

Синдром Омена

Студент: Юровских К.
С.

339 группа

Синдром Оменна представляет собой аутосомно-рецессивное фатальный комплексный иммунодефицит, с резко повышенной восприимчивостью к инфекциям и инфильтрацией кожи, кишечника, печени и селезенки Т-лимфоцитами.

У больных наблюдаются эритродермия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия упорный понос. В некоторых случаях обнаружены мутации генов, кодирующих RAG1 и RAG2.



RAG гены — группа генов, детерминирующих структуру и биосинтез рекомбиназ. Эти гены, находятся на хромосоме 11p13, участвуют в процессах соматической перестройки генов TCR (т-клеточный рецептор) и BCR(В-клеточный рецептор).

Кодируют два белка — RAG- 1и RAG-2, участвующих в перестройках генетических сегментов, кодирующих рецепторы иммунных клеток. И регулирующие **V(D)J-рекомбинации**.

Есть две формы:

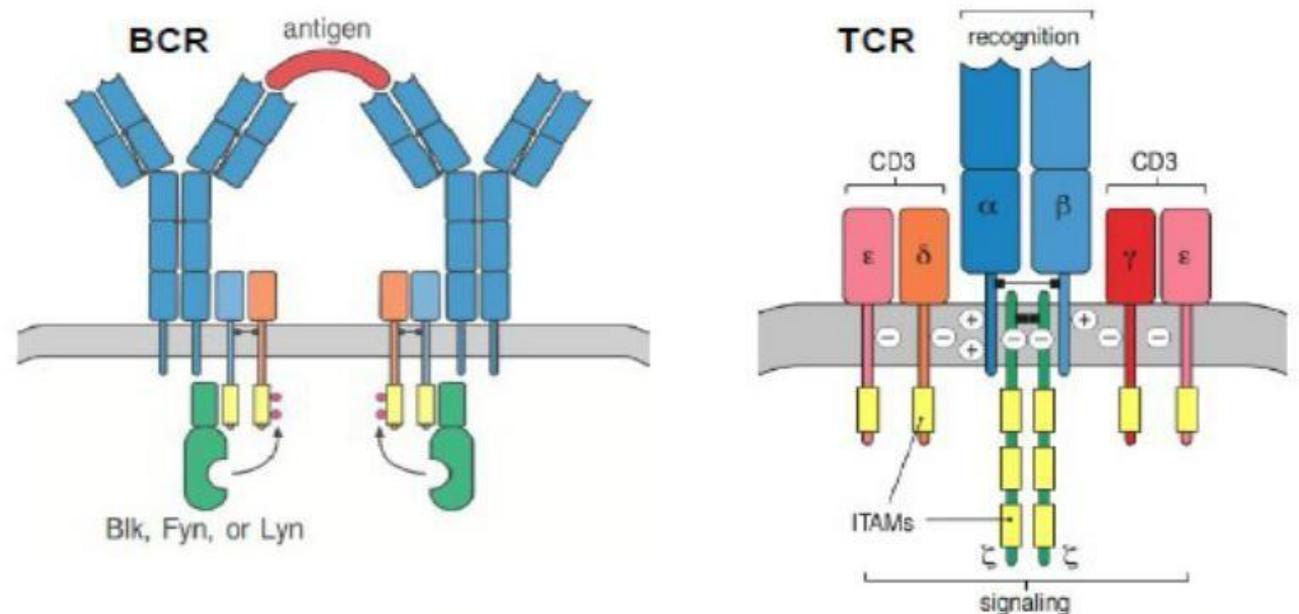
- Полный дефицит RAG1/RAG2 встречается редко и приводит к нарушению развитию отсутствию злых форм Т и В лимфоцитов,
- Мисенс мутация RAG1/RAG2 возникает не полный иммунодефицит. И функция RAG1/RAG2 частично сохранена.

