

В.М. Козлова¹, Е.Е. Зеленова^{1, 2}, Т.Т. Валиев^{1, 3}, В.В. Семенова^{1, 2},
Т.В. Наседкина^{1, 2}, С.Н. Михайлова¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Наследственные синдромы в детской онкогематологии

Автор, ответственный за переписку:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Онкогематологические заболевания занимают первое место в структуре злокачественных новообразований детского возраста. Соматические мутации в клетках опухолевых клонов хорошо изучены, включены в современные классификации, используются для стратификации больных на прогностические группы риска и выбора программы терапии. В то же время описано более 50 наследственных синдромов, ассоциированных с развитием гемобластозов. Часть из них (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, микроделеционные синдромы и др.) обусловлены хромосомной патологией, для других описаны альтерации одного или нескольких генов с различным типом наследования и возрастом манифестации онкогематологических заболеваний. Гены предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям участвуют в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, иммунного ответа и работы костного мозга. В данной статье приведены актуальные данные о генетических синдромах, ассоциированных с развитием гемобластозов с описанием собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: гемобластозы, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии 8-й хромосомы, микроделеционный синдром, синдром Ли – Фраумени, синдром Ниймегена, синдром Блума, анемия Фанкони

Для цитирования: Козлова В.М., Зеленова Е.Е., Валиев Т.Т., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Михайлова С.Н. Наследственные синдромы в детской онкогематологии. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):557–573. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2665>

ВВЕДЕНИЕ

Гемобластозы — крайне гетерогенная группа системных злокачественных новообразований (ЗНО) из клеток кроветворной и лимфоидной тканей с вовлечением в патологический процесс других органов и систем организма.

В подавляющем большинстве гемобластозы ассоциированы с соматическими генными мутациями и хро-

мосомными aberrациями [1–8]. Современные методы диагностики, включая FISH-исследование, позволяют не только классифицировать онкогематологические заболевания, но и подбирать оптимальные схемы лечения, включая таргетную терапию. Так, например, для пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с наличием химерного гена *BCR-ABL1* — результата транслокации t(9;22)(q34;q11.2) [9, 10] успешно исполь-

Valentina M. Kozlova¹, Ekaterina E. Zelenova^{1,2}, Timur T. Valiev^{1,3}, Vera V. Semenova^{1,2},
Tatiana V. Nasedkina^{1,3}, Svetlana N. Mikhailova¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

² V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Hereditary syndromes in pediatric hematooncology

Hematooncological diseases head the list in the structure of malignant neoplasms of childhood. Somatic mutations in tumor clone cells have been well studied, included in modern classifications, and are used to stratify patients into prognostic risk groups and select a therapy program. At the same time, more than 50 hereditary syndromes associated with the development of hemoblastoses have been described. Some of them (Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, microdeletion syndromes et al.) are caused by chromosomal pathology, while others describe alterations of one or more genes with different types of inheritance and age of manifestation of hematooncological diseases. Genes of predisposition to hematooncological diseases are involved in the processes of DNA repair, regulation of the cell cycle, immune response and bone marrow function. This article presents current data on genetic syndromes associated with the development of hemoblastosis with a description of their own clinical observations.

Keywords: hemoblastosis, Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, trisomy E syndrome, microdeletion syndrome, Li-Fraumeni's syndrome, Nijmegen's Breakage Syndrome, Bloom's syndrome, Fanconi's anemia

For citation: Kozlova Valentina M., Zelenova Ekaterina E., Valiev Timur T., Semenova Vera V., Nasedkina Tatiana V., Mikhailova Svetlana N. Hereditary syndromes in pediatric hematooncology. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):557–573. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2665>

зуется ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы иматиниб мезилат, который существенно улучшает результаты лечения пациентов и позволяет в большинстве случаев отказаться от проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [9, 10]. Однако в ряде случаев пациенты имеют наследственную предрасположенность к развитию гемобластозов. Данная группа больных требует особого наблюдения, что уже отражено в классификации миелоидных неоплазий (ВОЗ, 2016), где гемобластозы, ассоциированные с наследственными синдромами, выделены в самостоятельную нозологическую единицу [11]. Кроме того, многие синдромы, манифестирующие с других клинических проявлений, например первичного иммунодефицита (ПИД), впоследствии могут привести к развитию онкогематологического заболевания. В связи с этим ДНК-диагностика наследственных форм гемобластозов особенно актуальна в контексте своевременной постановки генетического диагноза и дальнейшего динамического наблюдения за пациентами с целью раннего выявления ЗНО.

Хромосомная патология, как правило, сопровождается широким спектром клинических проявлений, которые во многом зависят от протяженности локуса хромосомного дисбаланса. Однако, независимо от вида анеуплоидии, а также размера делеции/дупликации,

хромосомные болезни в большинстве случаев ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО различных локализаций, включая гемобластозы [12–15] (табл. 1).

