були в діапазоні 21–30 мм/год, а також за даними дослідження КМ гемобластоз не верифіковано, дитячим гематологом Клініки гематології DrSmart пацієнта з підозрою на аутоімунний лімфопроліферативний синдром (Autoimmune lymphoproliferative syndrome — ALPS) спрямовано до імунолога КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» і госпіталізовано до педіатричного відділення для комплексного обстеження.

На момент неодноразових госпіталізацій у параклінічних показниках: лейкопенія —

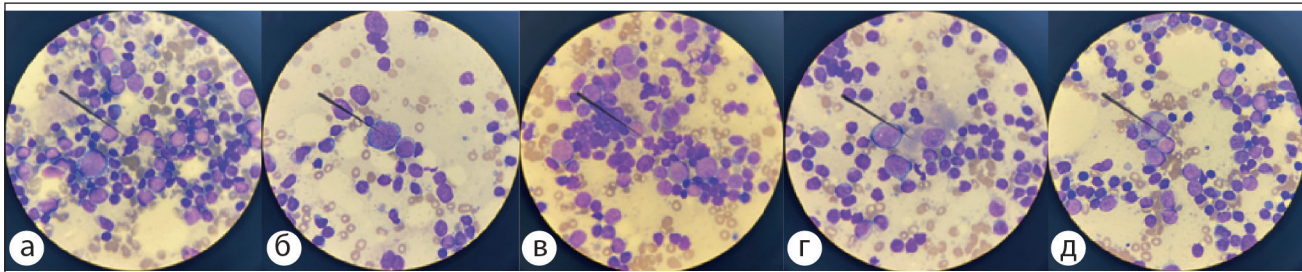


Рис. 2 (а-д). Цитоморфологічна картина відбитка лімфатичного вузла: а, б — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти, частина з яких має вакуалізацію; в — на тлі зрілих лімфоцитів спостерігається збільшена кількість лімфобластів; г — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти, частина з яких має вакуалізацію, поодинокі - макрофаги; д — на тлі зрілих лімфоцитів зустрічаються лімфобласти та структури мітозу

у межах $2,44-3,51 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопенія — $14-42-80-116-139 \times 10^9/\text{л}$, показники червоної крові — постійно в нормі, ШОЕ — у діапазоні $18-21-22-37$ мм/год, СРП — $50,69-67,66-88,4$ нг/мл, феритин — $197,73-324,85$ нг/мл (н — $7-140$), полімеразноланцюгові реакції до цитомегаловірусу (CMV), Епштейн-Барр вірусу (EBV), парвовірусу B19 — негативні, SARS-CoV-2 IgG, COVID-19 — позитивний (10,89), SARS-CoV-2 IgM, COVID-19 — негативний (0,07), кальпротектин у калі — у нормі. Згодом у динаміці виявлено позитивний кальпротектин у калі, наростання лімфопроліферативного синдрому. За результатами УЗД: на рівні ілеоцекальної ділянки — конгломерат тканинних вузлів, найбільший розмірами $46 \times 20 \times 22$ мм, окрім того, перифокально — лімфовузли — від 15 до 35 мм, описані вузли із ділянками посиленого кровоплину розташовані впритул до магистральних судин. Справа коло здухвинного судинного пучка у верхньому його сегменті структура, зовні подібна до лімфовузла з центральним типом кровоплину, розміром $50 \times 35 \times 20$ мм. Нижче, з переходом на пахову ділянку лімфовузли розмірами 19×8 мм, 39×14 мм, зниженої ехогенності, з вираженим посиленням кровоплину, а також поруч лімфовузли з жировими воротами, із переходом на передню поверхню стегна, найбільший — 38×22 мм, наростання розмірів селезінки з множинними точковими гіпоехогенними включеннями, селезінка розмірами 138×48 мм. Парапанкреатично дрібні лімфовузли — до 8 мм, мезентеріальні — до 14 мм. За таких змін, у тому числі зміни в ЗАК (Le — $2,44 \times 10^9/\text{л}$, Eр — $4,57 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 119 г/л, лейкоцитарна формула: е — 1%, п — 1%, с — 2%, л — 55%, м — 41%, Тр — $80 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 47 мм/год) з метою виключення онкогематологічного захворювання повторно виконано аспіраційну і трепанаційну біопсію КМ та відкриту біопсію лімфовузлів. У відбитках