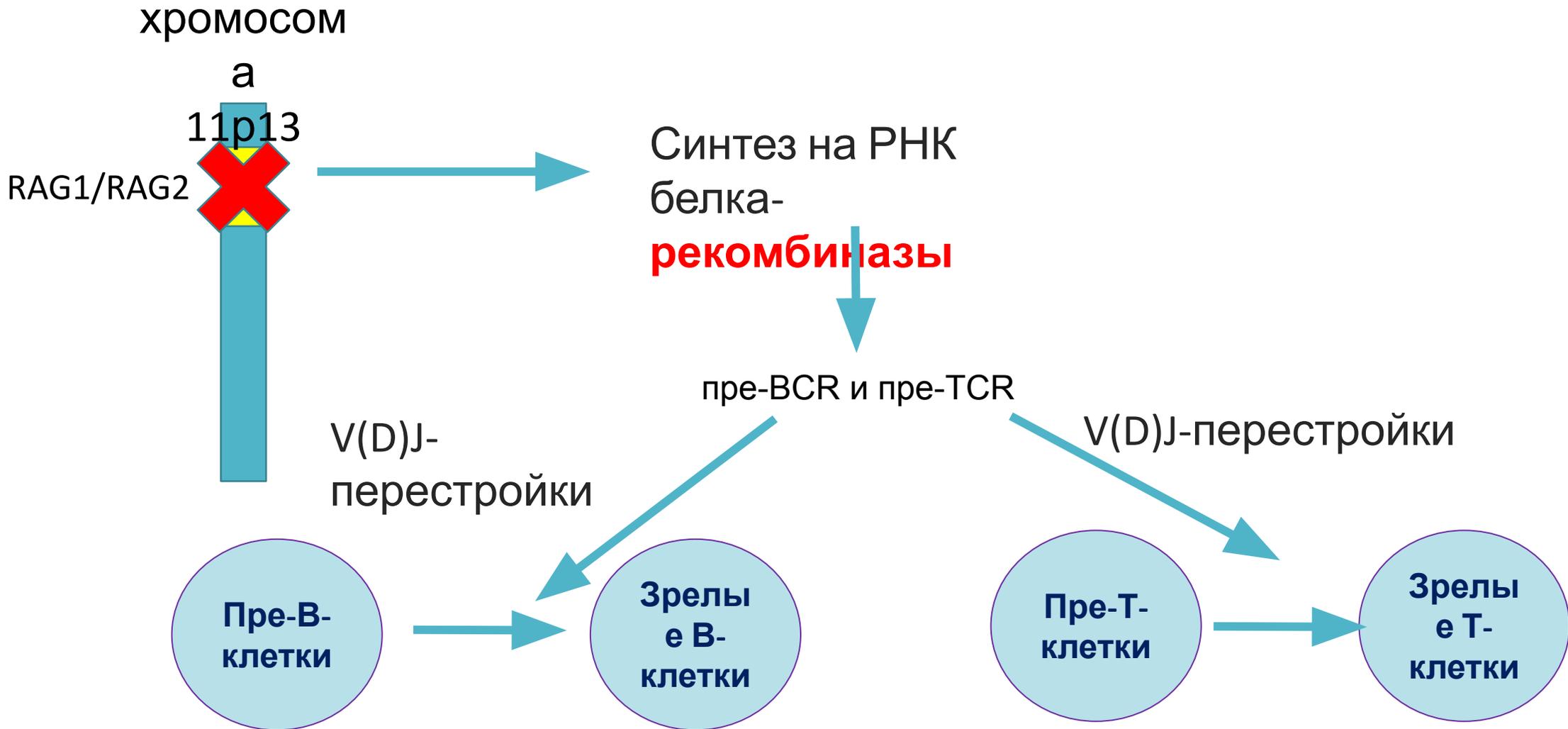
V(D)J-рекомбинация — механизм соматической рекомбинации ДНК, происходящий на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводящий к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора.

Гены иммуноглобулина и Т-клеточного рецептора состоят из повторяющихся сегментов, принадлежащих к трем классам: V (variable), D (diversity) и J (joining).

