

ВРОЖДЕННЫЙ ДИСКЕРАТОЗ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

© Емельянова Т.А., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С., Яковлева А.В.

Кафедра педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Врожденный дискератоз (синдром Цинссера-Энгмана-Коула) – относится к группе редких генетических синдромов, реализующихся проявлениями аномалий кожи, слизистых оболочек, костно-мозговой недостаточностью и склонностью к развитию злокачественных заболеваний. Данная патология встречается крайне редко, до настоящего времени точных данных нет, приблизительно распространенность составляет 1:1 000 000 человек в год при этом, болеют преимущественно лица мужского пола (в соотношении 3:1). Всего, по данным литературы, описано около 60 пациентов с данной патологией. В статье описан клинический случай врожденного дискератоза у ребенка 1 года 10 мес, его основные клинические проявления, особенности диагностики и методы лечения.

Ключевые слова: врожденный дискератоз, дети, генетика, гематология, дискерин.

CONGENITAL DYSCERATOSIS: CLINICAL OBSERVATION

Emelianova T.A., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A., Razyinkova N.S., Yakovleva A.V.

Department of Pediatrics of Kursk State Medical University, Kursk

Congenital dyskeratosis (syndrome of Zinsser-Engman-Cole) belongs to the group of rare genetic syndromes, which are manifested by skin and mucous membranes abnormalities, bone marrow insufficiency and a tendency to develop malignant diseases. This pathology is extremely rare, up to the present time there are no exact data, approximately the prevalence is 1: 1 000 000 per year, with predominantly male patients (in the ratio of 3: 1). In total, according to the literature, about 60 patients with this pathology are described. The article describes the clinical case of congenital dyskeratosis in a child aged 1 year 10 months, its main clinical manifestations, features of diagnosis and treatment.

Keywords: congenital dyskeratosis, children, genetics, hematology, dyskerin.

Врожденный дискератоз (ВДК) является наследственным заболеванием, передающимся по сцепленному с X-хромосомой, аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивным типам. Три четверти случаев наследуются рецессивно, посредством X-хромосомы, одна треть – по аутосомно-доминантному механизму. Спектр заболеваний, входящих в группу ВДК, значительно расширился с момента его первоначального описания в 1910 г., когда немецкий врач-дерматолог Цинссер описал клинический случай с дистрофией ногтей, лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и аномалией пигментации кожи у двух братьев. Затем описание синдрома было дополнено американскими учеными Энгменом и Коулом, в честь которых он и получил свое название. В последующем были описаны другие «недерматологические» симптомы, вследствие чего сформировалось представление о ВДК как о мультисистемном заболевании [1]. Известно, что мужчины болеют чаще, чем женщины, в примерном соотношении 3:1. На сегодняшний день точная распространенность ВДК неизвестна, приблизительно распространенность заболевания составляет 1:1 000 000 человек в год [6].

Врожденный дискератоз – генетически гетерогенное заболевание с разными типами наследования. На данный момент известны более 10 генов (DKC1; RTEL1; TERC; TERT; NOP10;

NOLA1,2,3; WRAP53; NHP2; TINF2; TCAB1 и др.), ответственных за развитие ВДК [4, 9]. Все они играют важную роль в поддержании длины теломера, что и является основным звеном механизма развития заболевания.

Одним из генов ВДК картирован на Xq28 и получил название «дискерина» DKC1. В настоящий момент доказана роль дискерина в ингибции апоптоза экспрессирующих его клеток. Так, Филипп Дж. Мейсон и др. показали что мутации в DKC1 вызывают врожденный дискератоз с различной степенью тяжести, при этом у мальчиков развивается классическая триада (сетчатая пигментация кожи, аномальный рост ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек) и аплазия костного мозга [3].

При исследовании больных с врожденным дискератозом T. Vulliamy et al. было установлено, что ген, кодирующий РНК-компонент теломеразы TERC, расположенный в 3q, был выбран в качестве гена-кандидата, и обнаружена делеция 3'74 оснований кодирующей области TERC [11].

Укорочение теломеры вызывает хромосомную нестабильность, которая может приводить к гибели клеток и истощению пула стволовых клеток. При этом заболевание, связанное с мутациями TERC, имеет менее тяжелое течение. Так, в исследованиях было показано, что низкая частота мутаций TERC была обнаружена у группы детей

с тяжелой апластической анемией и миелодиспластическим синдромом, которые получили трансплантацию костного мозга [8].

Манифестация заболевания происходит в возрасте от 5 до 15 лет, поэтому первым с ним сталкивается педиатр. Симптомы развиваются постепенно, около 85% пациентов в дебюте разворачивают картину апластической анемии [10]. Классическими кожными проявлениями, составляющими триаду симптомов, являются: дистрофические изменения ногтей, характеризующиеся ломкостью, продольной исчерченностью, вплоть до полного исчезновения ногтевой пластины на 5 пальце стопы; сетчатая гиперпигментация кожи с характерной локализацией (лицо, шея, верхняя часть грудной клетки), которая проявляется как мелкими участками гиперпигментации в виде сетчатого рисунка кожи, так и крупными депигментированными участками (4-8 мм) на темном гиперпигментированном фоне; лейкоплакия слизистых оболочек, в большинстве случаев полости рта, особенно среднего отдела языка и неба. Часто возникают поражения глаз (конъюнктивит, блефарит, эктропион, катаракта, глаукома) [5]. К другим дерматологическим клиническим симптомам можно отнести атрофические ладонно-подошвенные эритемы и гиперкератоз, гипотрихоз ресниц, изъязвления слизистой полости рта, трещины вокруг ануса и в уретре. Характерной чертой всех эктодермальных проявлений является усугубление их с возрастом пациента и развитие раньше гематологических. У трети больных наблюдается умственная отсталость. Однако самым частым первым описанным клиническим симптомом являются рецидивирующие носовые кровотечения вследствие развития тромбоцитопении [2].

Гематологические характеристики ВДК не имеют специфических черт – наряду с панцитопенией выявляется макроцитоз и повышение концентрации НвF. В ранней фазе заболеваний исследование костного мозга выявляет повышение его клеточности, в более поздних стадиях – усугубляется панцитопения, что ведет к неизбежному падению клеточности костного мозга [10].

Среди аномалий, описанных при ВДК, отмечен тяжелый, прогрессирующий иммунодефицит, сочетающийся в некоторых случаях с гипоплазией мозжечка, склонность к развитию фиброза и цирроза печени и легких и предрасположенность к злокачественным новообразованиям, которые, по данным различных авторов, были зарегистрированы у 20% пациентов. При этом чаще поражалась полость ротоглотки и желудочно-кишечного тракта [2, 8].

Единственным методом лечения костномозговой недостаточности при ВДК является ал-

логенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Альтернативой ее является применение анаболических стероидов – оксиметолон (даназол или нилевар) в дозе 0,25 мг/кг/сутки, максимальная доза 2-5 мг/кг/сутки с хорошим ответом в 65% [7].

В качестве примера мы приводим клинический случай врожденного дискератоза, диагностированного у ребенка 1 года 10 мес.

Мальчик К., от молодых здоровых родителей. Семейный анамнез не отягощен. Ребенок родился от 1 беременности, протекавшей без патологии, 1 родов путем кесарева сечения, вес при рождении 2450,0, длина тела 47 см. На 7 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных в связи с проявлениями внутриутробной инфекции. Находился на грудном вскармливании до возраста 1,5 месяцев.

С возраста 1 года наблюдается в ФГБУ «Микрохирургии глаза» им. Федорова по поводу тотального помутнения стекловидного тела, отслойки сетчатки правого глаза.

В сентябре 2015 года (возраст 1 год, 5 мес) поступил в инфекционную больницу г. Курска с проявлениями ОРВИ, острого фарингита, афтозного стоматита, впервые возникшего фебрильного судорожного синдрома. При обследовании в гемограмме выявлена нормохромная анемия со снижением уровня гемоглобина до 100 г/л, тромбоцитопения (92-120-122 тыс.), на ЭЭГ эпиактивности не зарегистрировано.

В феврале 2016 года (1 год, 10 мес.) отмечалась прогрессия цитопении и геморрагического синдрома с появлением большого количества экхимозов на коже туловища и конечностей. В гемограмме: гемоглобин 95 г/л, эритроциты $2,78 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 1,03, ретикулоциты 3%, тромбоциты $14 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,6 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 39%, лимфоциты 59%, моноциты 1%, СОЭ 35 мм/ч, в связи с чем госпитализирован в отделение гематологии Областной клинической больницы г. Курска.

При первичном осмотре в стационаре: физическое развитие соответствует возрасту (вес 12 кг, рост 87 см, $S0,5 м^2$), кожные покровы бледно-розовые, обильная геморрагическая сыпь на коже рук, ног, передней поверхности грудной клетки по типу экхимозов, слизистая ротовой полости без патологических изменений. Обращают на себя внимание койлонихии и явления дистрофии на ногтевых пластинах рук (рис. 1). В контакт вступает легко, психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 98 в мин. Живот мягкий, болезненности при пальпации не выявлено. Пе-

чень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

При проведении динамического лабораторного контроля отмечены проявления нормохромной анемии (гемоглобин 89-104 г/л), тромбоцитопении (14 тыс.).

По данным трепанобиопсии: Структура костных балок в пределах возрастной нормы. Клеточность костного мозга резко снижена, отмечается отсутствие мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков. Кроветворный костный мозг представлен скоплениями нормоцитов.

В миелограмме: костный мозг скудный. Тип кроветворения нормобластический. Бластные клетки в препарате не обнаружены. Угнетены все ростки кроветворения, в препаратах присутствуют жировые пустоты. Обнаружены единичные нормоциты (1%) в левой точке. Клетки стромы костного мозга присутствуют 0,8% (левая точка), 0,2% (правая точка). Так же обнаружены пяти- и шестиядерные клетки в обеих точках – похожие на остеокласты (крупных размеров, нежного базофильного тона, содержится пылевидная азурофильная зернистость. Ядра расположены отдельно друг от друга (5-6) крупных размеров 10-15 мкм овальной формы. Ядерный хроматин образует нежное сплетение. В некоторых ядрах просматриваются ядрышки (мелкие). Обнаружен в правой точке макрофаг 0,2%. Скопление единичных ретикулярных (больших) клеток, а также их скопления до 3-4 штук – 0,8%. Мегакариоциты не обнаружены (при подсчете присутствуют единичные макротромбоциты – 3 штуки). Гранулоцитарный росток составляет 12,6% (левая точка) и 10,6% (правая точка) (норма 57,1-66,5%). Эритроидный росток

– 0-1% (норма 14,5-26,5%). Количество моноцитов составляет 5% (норма 0,7-3,1%). Лимфоциты уродливой формы присутствуют.

С заместительной целью ребенку проводились трансфузии тромбоконцентрата и эритро-массы.

По данным КТ головного мозга: плотность вещества мозга не изменена. Признаков объемного воздействия не определяется. Форма желудочковой системы не определяется. Расширен четвертый желудочек – индекс 5,2, срединные структуры не смещены. Субарахноидальные пространства полушарий мозга дифференцируются в соответствии с возрастом. Увеличена затылочная цистерна за счет частичной гипоплазии миндалин и нижнего червя мозжечка. Полученные данные могут соответствовать моновентрикулярной гидроцефалии без признаков ликворной гипертензии, варианту Денди-Уолкера (рис. 2).

Заключение невропатолога: Резидуально-органическое поражение ЦНС: вариант Денди-Уолкера. Синдром гипервозбудимости.

В апреле 2016 проведено молекулярно-генетическое обследование в г. Москве (Евроген): при сравнении первичной нуклеотидной последовательности кодирующей области и областей экзон-интронных соединений экзона 6 гена *TINF2* образца ДНК № 133.1 с референсной последовательностью мРНК с помощью программы SeqMap^{mm11}, а также анализа полученных данных с помощью программы BLAST обнаружена мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания NM 001099274.1c.852dupA (pVal285 Vet) в гетерозиготном состоянии. Поиск мутаций в гене *TERC* не обнаружен.



Рис. 1. Колонихии и дистрофия ногтевых фаланг.



Рис. 2. Компьютерная томограмма головного мозга. Расширение четвертого желудочка, увеличение за- тылочной цистерны за счет частичной гипоплазия миндалин и нижнего червя мозжечка.

Консультирован в ФГБОУ «ФНКЦ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, поставлен диагноз: врожденный дискератоз (мутация *TINF2*), синдром Денди-Уолкера.

В качестве терапии рекомендовано лечение андрогенами: даназол (оксиметалон или нилевар). Получал даназол 5 мг на кг массы тела в сутки на протяжении 3 месяцев, ввиду отсутствия эффекта препарат отменен.

С целью купирования костномозговой недостаточности ребенку показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая отсутствие совместимых родственных доноров, рекомендован поиск неродственного добровольного донора.

В настоящий момент отмечается трансфузионная зависимость от компонентов крови, госпитализация ежемесячно в связи с ухудшением состояния.

Таким образом, у данного пациента имеет место самое тяжелое проявление врожденного дискератоза – прогрессирующая костномозговая недостаточность кроветворения, требующая проведения радикальной терапии – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако эффективность данной методики, по данным литературы, не дает полного исцеления: даже при успешном приживлении донорского костного мозга подавляющее число пациентов умирают от реакции «трансплантат против хозяина» в связи с уже имеющимися изменениями в органах и иммунодефицитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Еришов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.А., Цетлина В.А., Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Татаринова О.С., Горонкова О.В., Шелихова Л.Н., Масчан М.А., Плясунова С.А., Коновалов Д.М., Терещенко Г.В., Сметанина Н.С. Врожденный дискератоз: анализ клинических случаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 90-95. [Ershov N.M., Ovsyannikova G.S., Khachatryan L.A., Tsetlina V.A., Suntsova E.V., Baydildina D.D., Tatarinova O.S., Goronkova O.V., Shelikhova L.N., Maschan M.A., Plyasunova S.A., Konovalov D.M., Tereshchenko G.V., Smetanina N.S. Congenital dyskeratosis: analysis of clinical cases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93(6): 90-95 (in Russ.)]
2. Aalfs C.M., van den Berg H., Barth P.G., Hennekam R.C. The Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: the fourth case of a separate entity with prenatal growth retardation, progressive pancytopenia and cerebellar hypoplasia // *Eur J Pediatr*. – 1995. – Vol. 154, N 4. – P. 304-308.
3. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A., Chanock S.J., Weksler B.B., Willner J.P., Peters J.A., Giri N., Lansdorp P.M. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, N 5. – P. 1439-1447. – DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
4. DKCA1 – dyskeratosis congenita, autosomal dominant 1 [Electronic resource] // OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. – Access mode: <http://omim.org/>, free (02.07.2018)

5. *Dokal I.* Dyskeratosis congenita // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2011. – Vol. 2011. – P. 480-486. – DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.480.
6. *Dokal I.* Dyskeratosis congenita in all its forms // Br J Haematol. – 2000. – Vol. 110, N 4. – P. 768-779.
7. *Drachtman R.A., Alter B.P.* Dyskeratosis congenita: clinical and genetic heterogeneity. Report of a new case and review of the literature // Am J Pediatr Hematol Oncol. – 1992. – Vol. 14, N 4. – P. 297-304.
8. *Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W., Walne A., Mason P.J., Dokal I.* Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation // Blood. – 2006. – Vol. 107, N 7. – P. 2680-2685. – DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
9. *Savage S.A., Giri N., Baerlocher G.M., Orr N., Lansdorp P.M., Alter B.P.* TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita // Am J Hum Genet. – 2008. – Vol. 82, N 2. – P. 501-509. – DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.10.004.
10. *Savage S.A., Alter B.P.* Dyskeratosis congenita // Hematol Oncol Clin North Am. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 215-231. – DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.003.
11. TERC gene [Electronic resource] // Genetics Home Reference. – Access mode: <http://ghr.nlm.nih.gov/>, free (02.07.2018)