лімфовузлів на тлі зрілих лімфоцитів — лімфобласти у збільшеній кількості, частина яких — з вакуалізацією, поодинокі макрофаги, структури мітозу, відсутні еозинофільні та нейтрофільні клітини (рис. 2 а-д). За даними патогістологічного дослідження не виявлено морфологічних ознак онкологічного захворювання в КМ і лімфовузлах. Архітектура лімфовузлів не порушена, з гіперплазією лімфоїдних фолікулів і синусовим гістіоцитозом. Багаторазово проведено дослідження імунітету, показники імуноглобулінів — у нормі. Однак параметри клітинного імунітету — з неоднозначними коливаннями (рис. 3 а-з). У пацієнта на тлі лімфоцитозу виявлено такі зміни клітинного імунітету в динаміці: зворотне співвідношення CD4/CD8, знижена кількість NK-клітин (CD3-CD16+CD56+), зниження CD19, що може свідчити про вроджене порушення імунітету. Підвищена кількість двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-)) може корелювати із запальними ревматичними захворюваннями, аутоімунними розладами. Ці клітини проліферують за хронічних запальних захворювань і проявляють патогенну або регуляторну функцію.

У лютому 2023 року виконано езофагогастродуоденоскопію і фіброколоноскопію. Виявлено еритематозну гастропатію, дуоденогастральний та гастроєзофагальний рефлюкси. Слизова оболонка термінального відділу тонкої кишки: по одній зі стінок виявлено поодинокі виразку, розміром до 10 мм, вкриту фібрином із припіднятими краями та довкола гіпертрофовану, набряклу, з множинними петехіями, точковими ерозіями (рис. 4 а-є). Взято біопсію. Товста кишка: вогнищеві запальні зміни в ділянці баугінієвої заслінки, у висхідній ободовій і прямій кишці, судинний рисунок частково втрачений, поодинокі припідняті ерозії, по 1 мм кожна, взято біопсію. Інші відділи кишечника не змінені. *Saccharomyces cerevisiae* IgA, IgG —

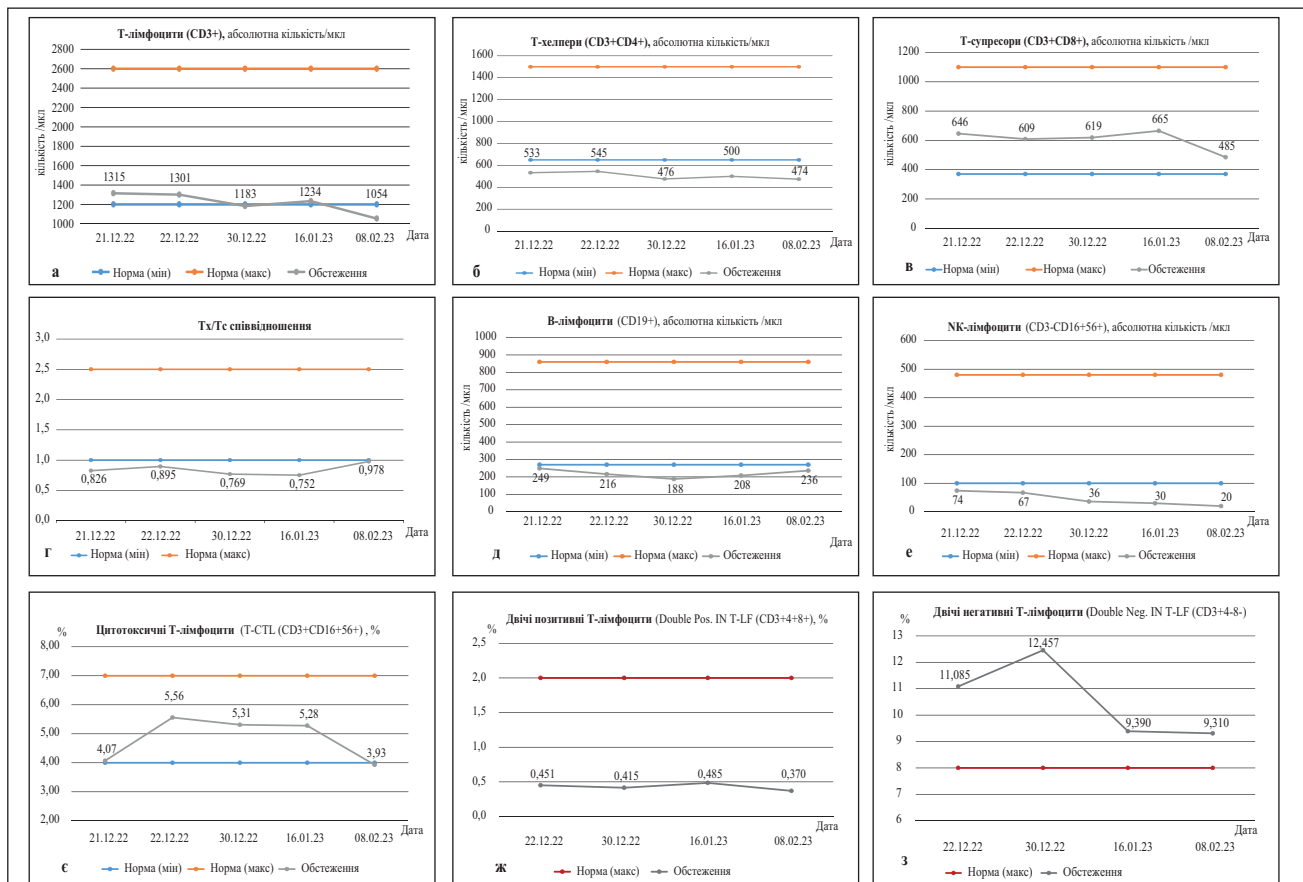


Рис. 3 (а-з). Параметри клітинного імунітету в динаміці: а — динаміка результатів обстежень: кількість Т-лімфоцитів; б — динаміка результатів обстежень: кількість Т-хелперів; в — динаміка результатів обстежень: кількість Т-супресорів; г — динаміка співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів; д — динаміка результатів обстежень: кількість В-лімфоцитів; е — динаміка результатів обстежень: кількість NK-лімфоцитів; є — динаміка результатів обстежень: відсоток цитотоксичних Т-лімфоцитів; ж — динаміка результатів обстежень: відсоток двічі позитивних Т-лімфоцитів; з — динаміка результатів обстежень: відсоток двічі негативних Т-лімфоцитів