В процессе V(D)J-перестройки генные сегменты, по одному из каждого класса, соединяются вместе. Объединенная последовательность сегментов V(D)J кодирует переменные домены каждой из цепей рецептора или иммуноглобулина.

Антигенные рецепторы лимфоцитов





У больных синдромом Омена грудного возраста находят постоянный лейкоцитоз с выраженной эозинофилией и лимфоцитозом, повышенный уровень IgE, низкое содержание IgG, IgA и IgM в сыворотке, почти полное отсутствие В-лимфоцитов и увеличенное число аутореактивных Т-лимфоцитов. Преобладают Th2-клетки с резко нарушенной функции.

В крови больных присутствует очень мало CD4 Т-лимфоцитов, но число CD8 Т-лимфоцитов нормально или даже повышено. Лимфопения выражена лишь умеренно.

На В-лимфоцитах (несмотря на нормальное их число) и моноцитах не удастся обнаружить антигенов МНС класса II (HLA-DP, -DQ и -DR). Отсутствие этих антигенпредставляющих молекул нарушает реакцию на различные антигены, и поэтому у больных отмечается гипогаммаглобулинемия.

Кроме того, В-лимфоциты, лишенные антигенов МНС класса II, не стимулируют аллогенные клетки в смешанной культуре лейкоцитов. Пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены сохраняется, но ответ на антигены отсутствует.

Характерна резкая гипоплазия тимуса и других лимфоидных органов. Отсутствие молекул МНС класса II нарушает процессы селекции в тимусе и изменяет экспрессию комплекса TCR-CD3 на CD4 Т-лимфоцитах.

Клинические проявления

- Генерализованная эритродермия
- Гепато-спленомегалия
- Лихорадка
- Хроническая диарея
- Плохая прибавка массы тела
- Частая заболеваемость-энтеровирусными инфекциями, кандидоз и др.
- аллопеции



При полном дефиците RAG1/RAG2 (ТКИД)

- При вакцинации БЦЖ-диссеминация инфекции.
- При переливании не облученной крови развитие реакции «трансплантат против хозяина».



При частичном дефиците RAG1/RAG2

- Развитие диссеминации после прививки БЦЖ не происходит
- Не развивается реакция «трансплантат против хозяина».
- Развитие генерализованного отека.
- Выраженная воспалительная инфильтрация приводит к развитию склеродермии.

Лабораторные исследования

В общем анализе крови

- анемия
- тромбоцитопения
- лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (компенсаторной) и лимфоцитозом (за счет Th2 –клеток).

В биохимический анализ крови

- различные уровни активированных циркулирующих Т- клеток с очень низким ответом на стимуляцию антигенами и различным ответом на ФГА.
- отсутствие или очень низкий уровень В-клеток.
- Определяется гипопропротеинемия, гипогаммаглобулинемия (А. М. G), при повышенном уровне общего IgE, Уровень сывороточных IgA, IgM, IgG значительно снижен.

Специальные исследования

- На рентгенограмме Тимус гипоплазирован, со значительным истощением лимфоидного компонента и часто отсутствующими тельцами Гассала.
- При биопсии кожи обнаруживают лимфоцитарные инфильтраты, иногда обнаруживают гистиоциты и эозинофилы. Лимфоцитарные инфильтраты состоят активированных Т-клеток (CD45RO, DR), некоторые также экспрессируют CD 30.
- Увеличенных лимфатических узлах отсутствуют фолликулы, истощена популяция нормальных лимфоцитов и увеличено количество эозинофилов и ретикулярных клеток.

Лечение

Для лечения используют различные иммуносупрессивные препараты.

Неплохой эффект показало применение циклоспорина А,

Применение стероидов малоэффективно,

Показан положительный эффект от ежедневного применения ИНФ-γ одного ребенка, что сопровождалось клиническим улучшением, снижением эозинофилов и усиление пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены.