

**Я.Ю.РОМАНИШИН, дитячий імунолог, Л.В.КОСТЮЧЕНКО, канд. мед. наук,  
Л.С.ВИГОВСЬКА**

Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня

## Х-ЗЧЕПЛЕНИЙ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИЙ СИНДРОМ

**Ключові слова:** Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, синдром Дункана, EBV, SLAM-асоційований протеїн, XIAP, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (XLP, синдром Дункана) – це рідкісний первинний імунодефіцит з важкими імунодисрегуляторними феноменами (гіпогамаглобулінємія, лімфома, лімфогістіоцитоз тощо), які у типових випадках розвиваються після експозиції з вірусом Ештейна–Барра [10]. XLP зустрічається з частотою 1–3 випадки на 1 000 000 живонароджених хлопчиків [9]. До цього часу описано близько 400 випадків синдрому Дункана менше ніж у 100 сім'ях.

Вперше дану патологію виявив у 1969 році David T. Purtalo з колегами, які спостерігали сім'ю, де хлопчики помирали від інфекційного мононуклеозу. Одна з назв хвороби – синдром Дункана – пов'язана із прізвищем цієї сім'ї.

У 1975 р. D. Purtalo описав ще три сім'ї, в яких хлопчики мали імунодефіцит, асоційований з EBV-інфікуванням, і тоді захворювання було названо Х-зчепленим рецесивним прогресуючим комбінованим варіабельним імунодефіцитом, а через деякий час – Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [17].

Інфікованість вірусом Ештейна–Барра серед населення сягає 95 %. У 70 % випадків інфікування відбувається до трирічного віку. Більшість людей переносить інфекцію субклінічно або у вигляді незначного катарального синдрому в дитячому чи підлітковому віці. Клінічно виражена первинна інфекція наявна у вигляді інфекційного мононуклеозу у віці 5–15 років [2]. Єдиним резервуаром віруса Ештейна–Барра є людина, в якої він міститься в орофарингеальному секреті і найчастіше передається через слину («хвороба поцілунків»). Після первинного контакту вірус реплікується в епітелії верхніх дихальних шляхів, що супроводжується лізисом клітин та поширенням його на оточуючі тканини з подальшим розвитком віремії та ураженням лімфоретикулярної системи (печінка, селезінка, В-лімфоцити периферичної крові). Вірус має виражені імуностропні властивості з ураженням В-лімфоцитів, які після інфікування набувають здатності до необмеженої проліферації. Цей процес, характерний для всіх форм EBV-інфекції, називають імморталізацією (безсмертям) В-лімфоцитів.

У нормі імунна відповідь на продуктивну (гостру або реактивацію латентної) інфекцію здійснюється шляхом елімінування інфікованих вірусом В-клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами (переважно CD8+) та NK-клітинами, а також дією нейтралізуючих антитіл, які гальмують поширення віруса між клітинами-мішенями. Цитотоксична відповідь суворо контролюється антигенами МНС I класу [2].

Активування Т- і NK-клітин ініціюється взаємодією лігандів інфікованого В-лімфоцита з поверхневими молекулами, що відносяться до суперсімейства імуноглобулінів, гомологічних CD2: сигнальною молекулою, що активує лімфоцити (signalling lymphocyte activation molecule-SLAM (CD150), 2B4 (CD244), Ly-9 (CD-229), CD84. SLAM експресується на Т- і В-клітинах, 2B4- на Т- і NK-клітинах. Лігандами для них є SLAM і CD48 відповідно.

У результаті з'єднання SLAM із SLAM-асоційованим протеїном (SAP) у цитоплазмі Т- та NK-клітин відбувається передача сигналу активування лімфоцита (рис.).

SAP необхідний і для передачі активаційного сигналу з 2B4 на NK-клітинах [3, 13, 15].

При синдромі Дункана порушується взаємодія між В-, Т- та NK- клітинами, причому 60 % випадків захворювання зумовлені мутаціями гена, що кодує SLAM-асоційований протеїн (SAP). Локус X-хромосоми, що відповідає за розвиток XLP (Xq25), був картований Scare та співавторами у 1987 р., а у 1998 р. — двома незалежними групами дослідників (Coffey i співавторів та Sayos i співавторів) ідентифікований ген *SH2D1A* (*SAP, DSHP*), пошкодження якого призводить до розвитку даної патології. Дефіцит SAP призводить до порушення активації та зниження цитотоксичності CD8+ та NK-клітин, зменшення синтезу прозапальних та регуляторних цитокінів, у тому числі і INF-γ, у результаті чого прогресує поліклональна проліферація трансформованих вірусом В-клітин, що вважається причиною більшості фенотипових проявів X-зчепленого лімфопроліферативного синдрому [15].

Інші 40 % синдрому Дункана припадає на мутації гена, що кодує X-зчеплений інгібітор апоптозу (*X-linked inhibitor-of-apoptosis XIAP* або *BIRC4*). Даний білок відіграє ключову роль у пригніченні апоптозу клітин, який індукується або вірусною інфекцією, або гіперпродукцією каспаз (ферментів, які відповідають за смерть клітини). *XIAP* є необхідним для виживання і/або диференціювання NK-клітин і вважається потенційним регулятором лімфоцитарного гомеостазу *in vivo*. Дефіцит *XIAP* є причиною розвитку X-зчепленого лімфопроліферативного синдрому II типу, патогенез якого на даний час перебуває на етапі дослідження [9, 18].

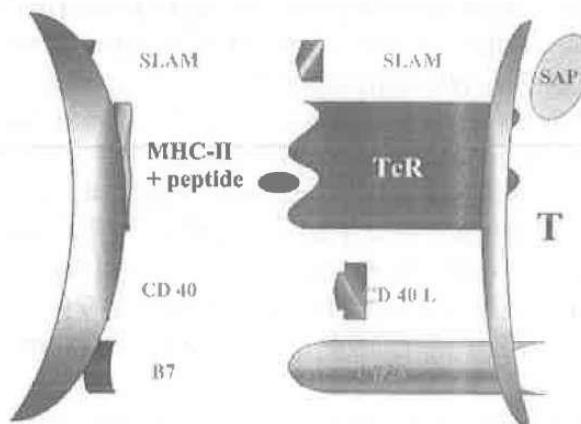
Клінічна картина синдрому Дункана характеризується вираженим поліморфізмом, проте найбільш часто зустрічаються такі феномени, як незвичайно важкий, «фатальний» перебіг інфекційного мононуклеозу, дизгамаглобулінемія, і/або лімфопроліферативні захворювання [6,10]. Маніфестація XLP може бути різною навіть у пацієнтів з однієї родини.

«Фатальний» інфекційний мононуклеоз спостерігається у 58 % хворих з XLP і зумовлений надмірною імунною відповіддю з неконтрольованою проліферацією цитотоксичних Т-лімфоцитів, EBV-інфікованих В-клітин, макрофагів. У хворого розвивається лімфаденопатія, гепатосplenомегалія, фульмінантний гепатит з розвитком печінкової недостатності, яка і є найчастішою причиною смерті даної категорії хворих і становить 90 %. При близькавічному перебігу EBV-інфекції також описані глибокі порушення кістково-мозкового кровотворення (аж до аплазії), некроз білої пульпи селезінки, мононуклеарний міокардит, інтерстиціальний нефрит [10].

Цитопенії як гострі стани у хворих з XLP розвиваються нечасто. Найбільш важкі цитопенії спостерігаються на фоні вірус-асоційованого гемофагоцитарного лімфогістоцитозу (*virus-associated haemophagocytic syndrome-VAHS*), який розвивається внаслідок В-клітинної експансії кісткового мозку, Т-клітинної цитотоксичності та цитокінемії. Клініка VAHS може розвинутися як на фоні важкого

інфекційного мононуклеозу, так і самостійно. Головні його прояви — це прогресуюча цитопенія з ураженням одного чи кількох паростків, явища лімфогістоцитарної гіперплазії та фагоцитозу клітин крові у кістковому мозку, рідше — в інших органах. При відсутності терапії VAHS призводить до смерті внаслідок ускладнень (важкі інфекції, кровотечі, серцево-легенева недостатність) майже у 100 % випадків [11].

У пацієнтів, що вижили після перенесеного «фатального» мононуклеозу, в майбутньому розвиваються такі ускладнення,



Активація Т-лімфоцитів при взаємодії з антиген-презентуючими клітинами

як дизгамаглобулінемія (31 %), лімфома (30 %), менш часто — апластична анемія (3 %), лімфоїдний грануломатоз (1,5 %) або некротизуючий васкуліт (1,5 %) [10].

Лімфоми у пацієнтів з синдромом Дункана у типових випадках є В-клітинного походження, високодиференційованими, неходжкінськими, часто екстранодальними з особливо пошироною локалізацією в тонкому кишечнику. 75 % лімфом виявляються в ілеоцекальному куті, інша можлива локалізація — ЦНС, печінка, нирки.

Слід відзначити, що у третини пацієнтів гіпогамаглобулінемія одного чи більше підкласів імуноглобулінів наявна ще до зустрічі з вірусом Епштейна–Барра і, як правило, імунологи встановлюють діагноз загального варіабельного імунодефіциту. Прогноз таких хворих є більш оптимістичним, якщо вони отримують регулярну замісну терапію довенними імуноглобулінами [1, 5].

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром слід запідозрити в особи чоловічої статі з:

- 1) фатальним або дуже важким перебіgom EBV-індукованого інфекційного мононуклеозу чи іншої вірусної інфекції (грип, аденовірус);
- 2) імунодефіцитом (зниження рівня Т-, В- та NK-клітин, гіпогамаглобулінемія);
- 3) лімфомою (особливо В-клітинною неходжкінською);
- 4) наявністю в родині осіб чоловічої статі з фенотипом або діагнозом XLP;
- 5) діагнозом гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, особливо з EBV-асоціацією [4, 8, 10].

Для підтвердження діагнозу проводять молекулярно-генетичне дослідження (*SH2D1A*- і/або *XIAP*-генів) і\або визначення експресії SAP-протеїну на Т-клітинах [7]. У літературі описано кілька типових випадків синдрому Дункана, коли було виявлено відсутність експресії SAP-білка на Т-лімфоцитах при відсутності мутації *SH2D1A* [16].

Лікування пацієнтів з XLP, у яких розвинулася фульмінантна EBV-інфекція з гемофагоцитарним синдромом, включає імуносупресивну терапію (етопозид, циклоспорин А, глюкокортикоїди, ритуксимаб) та довенні імуноглобуліни [11]. Після стабілізації стану проводять алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.

За даними міжнародного реєстру первинних імунодефіцитів (ESID), дотепер 7 пацієнтів з XLP отримали лікування шляхом алогенної трансплантації стовбурових клітин. У чотирьох з них спостерігалася повна імунна реконституція впродовж трьох років після трансплантації; троє померли у перші 100 діб унаслідок сепсису, дисемінованої аденоірусної інфекції та поліорганної недостатності [12].

Доволі оптимістичним видається лікування пацієнтів з використанням анти-CD20 (ритуксимаб). У двох хворих з XLP, які отримували дану терапію, спостерігалося повне зникнення симптомів гострої EBV- інфекції та відсутність появи фульмінантного інфекційного мононуклеозу і/або лімфоми впродовж дворічного спостереження [14].

### Клінічний випадок

У Західно-українському центрі дитячої імунології упродовж трьох років спостерігається пацієнт Т.С., 1988 р.н., який народився від першої вагітності перших термінових пологів, які перебігали без ускладнень, з масою тіла 3500 г. Спадковий анамнез не обтяжений. До 17-річного віку він вважався практично здоровим.

Хлопець захворів гостро у червні 2005 року, коли з'явилися високофебрильна гарячка, біль у горлі та збільшення шийних лімфатичних вузлів. На третій тиждень хвороби він був госпіталізований в інфекційну лікарню. На основі гострого початку захворювання та наявності типових симптомів (тонзиліт, генералізована лімфаденопатія, гепатосplenомегалія, пастозність обличчя, гіпертермічний синдром) встановлено діагноз інфекційного мононуклеозу. Впродовж наступних двох тиж-

нів хлопчик отримував преднізолон (2 мг/кг/добу), антибактеріальну (пеніцилін, цефотаксим, левофлоксацин) та протигрибкову (флуконазол) терапію без ефекту. Стан пацієнта погіршувався, що проявлялося у стійкості гіперпрексії, прогресуванні лімфопроліферативного синдрому та приєднанні некротичної ангіни. Для уточнення діагнозу виконано біопсію шийного лімfovузла та згідно з гістологічним дослідженням встановлено діагноз неходжкінської дифузної беркітоподібної лімфоми, з яким хворий був переведений у реанімаційне відділення Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні. Стан пацієнта при поступленні розцінювався як вкрай тяжкий, загрозливий для життя через порушення свідомості (сопор), проявів загальної інтоксикації. При клінічному огляді виявлено іктеричність шкіри та слизових оболонок з проявами геморагічного синдрому за гематомним типом (множинні екхімози, крововиливи у склери), пастозність обличчя, генералізована гіперплазія периферичних лімфатичних вузлів, явища дихальної (із загрозою асфіксії) та серцево-судинної недостатності, збільшений в розмірах живіт за рахунок гепатосplenомегалії (+8 та +3 см з-під реберної дуги відповідно) та асциту. За допомогою додаткових обстежень виявлено також гіперплазію бронхопульмонарних та мезентеральних лімфатичних вузлів, полісерозит (асцит, плеврит, гідроперикард), у гемограмі - анемію, тромбоцитопенію, у біохімічному аналізі крові – ознаки гепатиту з синдромом цитолізу та холестазу (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, гіпертрансфераземія), у коагулограмі – подовження протромбінового часу плазми, гіпофібриногенемія (таблиці 1–3).

Згідно з протоколом лікування лімфоми було розпочато преднізолонову префазу, а згодом доєднано цитостатичну терапію циклофосфаном. Проте незадовільна відповідь дитини на терапію та відсутність ознак лізису пухлини дали

Таблиця 1

*Загальний аналіз крові*

Дата	Ер т/л	НВ г/л	Ле г/л	П, %	С, %	Л, %	М, %	ШОЕ, мм/год	Tr, г/л
10.07.2005	2,94	87	4,7	9	61	28	2	83	144
17.07.2005	2,74	83	1,9	2	8	88	2	71	307
26.08.2005	3,86	109	10	5	20	65	9	12	329

Таблиця 2

*Біохімічні показники*

№	Назва	Дата			Норма
		8.07.2005	10.07.2005	23.08.2005	
1.	Загальний білок (г/л)	70	60,5	70	65–86
1.	Альбумін (г/л)		20,5	34	35–50
2.	АЛТ	261	211	26	8,9–57,5
3.	АСТ	591	362	81	13–52
4.	ЛДГ	1691	1121		150–300
5.	Загальний білірубін (мкмоль/л)	79	39,8		1,7–20
6.	Пряний білірубін (мкмоль/л)	42	15,9		0–6,84

Таблиця 3

*Коагулограма*

Показники	8.07.2005	Норма
Час рекальцифікації	5хв 47с	1–2 хв
Етаноловий тест	Від'ємний	Від'ємний
Протромбіновий час плазми	23,8 с	14,5–17,5 с
Тромботест	3 ф	3–6 фаза
Загальний фібриноген	1,9 г/л	2–4 г/л
Час фібринолу	4 год	2–5 год

підстави сумніватися у вірогідності попереднього діагнозу. А тому гістологічні препарати повторно досліджувалися кількома спеціалістами в Україні та за кордоном.

Висновок гістологічної лабораторії Королівського університету (Лондон, Англія): виражений лімфопроліферативний синдром, який спостерігається у хворого, зумовлений EBV-інфекцією, оскільки в препараті лімфатичного вузла В-клітини поліклонального походження. Це дало змогу виключити у хворого В-лімфому.

Дослідження парних сироваток підтвердило підвищення титру капсидного IgG до EBV майже вдвічі, а згодом вірус Ештейна–Барра виявлено у крові методом ПЛР.

Підсумовуючи клінічні дані та виявлені зміни в ланках імунітету (таблиці 4, 5) – гіпергамаглобулінемію, дефіцит CD4+, CD19+ та NK-клітин, експансію CD8+, у пацієнта запідоозрено синдром Дунканна. Для верифікації діагнозу ДНК хлопчика було направлено до університетського медико-наукового центру м. Дебрецена (Угорщина), проте мутації SAP-гену, дослідженого методом секвенування, не виявлено.

Таблиця 4

*Гуморальний імунітет*

Дата	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
26.07.2005	3,04	>3,00	23,89
12.08.2005	3,72	2,54	16,03
23.08.2005	3,80	2,62	18,03
17.03.2008	0,2	0,74	10,23
Норма	0,7–3,1	0,56–3,5	6,4–13,5

Таблиця 5

*Клітинний імунітет*

	26.07.2005		17.08.2005		7.03.2006		15.03.2008		24.07.2008		норма
	%	г/л	%	г/л	%	г/л	%	г/л	%	г/л	
CD3+	88	2,9	55	1,21	89	4,7	63	1,6	70	1,3	0,7–2,1
CD4+	15	0,4	15	0,33	9	0,5	39	0,98	40	0,74	0,3–1,4
CD8+	69	2,3	36	0,792	76	4,2	23	0,58	24	0,45	0,2–0,9
CD19+	2	0,066	2	0,044	1	0,055	6	0,15	11	0,2	0,1–0,5
CD16+/56+	2	0,066	5	0,11	2	0,11	11	0,28	7	0,13	0,09–0,6
СД20+	4	0,088	4	0,088							
СД21+	1	0,022	1	0,022							

Упродовж двох місяців, проведених у стаціонарі, хворий отримував противірусну (ацикловір), антибактеріальну (цефотаксим, іміпенем, меропенем, нетилміцин, ципрофлоксацин, метронідазол), протигрибкову (флуконазол, амфотерицин В) терапію, кортикоステроїди, введення IVIG, патогенетичне та симптоматичне лікування, на фоні чого клінічний стан його поступово поліпшився.

Упродовж наступних трьох років спостереження інфекційний синдром у хлопчика практично був відсутній, проте тривало утримувалися зміни у клітинному імунітеті: зниження рівня CD19+ (1–2 %, 44–66 клітин/мкл) та CD4+ (9–15%, 330–400 клітин/мкл). А в останньому аналізі гуморального імунітету виявлено зниження рівня IgA до 0,2 г/л.

Отже, зважаючи на наявність у пацієнта чоловічої статі важкого, загрозливого для життя перебігу інфекційного мононуклеозу EBV-етіології з розвитком імунодефіциту, діагноз Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому можна вважати ймовірним (згідно з діагностичними критеріями ESID) [9]. Відсутність мутації SAP-гену не спростовує діагноз, оскільки захворювання може бути зумов-

лене зниженням експресії гена *SH2D1A* і порушенням взаємодії SAP з поверхневими рецепторами SLAM, 2B4 та ін. Іншими причинами XLP у даному випадку можуть бути мутації інших генів, які мають відношення до контролю експресії гена *SH2D1A*, або мутації XIAP.

Відсутність клінічних проявів хвороби та позитивна динаміка імунологічних показників через три роки від початку клінічних проявів хвороби потребує подальшого спостереження та генетичного дообстеження пацієнта з вивченням кореляції генотип–фенотип.

Виявлення хворих з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом в Україні є недостатнім, що зумовлено насамперед низькою настороженістю та обізнаністю стосовно даної патології як імунологів, так і лікарів інших спеціальностей (інфекціоністів, гематологів, онкологів тощо). Впровадження генетичних досліджень в Україні дасть можливість діагностувати не лише типові, але і надзвичайно складні, з точки зору клініциста, атипові варіанти даної патології. Консервативне лікування хворих з XLP малоєфективне. Радикальне лікування (трансплантація стовбурових клітин крові) потребує кооперації України з країнами Євросоюзу, а згодом — розвитку аналогічних можливостей у нашій країні.

1. Aghamohammadi A, Kanegane H, Moein M, Farhoudi A, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlu M, Zargar AA, Miyawaki T. Identification of an SH2D1A
2. Mutation in a hypogammaglobulinemic male patient with a diagnosis of common variable immunodeficiency. Int J Hematol. 2003; 78: 45–7.
3. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.
4. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. Nat Genet. Oct 1998;20(2): 129-35.
5. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. et al. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. ESID-Newsletter 10,Apr.,2000,p.1-19.
6. Eastwood D., Gilmour K.C., Nistala K. et al. Prevalence of SAP gene defects in male patients diagnosed with common variable immunodeficiency. Clin. Exp. Immunol. 2004, v.137, p. 584-588.
7. Gaspar HB, Sharifi R, Gilmour KC, Thrasher AJ. X-linked lymphoproliferative disease: clinical, diagnostic and molecular perspective. Br J Haematol. 2002; 119: 585–95.
8. Gilmour K.C., Cranston T., Jones A. et al. // Diagnose of X-linked lymphoproliferative disease by analysis of SLAM-associated protein expression. Eur. J.Immunol. – 2000, – Vol. 30, – p. 1691–1697.
9. [http://bioinf.uta.fi/idr/Diag\\_XLP.html](http://bioinf.uta.fi/idr/Diag_XLP.html)
10. <http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF165.xml>
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=x-lpd>
12. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Crit Rev Oncol Hematol. 2002; 44: 259–72.
13. Lankester AC, Visser LF, Hartwig NG, Bredius RG, Gaspar HB, van der Burg M, van Tol MJ, Gross TG, Egeler RM. Allogeneic stem cell transplantation in X-linked lymphoproliferative disease: two cases in one family and review of the literature. Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 99–105.
14. Lewis J., Eiben L.J., Nelson D.L., Cohen J.I. Nichols K.E. et al. Distinct interaction of the X-linked lymphoproliferative syndrome gene product SAP with cytoplasmic domains of members of the CD2 receptor family. Clin. Immunol., 2001, Vol.100, P. 15–23.
15. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. Blood. Feb 1 2005;105(3):994-6.
16. Nichols,K.E., Ma, C.S., Cannons, J.L., Schwartzberg, P.L. & Tangye, S.G. Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. Immunol. Rev. 203, 180-199 (2005)
17. Nistala K.,Gilmour K.C., Cranston T., Davies E.G., Goldblatt D., Gaspar H.D. & Jones A.M.: X-linked lymphoproliferative disease: three atypical cases.Clin. Exp. Immunol. 126:126-130, 2001
18. Purtalo DT, Cassel CK, Yang JP, Harper R. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). Lancet. Apr 26 1975;1(7913):935-40.
19. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature. Nov 2 2006;444(7115):110-4.

Надійшла до редакції 17.03.2009.

**Я.Ю.Романишин, Л.В.Костюченко, Л.С.Виговская**

## Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ

**Ключевые слова.** Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Дункана, EBV, SLAM-ассоциированный протеин, XIAP, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, или синдром Дункана — это редкий генетически детерминированный первичный иммунодефицит. В типичных случаях характеризуется развитием фатального EBV-индукцированного инфекционного мононуклеоза и тяжелых иммунологических нарушений. В работе дано обозрение литературы и описан случай XLP с типичной клинической картиной, а также иммунологическими нарушениями, но без мутации SAP-гена.

**Y.Romanyshyn, L.Kostyuchenko, L.Vygovska**

## X-LINKED LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

**Key words:** X-linked lymphoproliferative syndrome, Duncan syndrome, EBV, SLAM-associated protein, XIAP, hemopoietic stem cell transplantation

### SUMMARY

X-linked lymphoproliferative syndrome (Duncan syndrome) is a rare genetically primary immunodeficiency, typically characterized by occurrence of fatal EBV-induced mononucleosis and severe changes in immunologic studies. This article contains reference list and clinical case of the patient with XLP, who presented typical clinical picture and changes in immunologic studies. Mutation of SAP-gene did not revealed.