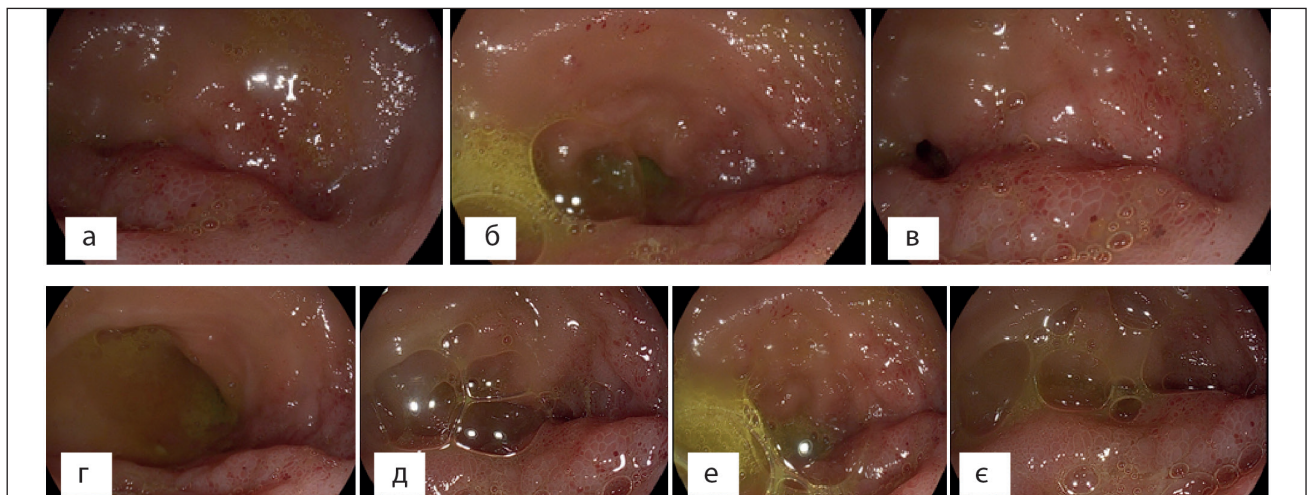


Рис. 4 (а-є). Колоноскопія до тонкої кишки з біопсією. Слизова оболонка термінального відділу тонкої кишки: по одній зі стінок візуалізується поодиноким виразка, розміром до 10 мм, вкрита фібрином, краї припідняті, довкола гіпертрофована, набрякла, з мнотинними петехіями, точковими ерозіями

у нормі. Патогістологічне дослідження: слизова оболонка тонкої кишки — без ознак запалення з вогнищевою муцинозною метаплазією в покривному епітелії (рис. 5 а-в, б а-г), інші відділи шлунково-кишкового тракту — без особливостей. Отже, з огляду на наявність виразки в клубовій кишці та муцинозної метаплазії в покривному епітелії діагностова-

но запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки, ротової порожнини (афтозний стоматит) і позакишковими проявами: лейкопенія, тромбоцитопенія, за шкалою PUCAI — 30 балів.

У березні 2023 року розпочато терапію преднізолоном 0,9 мг/кг/добу з подальшим знижен-

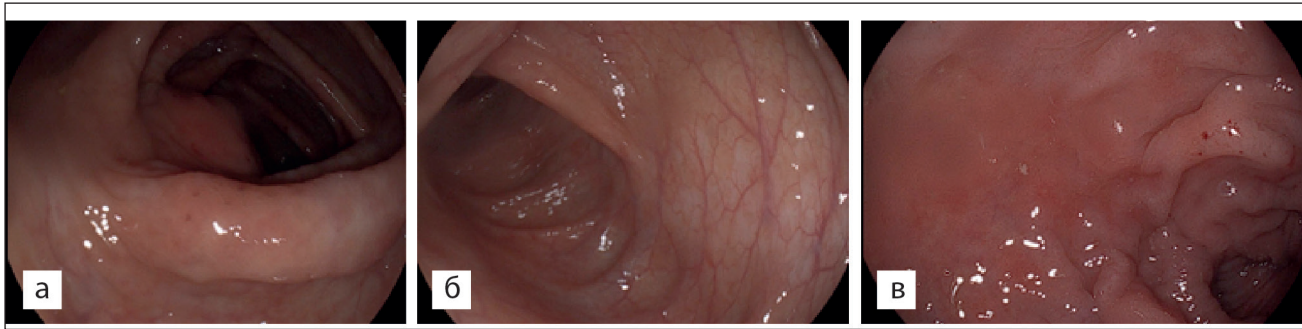


Рис. 5 (а–в). Колоноскопія. Товста кишка: вогнищеві запальні зміни в ділянці баугінієвої заслінки, у висхідній ободовій та прямій кишці, судинний рисунок частково втрачений, поодинокі припідняті ерозії, по 1 мм кожна, взято біопсію. Інші відділи товстої кишки не змінені

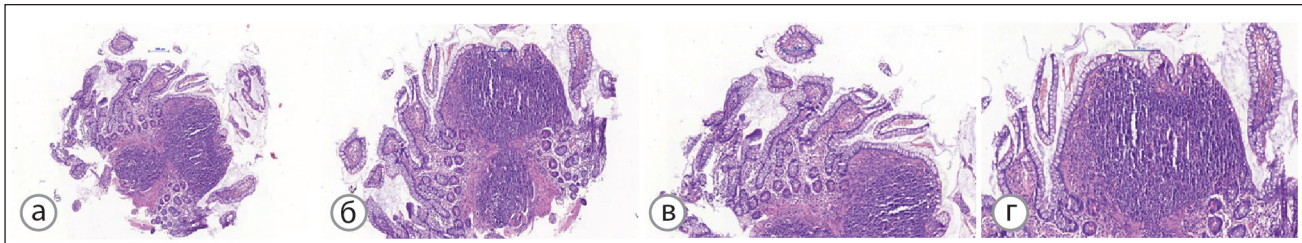


Рис. 6 (а–г). Патогістологічна картина: слизова оболонка тонкої кишки без ознак запалення з вогнищевою муцинозною метаплазією в покривному епітелії

ням дози та азатиоприном у дозі 2 мг/кг/добу. На тлі терапії відмічено позитивну динаміку (регресували симптоми, в нормувалися кількість Ле і Тр у ЗАК). Зі зниженням дози преднізолону до 0,5 мг/кг/добу відновилися лейкопенія і тромбоцитопенія. Проведено повне екзомне секвенування в лабораторії 3 billion (м. Сеул, Республіка Корея) та виявлено патогенний варіант у гені *SOCS1* в гетерозиготному стані, асоційований з автосомно-домінантним автозапальним синдромом, сімейним, з імунодефіцитом або без імунодефіциту.

Пацієнт на цей час отримує лікування азатиоприном із позитивним клінічним ефектом, перебуває під постійним динамічним спостереженням. Показники ЗАК – у віковій нормі, регресія лімфопроліферативного синдрому.

Обговорення

Термін «автозапальні синдроми» або «автозапальні захворювання» охоплює групу генетично детермінованих захворювань, викликаних мутаціями генів, що кодуєть синтез білків, які беруть участь у регуляції запального процесу [14]. Змінені білки викликають періодичне системне запалення після мінімальних або невизначених стимулів. Ці захворювання є результатом мутації одного гена, тому їх називають моногенними автозапальними синдромами. Суть автозапальних синдромів полягає в зміні структури й функції білків, що входять до складу інфламасоми. Це – головна ознака,

яка відрізняє їх від автоімунних захворювань. Інфламасома – це складна молекулярна система, яка реагує на зовнішні та внутрішні фактори, що викликають запалення.

Деякі автозапальні захворювання можуть поєднувати прояви первинного імунодефіциту чи автоімунних захворювань, але останні спричинені порушеннями набутого імунітету [15,16]. Також автозапальні захворювання часто мають прояви, схожі на сепсис та онкогематологічну патологію. Через різноманітність клінічних проявів у практиці з ними можуть зустрічатися лікарі різних спеціальностей.

Сімейний автозапальний синдром з імунодефіцитом або без нього (autoinflammatory syndrome with or without immunodeficiency – AISIMD) асоціюється з гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1* (супресор передачі сигналів цитокінів 1 (*Suppressor of cytokine signaling 1*)). Хвороба успадковується автосомно-домінантно з неповною пенетрантністю, характеризується появою чисельних автоімунних проявів переважно в перші десятиліття життя [6,16]. Тригери навколишнього середовища, такі як вірусні захворювання, можуть індукувати автозапальний клінічний процес [9]. Гаплонедостатність *SOCS1* є нещодавно визнаним моногенним автоімунним синдромом із раннім початком і широким спектром ревматологічних, імунологічних і гематологічних проявів [6,9]. Основною функцією *SOCS1* є регуляція шляху JAK-STAT (Янус-кінази – належать до інгібіторів пере-

дачі внутрішньоклітинних сигналів). На сьогодні ідентифіковано лише обмежену кількість осіб із *SOCS1*, однак очевидно, що вони демонструють дуже варіабельні клінічні фенотипи. Проте клінічні особливості належать до різних груп: імунна дисрегуляція з мультисистемними автоімунними/автоімунними розладами. У пацієнтів з AISIMD можуть спостерігатися ревматологічні ознаки: поліартрит, спондилоартрит, рецидивуючі виразки слизової оболонки, лихоманка, алопеція, автоімунні ендокринопатії, ознаки системного червоного вовчака, целиакія, псоріаз або екзема, алопеція, гломерулонефрит, гепатит, коліт та інші ураження шлунково-кишкового тракту. Також провідними є гематологічні прояви: генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія [6,9,16]. У наведеного нами дев'ятирічного хворого виявлялися шийна, аксиллярна, парапанкреатична, мезентеріальна лімфаденопатія, конгломерати тканинних вузлів на рівні ілеоцекальної ділянки, розташовані впритул до магістральних судин, коло здухвинного судинного пучка, з переходом на передню поверхню стегна з посиленням кровоплином, спленомегалія. Діагностувалося запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки, ротової порожнини (афтозний стоматит) і позакишковими проявами, як лейкопенія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Низка вчених описують у хворих на AISIMD-*SOCS1* лімфопенію, гіпогаммаглобулінемію, наявність автоантитіл і гіперзапальний розлад. Типові ознаки захворювання включають автоімунну лейкопенію, нейтропенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію [6,16]. Можливі рецидивуючі інфекції в результаті гіпогаммаглобулінемії, варіабельної Т-клітинної лімфопенії та дисфункції природних клітин-кілерів, а також описано вторинне гранулематозне інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з імунною дисрегуляцією [6,9]. Імунологічне дослідження за AISIMD-*SOCS1* нерідко демонструє дефіцит Т- або В-клітинної ланки імунітету, а саме зниження нормальних В-клітин, виявляється помірне зниження кількості або нормальне значення Т-клітин [9]. На думку багатьох дослідників, аномальний фенотип В-клітин, у тому числі підвищений рівень CD21, низький рівень CD38, В-клітин, імовірно, призводить до неналежного виробництва автоантитіл, підвищеного рівня IgE, еозинофілії і тяжкої імунної цитопенії [6,8,9,16]. Пацієнти із *SOCS1* можуть мати

гіперIgE-подібний синдром з екземою та гнійними інфекціями [4], еозинофільний алергічний альвеоліт, а також загальний варіабельний імунodefіцит, подібний до фенотипу з гіпогаммаглобулінемією, Т-клітинною лімфопенією та гранулематозним лімфоцитарним інтерстиціальним захворюванням легень. Саме автоімунні та автозапальні ознаки є частими майже у всіх пацієнтів [8]. Виявлені зміни в клітинному імунітеті, підтверджені неодноразовими обстеженнями, в описаному нами випадку абсолютно корелюють із повідомленнями ряду публікацій щодо пацієнтів із *SOCS1*-дефіцитом і не мають ознак тяжкого імунodefіциту, але й не є ідеальними. Нами зареєстровано збільшення CD8, зменшення CD4, NK-лімфоцитів і CD19, підвищення відсотка двічі негативних Т-лімфоцитів (Neg. In T- Double LF (CD3+CD4-CD8-)) (рис. 3 а-з). У цього хворого показники гуморального імунітету в контрольних обстеженнях у динаміці були без відхилень. З метою виключення злоякісного захворювання системи крові в пацієнта проведено кількаразово аспіраційну, трепанаційну біопсію КМ та біопсію лімфовузлів. Гемобластоз заперечено. У результаті фіброколоноскопії виявлено виразки в клубовій кишці, гістологічно — муцинозну метаплазію в покривному епітелії. Це дало підстави діагностувати запальне захворювання кишечника: хвороба Крона з ураженням термінального відділу тонкої кишки. Верифікація кінцевого діагнозу автозапального синдрому, спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, відбулася за допомогою секвенування геному.

У численних наукових публікаціях доведено потенційну клінічну роль мутацій у гені *SOCS1* щодо схильності до розвитку злоякісних захворювань [2,3,12,13,15,17]. У нашого хворого є обтяжений сімейний анамнез щодо онкопатології по батьківській лінії. Можливо, саме батько є носієм мутації *SOCS1*, яку успадкував хлопчик. Про це може свідчити ізольована тромбоцитопенія та Лімфома Годжкіна в батька згаданої дитини. Через високу вартість обстеження за кордоном батько не обстежувався (дитину обстежено на благодійній основі лабораторією 3 billion, м. Сеул, Республіка Корея).

Лікування зареєстрованих випадків гаплонедостатності *SOCS1* включає кортикостероїди, агоністи рецепторів тромбопоєтину, внутрішньовенні імуноглобуліни і різні імуносупресивні терапії, у тому числі ритуксимаб, гідроксихлорхін, мофетил мікофенолату, рапаміцин і засоби

проти фактора некрозу пухлин [8,16]. Частиною комплексного лікування пацієнтів із вродженими порушеннями імунітету, що є вторинними внаслідок дисрегуляції шляху JAK-STAT, є вибір відповідного інгібітора JAK. Наразі схваленими препаратами є тофацитиніб, барицитиніб, руксолитиніб та упадацитиніб [8,11]. Можливість розвитку злякисних новоутворень у пацієнтів із гаплонедостатністю *SOCS1* з лікуванням інгібіторами JAK або без них також не встановлено, хоча описано єдине повідомлення про лімфому Годжкіна, пов'язану із застосуванням такої лінії терапії [6,8]. Тому клініцисти, які опікуються хворими із *SOCS1* гаплонедостатністю, особливо тими, які отримують інгібітори JAK або інші імуносупресивні препарати, повинні бути уважними щодо клінічних ознак злякисності і/або лімфопроліферації. *SOCS1* експресується як у гемопоетичних, так і в негемопоетичних клітинах [5,14], що має важливе значення для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин як варіанта лікування пацієнтів із вродженими порушеннями імунітету.

Висновки

Автозапальний синдром, спричинений гетерозиготною мутацією в гені *SOCS1*, є надзвичайно рідкісним захворюванням. Запідозрити його можна за рядом клінічних і лабораторних ознак: стійка нез'ясована цитопенія, генералізований лімфопроліферативний синдром, рецидивуюча гарячка, афтозний стоматит, синдром подразненого кишечника. Описаний нами клінічний випадок показує необхідність мультидисциплінарного діагностичного підходу зі співпрацею фахівців різних медичних спеціальностей, у тому числі гематологія/онкологія, генетика, радіологія, ревматологія, лабораторна діагностика, патогістологія та імунологія, для діагностики та подальшого клінічного спостереження за такими пацієнтами. Секвенування геному є потужним діагностичним методом для виявлення певних генетичних дефектів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Afzal W, Owlia MB, Hasni S, Newman KA. (2017). Autoimmune Neutropenia Updates: Etiology, Pathology, and Treatment. *South Med J.* 110 (4): 300–307. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000637.
2. Beaurivage C, Champagne A, Tobelaim WS, Pomerleau V, Menendez A, Saucier C. (2016). *SOCS1* in cancer: An oncogene and a tumor suppressor. *Cytokine.* 82: 87–94. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.005.
3. Chen SS, Wu WZ, Zhang YP, Huang WJ. (2020). Gene polymorphisms of *SOCS1* and *SOCS2* and acute lymphoblastic leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 24 (10): 5564–5572. doi: 10.26355/eurrev_202005_21342.
4. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL et al. (1999). Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 65 (3): 735–744. doi: 10.1086/302547.
5. GTEx Consortium. (2020). The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science.* 369 (6509): 1318–1330. doi: 10.1126/science.aaz1776.
6. Hadjadj J, Castro CN, Tusseau M, Stolzenberg MC, Mazerolles F, Aladjidi N et al. (2020). Early-onset autoimmunity associated with *SOCS1* haploinsufficiency. *Nat Commun.* 11 (1): 5341. doi: 10.1038/s41467-020-18925-4.
7. Hale RC, Owen N, Yuan B, Chinn IK; *SOCS1* Study Group. (2023). Phenotypic Variability of *SOCS1* Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 43 (5): 902–906. doi: 10.1007/s10875-023-01460-4.
8. Körholz J, Gabrielyan A, Sowerby JM, Boschann F, Chen LS, Paul D et al. (2021). One Gene, Many Facets: Multiple Immune Pathway Dysregulation in *SOCS1* Haploinsufficiency. *Front Immunol.* 12: 680334. doi: 10.3389/fimmu.2021.680334.
9. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K et al. (2020). Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of *SOCS1*. *J Allergy Clin Immunol.* 146 (5): 1194–1200.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.033.
10. Mart G, Malkan UY, Buyukasik Y. (2022). Determination of etiology in patients admitted due to isolated leukopenia. *Medicine (Baltimore).* 101 (33): e30116. doi: 10.1097/MD.00000000000030116.
11. Michniacki TF, Walkovich K, DeMeyer L, Saad N, Hannibal M, Basiaga ML et al. (2022). *SOCS1* Haploinsufficiency Presenting as Severe Enthesitis, Bone Marrow Hypocellularity, and Refractory Thrombocytopenia in a Pediatric Patient with Subsequent Response to JAK Inhibition. *J Clin Immunol.* 42 (8): 1766–1777. doi: 10.1007/s10875-022-01346-x.
12. Mottok A, Renné C, Willenbrock K, Hansmann ML, Bräuninger A. (2007). Somatic hypermutation of *SOCS1* in lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma is accompanied by high *JAK2* expression and activation of *STAT6*. *Blood.* 110 (9): 3387–3390. doi: 10.1182/blood-2007-03-082511.
13. Ryu JY, Oh J, Kim SM, Kim WG, Jeong H, Ahn SA et al. (2022). *SOCS1* counteracts ROS-mediated survival signals and promotes apoptosis by modulating cell cycle to increase radiosensitivity of colorectal cancer cells. *BMB Rep.* 55 (4): 198–203. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.4.191.
14. Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, Valdovino-Gonzalez AG, White BM, Zapardiel-Gonzalo J et al. (2018). Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. *Cell.* 175 (6): 1701–1715.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.022.
15. Schuhmacher B, Bein J, Rausch T, Benes V, Tousseyn T, Vornanen M et al. (2019). *JUNB*, *DUSP2*, *SGK1*, *SOCS1*

- and CREBBP are frequently mutated in T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 104 (2): 330–337. doi: 10.3324/haematol.2018.203224.
16. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E et al. (2020). Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*. 583 (7814): 90–95. doi: 10.1038/s41586-020-2265-1.
17. Ying J, Qiu X, Lu Y, Zhang M. (2019). SOCS1 and its Potential Clinical Role in Tumor. *Pathol Oncol Res*. 25 (4): 1295–1301. doi: 10.1007/s12253-019-00612-5.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900 58125146100; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020; <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Тимчишин Соломія Михайлівна — лікар-імунолог, дерматовенеролог дитячий відділення педіатрії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-6737-1522>.

Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. променевої діагностики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>.

Волощук Віта Богданівна — лікар-педіатр, дитячий гастроентеролог відділення педіатрії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0001-5367-4434>.

Лізаров Юрій Володимирович — лікар-онколог дитячий відділення дитячої онкогематології КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства». Адреса: м. Луцьк, вул. Загородня, 2. <https://orcid.org/0009-0002-2171-4179>.

Кочеркевич Тарас Олегович — лікар-ендоскопіст відділення діагностики КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-8798-2945>.

Кремінська Олена Семенівна — зав. лабораторії онкогематології, лікар-цитолог Медичної лабораторії CSD LAB, 02000. Адреса: м Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0009-0003-8196-6519>.

Мих Алла Миколаївна — зав. клініко-діагностичної лабораторії, лікар-цитолог КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Середич Лілія Петрівна — лікар-цитолог клініко-діагностичної лабораторії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>.

Кіцера Наталія Іванівна — д.мед.н., ст.н.с. відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАНМ України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-6617-9336>.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.