Среди пациентов с хромосомной патологией наиболее часто гемобластозы встречаются у лиц с синдромом Дауна, причем преобладающей формой ЗНО являются острые лейкозы [17]. Несмотря на это, в практике врачей НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова (далее — НИИ ДООиГ) неоднократно встречались клинические наблюдения с другими типами гемобластозов.

Клиническое наблюдение № 1

Больная 2 лет. Ребенок от седьмой беременности, самостоятельных срочных родов. После рождения было выполнено цитогенетическое исследование — подтвержден синдром Дауна (кариотип 47,XX,+21). Диагностирован врожденный порок сердца (выполнена пластика дефекта межжелудочковой перегородки, пластика трикуспидального клапана). За 2 года жизни больная дважды перенесла пневмонию, отмечались частые ОРВИ.

У матери в анамнезе две замершие на раннем сроке беременности, гемобластоз у сына двоюродной сестры матери (погиб в 4 года от осложнений основного заболевания).

Таблица 1. Хромосомная патология, наиболее часто ассоциированная с развитием гемобластозов

Table. 1. Chromosomal pathology, most often associated with the development of hemoblastosis

Синдром	Цитогенетическая характеристика	Вид гемобластоза	Сопутствующие клинические проявления
Синдром Дауна	Трисомия 21chr Транслокация t(14;21) Мозаицизм	ОЛЛ, МДС, ОМЛ, ЛХ [16, 17]	Умственная отсталость, пороки развития сердечно-сосудистой системы, плоский затылок, брахидактилия, «обезьянья» складка ладони, специфический лицевой фенотип (эпикант, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм, сглаженный фильтр, макроглоссия), ранняя манифестация болезни Альцгеймера, склонность к респираторным заболеваниям, ожирению и развитию ЗНО
Синдром Клайнфельтера	47,XXY — 80% 48,XXXY 49,XXXXY 47,XXY/46,XY	ХМЛ, ОЛЛ, ОМЛ, НХЛ [18, 19]	Крипторхизм (чаще двусторонний), микроорхидизм, высокий рост, гипогонадизм, бесплодие, ожирение по женскому типу, умеренная задержка умственного развития (в 50% случаев), сопровождающаяся нарушениями поведения, трудностями контакта со сверстниками, повышен риск герминогенных опухолей
Синдром Шерешевского – Тернера	45,XO — 50% 46,X,i(Xq) — 15% 45,XO/46,XX — 15% 45,XO/46,X,i(Xq) — 5%	ОЛЛ, НХЛ, ОМЛ [19, 20]	Нанизм, крыловидные кожные складки на шее, короткая шея с низкой линией роста волос, лимфатические отеки кистей и стоп у новорожденных, бочкообразная грудная клетка, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, гиперпигментация кожи, снижение зрения и слуха, врожденные пороки развития внутренних органов, бесплодие, яичники не развиты и имеют вид соединительнотканых тяжей, повышен риск герминогенных опухолей
Трисомия 8-й хромосомы	- полная трисомия - мозаичная форма	ОЛЛ [21]	Удлиненное лицо, выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой, контрактуры суставов, камптодактилия, клинодактилия, аплазия надколенника, аномалии ануса и позвоночника, сердечно-сосудистые и урогенитальные мальформации

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Note. MT — malignant tumor; HL — Hodgkin's lymphoma; NHL — non-Hodgkin lymphomas; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; AML — acute myeloid leukemia; CML — chronic myelogenous leukemia.

В возрасте 2 лет у ребенка появилось опухолевое образование в левой височной области. По данным компьютерного томографического (КТ) исследования: картина объемных образований черепа, диффузные деструктивные изменения костных структур черепа; признаки деструктивных изменений VI ребра справа, обеих подвздошных костей с наличием мягкотканых компонентов, внутригрудная, паховая, подмышечная лимфаденопатия.

Общий и биохимический анализы крови были в пределах возрастной нормы. При цитологическом исследовании костного мозга — бластная метаплазия. Иммунофенотипирование бластных клеток позволило констатировать их миелоидную природу — острый миелоидный лейкоз (M7-вариант).

Выявление TREC и KREC: TREC — 112,6 копий на 100 тыс. лейкоцитов, число копий на 1 мкл — 3,2; KREC — 138,9 копий на 100 тыс. лейкоцитов, число копий на 1 мкл — 4; полученные данные свидетельствовали о ПИД.

Пациентка была направлена в НИИ ДООГ, где был подтвержден диагноз «острый миелоидный лейкоз (M7-вариант) с коэкспрессией антигена CD7» и проведен курс полихимиотерапии (ПХТ) ADE по протоколу ML DS-2006 с редукцией дозы даунорубина на 30% с учетом сопутствующего диагноза синдром Дауна. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия.

Постхимиотерапевтический период осложнился двусторонней пневмонией, энтероколитом и вторичным иммунодефицитом, что потребовало проведения антибактериальной (меропенем) и противогрибковой (вориконазол) терапии, а также заместительной терапии препаратами иммуноглобулина.

Второй курс ПХТ по протоколу ML DS-2006 проведен также с редукцией дозы антрациклиновых антибиотиков на 30%. Несмотря на достигнутую клинико-гематологическую ремиссию, в костном мозге методом проточной цитометрии определялась опухолевая популяция клеток в количестве 10,1%. Отсутствие иммунологической ремиссии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) стало показанием для перевода больной на терапию второй линии — FLAM (флударабин и цитарабин) с последующей трансплантацией алло-ТГСК. В течение 2 мес после алло-ТГСК ребенок жив, признаков рецидива ОМЛ нет.

Клиническое наблюдение № 2

Больной 14 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды самостоятельные, срочные. Длина тела при рождении — 55 см, масса тела — 2940 г.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного во II триместре, диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, оперативное лечение проведено, когда ребенку исполнилось 6 мес. У ребенка отмечена задержка нервно-психического развития: садиться стал в 9 мес, пошел в 1 год 6 мес, самостоятельная речь — с 6 лет.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 5 лет, рожистое воспаление, миопия с 4 лет (наблюдается у офтальмолога). По месту жительства на основании фенотипической картины и последующего исследования кариотипа был установлен диагноз «синдром Дауна (47,XY+21)».

В 13 лет у ребенка отмечено появление фебрильной температуры тела и кашля. Получал симптоматическую и антибактериальную терапию без эффекта — на фоне

лечения отмечено увеличение шейного лимфатического узла слева до 4 см. С подозрением на лимфопролиферативное заболевание пациент был госпитализирован в НИИ ДООГ, где была выполнена биопсия шейного лимфатического узла слева и по данным морфоиммуногистохимического исследования установлен диагноз «лимфома Ходжкина (ЛХ)». В рамках оценки распространенности опухолевого процесса выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), что позволило определить зоны поражения и сформулировать окончательный клинический диагноз: «Классическая ЛХ, смешанно-клеточный вариант, с поражением шейных, над- и подключичных лимфатических узлов с обеих сторон, медиастинальных, лимфатических узлов ворот печени, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки, IIIB стадия».

На протяжении 4 мес пациент получал ПХТ по протоколу НИИ ДООГ ЛХ-2020: 2 курса по схеме escBEACOPD и 4 курса COPD/ABV. В течение 8 мес после завершения терапии ребенок находится под наблюдением в полной ремиссии ЛХ.

Пациенты с синдромами Клайнфельтера и Шершевского – Тернера также могут иметь ряд весьма специфических фенотипических проявлений (табл. 1), хотя в последние годы отмечается рост мозаичных форм со стертой симптоматикой. У пациентов с синдромами Клайнфельтера и Шершевского – Тернера, проходивших лечение в НИИ ДООГ, чаще встречались герминогенные опухоли, однако гомобласты тоже могут развиваться в рамках данных синдромов [19].

Клиническое наблюдение № 3

Больной 17 лет. Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды самостоятельные, срочные. При обследовании по месту жительства с учетом фенотипических особенностей было выполнено цитогенетическое исследование — кариотип 47,XXY, что соответствовало синдрому Клайнфельтера.

В возрасте 17 лет на основании клинических (слабость, утомляемость, субфебрилитет, периферическая лимфаденопатия) и лабораторных (бластоз в крови и костном мозге, В-линейная природа бластных клеток) был установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), ВII-иммуноподвариант». Пациент получил противоопухолевое лечение, но через 2 года после окончания терапии констатирован рецидив ОЛЛ.

В НИИ ДООГ при осмотре рост больного — 183 см, масса тела — 85 кг, высокая талия, избыточная масса тела, распределение жировой ткани преимущественно в области ягодиц и живота, увеличенные безболезненные плотные подчелюстные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +3 см из-под края реберной дуги), кожные покровы бледные, петехии в области грудной клетки, естественных складок. В общем анализе крови — лейкоцитоз $31 \times 10^9/\text{л}$ (в лейкоцитарной формуле бластные клетки — 59%), анемия (гемоглобин — 89 г/л) и тромбоцитопения ($19 \times 10^9/\text{л}$). В костном мозге — тотальная бластная метаплазия. Иммунофенотипически бластные клетки были идентичны таковым при дебюте ОЛЛ — ВII-иммуноподвариант.

В условиях НИИ ДООГ была начата терапия по протоколу ALL REZ BFM 2002, после чего была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью HLA-совместимого донора (брата). По данным контрольной костномозговой пункции в рамках +30 сут от алло-ТГСК сохраняются кли-

нико-гематологическая и иммунологическая ремиссии. Полный донорский химеризм.

Клиническое наблюдение № 4

Больной 10 лет. Ребенок от седьмой беременности, третьих срочных родов. Масса тела при рождении — 4230 г, длина тела — 53 см, 7/8 баллов по шкале APGAR (appearance, puls, grimace, activity, respiration). В периоде новорожденности состояние ребенка тяжелое, отмечался судорожный синдром. Был переведен из родильного дома в отделение патологии новорожденных, где проходил лечение в течение 1 мес с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы». На первом году жизни ребенка родители к врачам не обращались. Далее отмечалась задержка психомоторного и речевого развития — ходит с 2 лет, речь скудная с 4 лет, нарушение поведения, агрессивность. Находился на домашнем обучении, программу не усваивал. По данным электроэнцефалографии — эпилептической активности нет, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — субатрофические подкорковые изменения дорсальных отделов левой гемисферы. В 9 лет получил травму — ушиб костей черепа (упал с велосипеда).

Анамнез в отношении онкологических заболеваний отягощен: по отцовской линии у двоюродной бабушки в возрасте 53 лет диагностирована опухоль головного мозга.

В 10 лет у ребенка отмечен эпизод фебрильной температуры тела, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, геморрагическая сыпь на нижних конечностях. Получал симптоматическую терапию парацетамолом без эффекта. При обследовании в детской больнице по месту жительства по данным общего анализа крови и миелограммы был заподозрен ОМЛ. Для уточнения диагноза больной был направлен в НИИ ДООГ, где при иммунофенотипировании бластных клеток установлен М7-вариант ОМЛ.

Цитогенетическое исследование: при стандартном кариотипировании обнаружена трисомия 8-й хромосомы в 25% клеток — 47,XY,+8[2]/46,XY[8]. При исследовании методом FISH — трисомия 8-й хромосомы подтверждена. До обращения к онкогематологам цитогенетическое исследование пациенту не проводилось. Кроме того, был проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА) на образцах ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, — обнаружена трисомия 8-й хромосомы, мозаичная форма, уровень патологического клона составил 25%, что подтверждает конститутивный тип мозаичной трисомии 8.

При осмотре отмечены признаки умственной отсталости, брахицефалия (окружность головы — 53 см), окружность груди 68 — см, синдактилия 2–3-х пальцев стоп (передача по отцовской линии).

В настоящее время больной проходит курсы ПХТ по протоколу для ОМЛ. Получена клинико-гематологическая ремиссия.

Описанный клинический случай подчеркивает сложность постановки диагноза конститутивной трисомии 8-й хромосомы. С одной стороны, у пациента присутствуют задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, малые аномалии развития (брахицефалия, синдактилия 2–3-х пальцев стоп), с другой стороны — ДНК-диагностика выполнялась на образцах крови в острый период онкогематологического заболевания. Для уточнения диагноза в подобных случаях рекомендуется повторить исследование на образцах тканей,

не вовлеченных в патологический процесс (буккальный эпителий, биопсия кожи) или в период ремиссии ОМЛ.

Хромосомная патология часто сочетается с ярко выраженными фенотипическими особенностями, грубой задержкой развития, наличием множественных пороков развития, что существенно ограничивает продолжительность жизни больных, в связи с чем диагноз можно заподозрить по клиническим проявлениям уже в неонатальном возрасте. Для подтверждения диагноза пациентам рутинно выполняется цитогенетическое исследование (анализ кариотипа). В ряде случаев, например при обнаружении маркерной хромосомы неясного происхождения, для ее идентификации рекомендуется использовать ХМА.

При этом стертая клиническая картина (наличие задержки развития при нормальном фенотипе, множественные пороки развития при отсутствии грубых нарушений интеллекта и т.д.) не является критерием исключения хромосомной патологии и может быть ассоциирована с наличием микроделеционного синдрома. В этом случае для ДНК-диагностики также рекомендуется использовать ХМА, поскольку делеции протяженностью менее 15 млн пар оснований при стандартном цитогенетическом исследовании, как правило, не выявляются.

В литературе неоднократно описаны случаи развития онкогематологических заболеваний при микроделеционных и микродупликационных синдромах. Так, например, гемобластозы встречались при синдроме микроделеции 13q, манифестация которого часто сопровождается не только задержкой развития разной степени выраженности, но и ретинобластомой — ЗНО сетчатки. Также можно встретить описание гемобластозов при синдроме Вильямса (микроделеция 7q-) [13], микроделеции 7p12.1p13 [14], а также микродупликации 22q11.1q11.22 и др. [12, 15]. В практике врачей НИИ ДООГ также встречались пациенты с гемобластозами в сочетании с микроделеционным синдромом.

Клиническое наблюдение № 5

Больной 9 лет. Ребенок от первой беременности. Роды срочные, оперативные (отслойка плаценты). При рождении масса тела — 3180 г, длина тела — 52 см, 7/8 баллов по шкале APGAR, а также были выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза: рудимент 6-го пальца левой кисти (удален в роддоме), воронкообразная форма грудной клетки, крипторхизм справа. По данным первого УЗИ-скрининга выявлено увеличение воротникового пространства, в связи с чем был выполнен кордоцентез, по заключению генетического исследования — 46,XY (нормальный мужской кариотип). Раннее развитие ребенка с задержкой психомоторного и речевого развития (ходит с 1 года 3 мес, дизартрия). По данным МРТ головного мозга — сужены передние рога и тело боковых желудочков головного мозга, киста прозрачной перегородки.

В 9 лет у ребенка отмечено увеличение шейных лимфатических узлов. Была назначена противовирусная терапия, на фоне проведения которой отмечался значительный рост размеров подчелюстных лимфатических узлов, в связи с чем была выполнена биопсия. При морфоиммуногистохимическом исследовании — субтотальное поражение лимфатического узла при нодулярной ЛХ.

Пациент был госпитализирован в НИИ ДООГ. На момент осмотра: лицо удлинненное, гипоплазия верхней и нижней челюсти, высокое небо, неровный рост зубов, широкие резцы верхней челюсти, низко посажен-

ные оттопыренные ушные раковины, воронкообразная деформация грудной клетки, деформация реберной дуги, «круглая» спина, частичная синдактилия 2–3-го пальцев стоп, астигматизм, когнитивные и поведенческие нарушения.

Больному был выполнен ХМА экзонного уровня — выявлена делеция участка короткого плеча 1-й хромосомы, включающая регионы 1p31.3-p31.1, размером 17 547 128 пар нуклеотидов — 48 генов. Данный хромосомный дисбаланс ассоциирован с микроделеционным синдромом, проявляющимся задержкой развития, поведенческими нарушениями с признаками аутизма, дизморфичными чертами лица, скелетными дисплазиями (деформация грудной клетки, рудимент 6-го пальца), крипторхизмом.

Пациенту была назначена ПХТ по схеме DBVE — зафиксирован полный ответ со стороны опухоли (по данным ПЭТ-КТ). С консолидирующей целью была проведена лучевая терапия на исходно вовлеченные зоны в дозе 26 Гр. В настоящее время пациент в полной ремиссии, которая продолжается более 13 мес.

Также к развитию гемобластозов могут predisposing наследственные синдромы, ассоциированные с генными мутациями (табл. 2). Условно их можно разделить на пять групп:

- 1) синдромы, ассоциированные с нарушением репарации ДНК;
- 2) синдромы, ассоциированные с недостаточностью костного мозга и иммунодефицитом;
- 3) RAS-патии;
- 4) синдромы, ассоциированные с нарушением регуляции клеточного цикла;
- 5) редкие семейные формы ОЛЛ без фенотипических особенностей.

Синдром Ли – Фраумени (СЛФ) — редкий синдром с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, ассоциированный с развитием первично-множественных злокачественных образова-

ний различных локализаций и манифестаций в раннем возрасте [6]. В литературе данный синдром можно встретить под названием SBLA-синдром, аббревиатура которого отражает основные типы ЗНО у пациентов — саркомы, рак молочной железы, лейкозы, опухоли надпочечников. В большинстве случаев у пациентов определяется герминальная мутация в главном онко-прессорном гене *TP53* (СЛФ 1-го типа, OMIM #151623), реже — в гене *CHEK2* (СЛФ 2-го типа, OMIM #609265) и других генах. При характерной клинической картине, но отсутствии всех необходимых критериев диагностики можно заподозрить Ли – Фраумени-подобный синдром.

Молекулярно-генетическое исследование для данной группы пациентов должно включать определение мутаций, прежде всего в гене *TP53*, не только методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), но и методом мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (MLPA), поскольку в 6–7% случаев у пациентов выявляется протяженная делеция одного или нескольких экзонов.

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. Пациенты имеют высокий риск развития ЗНО в течение всей жизни и должны проходить комплексное обследование, включая МРТ всего тела и контроль анализов крови. Также рекомендовано ограничить использование лучевых методов диагностики и лечения.

Клиническое наблюдение № 6

Больной 17 лет, наблюдался в НИИ ДООГ с диагнозом: «Первично-множественные злокачественные опухоли: эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты в 4 года, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома кишечника в 9 лет, хондробластическая остеосаркома левой ключицы в 11 лет 11 мес, эмбриональная рабдомиосаркома шеи справа в 15 лет 10 мес, хондробластическая остеосаркома крестца в 16 лет, ОМЛ в 16 лет 6 мес». Семейный анамнез отягощен злокачественными новообразованиями различных локализаций (рис. 1).

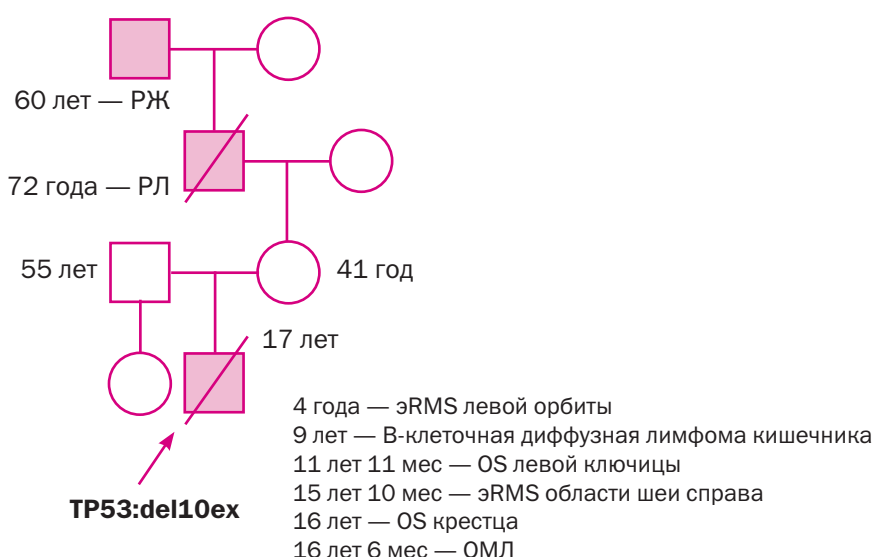


Рис. 1. Родословная больного 17 лет (клиническое наблюдение № 6)

Примечания. эРМС — эмбриональная рабдомиосаркома; ОС — остеосаркома; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РЖ — рак желудка; РЛ — рак легкого.

Fig. 1. The genealogy of the patient of 17 years old (clinical observation № 6)

Note. eRMS — embryonal rhabdomyosarcoma; OS — osteoblastic sarcoma; AML — acute myeloid leukemia; GC — gastric cancer; PC — pulmonary cancer.

Таблица 2. Наследственные синдромы, ассоциированные с гемобластозами
Table. 2. Hereditary syndromes associated with hemoblastosis

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Синдромы, ассоциированные с нарушением репарации ДНК				
Синдром Ниймегена OMIM #251260	NBN (NBS1) (8q21)	АР	НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ, ЛХ, ПЛЛ [3]	Микроцефалия, дизморфичные черты лица («птичье лицо»), низкий рост, первичная недостаточность яичников, повышен риск развития медуллобластомы, рабдомиосаркомы, гонадобластомы, нейробластомы, папиллярного РЩЖ и др., хромосомная нестабильность, вовлекающая преимущественно 7-ю и 14-ю хромосомы
Синдром Блума OMIM #210900	BLM (15q26.1)	АР	ОЛЛ, ОНЛЛ [3]	Эритема, фоточувствительность, пренатальная и постнатальная задержка роста, иммунодефицит и частые инфекции верхних дыхательных путей, резистентность к инсулину и высокий риск сахарного диабета, а также повышенный риск ЗНО различных локализаций, хромосомная нестабильность — повышена частота СХО
Пигментная ксеродерма OMIM #278700 OMIM #610651 OMIM #278720 OMIM #278730 OMIM #278740 OMIM #278750 OMIM #278760 OMIM #278780	XPA (9q22) ERCC3 (2q14.3) XPC (3p25) ERCC2 (19q13) DDB2 (11p11.2) POLH (6p21.1) ERCC4 (16p13) ERCC5 (13q33)	АР	ОМЛ [22–24]	Фоточувствительность, ЗНО кожи (карцинома, меланома, ангиосаркома, фибросаркома). Заболевание обычно проходит три стадии: • стадия персистирующей эритемы (кожно-слизистый кероз с хейлитом и светобоязнью); • стадия дисхромии (пигментные нарушения); • стадия кожно-слизистых опухолей. Тяжелые формы пигментной ксеродермы могут сопровождаться карликовостью, гипоплазией гонад (недоразвитые половые железы) и умственной отсталостью
	PMS2 (7p22.1) MLH1 (3p22.2) MSH2 (2p21-16) MSH6 (2p16.3)	АР	НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ [25–31]	Пятна цвета «кофе с молоком», гипопигментация, повышен риск глиом, медуллобластом и других опухолей головного мозга в сочетании с семейным полипозом, КРР, базально-клеточной карциномой, НЭО, РЯ, саркомами, инфантильным миофиброматозом
	ATM (11q22.3-q23.1)	АР	В-клеточные НХЛ, Т-клеточный ОЛЛ в возрасте до 20 лет, ХЛЛ [32–34]	Прогрессирующая мозжечковая атаксия, телеангиэктазия, иммунодефицит, хромосомная нестабильность, различные хромосомные аберрации, РМЖ (в т.ч. у гетерозигот) и другие солидные опухоли, повышенная чувствительность к ионизирующей радиации
	MBD4 (3q21.3)	АР	ОМЛ [35]	Увеальная меланома, полипы толстой кишки

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Анемия Даймонда – Блекфана OMIM #105650 OMIM #606129 OMIM #610629 OMIM #612527 OMIM #612528 OMIM #612561 OMIM #612562 OMIM #612563 OMIM #613308 OMIM #613309 OMIM #614900 OMIM #615550 OMIM #615909 OMIM #300946 OMIM #606164 OMIM #617408 OMIM #617409 OMIM #618310 OMIM #618312 OMIM #618313 OMIM #620072	21 группа DBA: 1 = RPS19 (19q13.2) 2 (8p23.3-p22) 3 = RPS24 (10q22.3) 4 = RPS17 (15q25.2) 5 = RPL35A (3q29) 6 = RPL5 (1p22.1) 7 = RPL11 (1p36.11) 8 = RPS7 (2p25.3) 9 = RPS10 (6p21.31) 10 = RPS26 (12q13.2) 11 = RPL26 (17p13.1) 12 = RPL15 (3p24.2) 13 = RPS29 (14q21.3) 14 = TSR2 (Xp11.22) 15 = RPS28 (19p13.2) 16 = RPL27 (17q21.31) 17 = RPS27 (1q21.3) 18 = RPL18 (19q13.33) 19 = RPL35 (9q33.3) 20 = RPS15A (16p12.3) 21 = HEATR3 (16q12.1) и другие гены, кодирующие рибосомальные белки		ОМЛ [41]	Цитопения (нормохромная макроцитарная анемия, ретикулоцитопения), низкий рост, лицевая дизморфия, врожденные пороки сердца/конечностей/скелета/почки, повышенный риск МДС и солидных опухолей, особенно КРР и остеосаркомы
Врожденный дискератоз (ВДК) OMIM #127550 OMIM #613989 OMIM #613990 OMIM #615190 OMIM #616553 OMIM #224230 OMIM #613987 OMIM #613988 OMIM #616353 OMIM #620133 OMIM #305000 OMIM #618849 OMIM #620365 OMIM #613129 OMIM #601626	TERC (3q26.2) TERT (5p15.33) TINF2 (14q12) RTEL1 (20q13.33) ACD (16q22.1) NOP10 (15q14) NHR2 (5q35.3) WRAP53 (17p13.1) PARN (16p13.12) DCLRE1B (1p13.2) DKC1 (Xq28) MDM4 (1q32.1) NAF1 (4q32.2) STC1 (17p13.1) NPM1 (5q35.1)	АД АД, АР АД АД, АР АД, АР АД, АР АР АР АР АД, АР АР ХсцР АД АД АР АД	ОМЛ [42]	Триада: • сетчатая кожа; • пигментация, лейкоплакия полости рта; • дистрофия ногтей. Также у пациентов наблюдаются цитопения, иммунодефицит, фоточувствительность, повышенный риск МДС, а также солидных опухолей, особенно опухолей головы и шеи, а также аногенитальной области. Тяжелые формы ВДК: • синдром Hoyeraal – Hreidarsson (НН, ген DKC1) задержка внутриутробного развития, задержка развития в постнатальном периоде, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, апластическая анемия и иммунодефицит, повышен риск ПКРК, ОМЛ и МДС; • синдром Revesz (RS, ген TINF2) апластическая анемия, задержка внутриутробного развития, редкие волосы, тонкая сетчатая пигментация кожи, атаския вследствие гипоплазии мозжечка и церебральной кальцификации, билатеральная экссудативная ретинопатия, дистрофия ногтей и лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Семейный МДС и ОМЛ с дефицитом GATA2: • синдром ЭмбергераOMIM #614038; • иммунодефицит 21-го типа OMIM #614172	GATA2 (3q21.3)	АД	ОМЛ/ХММЛ [43–46]	Нейтро-, моно-, лимфоцитопения, моноцитопения и синдром микобактериальной инфекции, лимфедема, МДС
Семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию ОМЛ OMIM #601399	RUNX1 (21q22.12)	АД	ОМЛ Т-клеточный ОЛЛ [47, 48]	Тромбоцитопения, кровотечения, МДС
Тромбоцитопения 5-го типа OMIM #616216	ETV6 (12p13.2)	АД	ОМЛ, ХММЛ, ОЛЛ [49, 50]	Апластическая анемия, множественная миелома, МДС
Синдром атаксии-панцитопении с мутацией в гене SAMD9L OMIM #159550	SAMD9L (7q21)	АД	ОМЛ, ХММЛ [51]	Хроническая панцитопения, неврологическая дисфункция, офтальмологическая дисфункция, дизморфизм лица/конечностей, МДС
Врожденная тяжелая нейтропения (синдром Костманна) OMIM #610738	HAX1 (1q21.3), а также гены ELANE, G6PC3, JAGN1, GFI1, VPS45A, TCRG1	АР	ОЛЛ [52]	Судороги, задержка психомоторного и речевого развития, повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям, МДС
Иммунодефицит 13-го типа OMIM #616873	IKZF1 (7p12.2)	АД	В-клеточный ОЛЛ [8, 53]	Иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия
LIG4-синдром OMIM #606593	LIG4 (13q33.3)	АР	Т-клеточный ОЛЛ [54]	Клинически напоминает синдром Ниймегена — иммунодефицит, задержка роста и развития, микроцефалия, панцитопения
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) 1-го типа OMIM #308240	SH2D1A (Xq25)	ХсцР	В- и Т-клеточные НХЛ [55]	ПИД, атипичная реакция на ВЗБ, тяжелый мононуклеоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, агаммаглобулинемия, реже встречаются апластическая анемия, васкулит, гастрит
Х-сцепленный иммунодефицит, связанный с дефицитом MAGT1, вирусной инфекцией Эпштейна – Барр и неоплазией (ХМЕН) OMIM #300853	MAGT1 (Xq21.1)	ХсцР	ХЛЛ, лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [56, 57]	Иммунодефицит, хроническая ВЗБ-инфекция, частые инфекции верхних дыхательных путей, лимфаденопатия, спленомегалия, задержка развития, панцитопения
Синдром Вискотта – Олдрича 1-го типа OMIM #301000	WAS (Xp11.23)	ХсцР	НХЛ, в т.ч. диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, реже ХЛЛ, ЮММЛ [58–62]	Триада признаков: • иммунодефицит; • тромбоцитопения (манифестация у новорожденных); • экзема. Также могут встречаться нейтропения, аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, васкулит, колит, поражение почек), частые бактериальные и вирусные инфекции
2 типа OMIM #614493				Метафизарная хондродисплазия, агранулоцитоз, непропорционально короткие конечности, болезнь Гиршпрунга, повышен риск ПКРК
Синдром гипоплазии хрящей и волос (СНН) OMIM#250250	WIPF1 (2q31.1)	АР	НХЛ, ХЛЛ, ЛХ [63, 64]	

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — 2 OMIM #603553	<i>PRF1</i> (10q22.1)	АР	НХЛ, В-клеточный ОЛЛ [65]	Апластическая анемия, лимфогистиоцитоз
Семейный ОМЛ с мутацией <i>DDX41</i> OMIM #616871	<i>DDX41</i> (5q35.3)	АД	ОМЛ, ХММЛ, НХЛ, ХЛЛ, ОЛЛ [66]	МДС, множественная миелома, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний
RAS-патии				
Нейрофиброматоз 1-го типа OMIM #162200	<i>NF1</i> (17q11.2)	АД	ЮММЛ, НХЛ [67, 68]	Пятна цвета «кофе с молоком», узелки Лиша, подкожные нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы, ложный сустав
Синдром Нунан OMIM #163950	<i>RTPN11</i> (12q24.13) <i>KRAS, NRAS, HRAS, BRAF</i>	АД	ЮММЛ, ОМЛ, ОЛЛ [69, 70]	Низкий рост, пороки развития внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, повышенный риск ЗНО
Нунан-подобный синдром OMIM #613563	<i>CBCL</i> (11q23.3)	АД	ЮММЛ [71]	Клиника синдрома Нунан
Синдромы, ассоциированные с нарушением регуляции клеточного цикла				
Синдром Ли – Фраумени 1-го типа OMIM #151623	<i>TP53</i> (17p13.1)	АД	В-клеточный ОЛЛ, ОМЛ, МДС [33]	Саркомы, РМЖ, АКК
Синдром Ли – Фраумени 2-го типа OMIM #609265	<i>CHEK2</i> (22q12.1)	АД	В-клеточный ОЛЛ, ОМЛ, МДС [33]	Саркомы, РМЖ, АКК, рак тела матки, РЛ
Редкие семейные формы ОЛЛ без фенотипических особенностей				
Предрасположенность к ОЛЛ OMIM #615545	<i>PAX5</i> (9p13.2)		В-клеточный ОЛЛ [72, 73]	–
Предрасположенность к ОЛЛ OMIM #613065	<i>ARID5B</i> (10q21.2)		В-клеточный ОЛЛ [74]	–

Примечание. BTPS — brain tumor polyposis syndrome; CMMRD — constitutional mismatch repair deficiency; VACTER-L — vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb defects; ХсцР — X-сцепленный рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АКК — аденокарцинома; АНЖ — аутосомно-рецессивный тип наследования; ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр, ЗНО — злокачественные новообразования; КРР — колоректальный рак; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; НХЛ — неходжкинские лимфомы; НЭО — нейроэндокринные опухоли; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОНЛЛ — острый нелимфобластный лейкоз; ПИД — первичный иммунодефицит; ПЛЛ — пролимфоцитарный лейкоз; ПКРК — плоскоклеточный рак кожи; РМЖ — рак молочной железы; РЛ — рак легкого; РШМ — рак шейки матки; РЩЖ — рак щитовидной железы; РЯ — рак яичников; СХО — сестринские хроматидные обмены; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Note. BTPS — brain tumor polyposis syndrome; CMMRD — constitutional mismatch repair deficiency; VACTER-L — vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb defects; XLR — X-linked recessive inheritance; AD — autosomal dominant mode of inheritance; ACC — adrenocortical cancer; AR — autosomal recessive inheritance; EBV — Epstein-Barr virus; MT — malignant tumors; BC — colorectal cancer; HL — Hodgkin’s lymphoma; MDS — myelo-dysplastic syndrome; NHL — non-Hodgkin lymphomas; NET — neuroendocrine tumor; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; AMdL — acute myeloid leukemia; AMbL — acute myeloblastic leukaemia; PL — primary immunodeficiency; PL — primary immunodeficiency; PL — primary immunodeficiency; SCSC — squamous cell skin cancer; BC — breast cancer; PC — pulmonary cancer; CC — cervical cancer; TC — thyroid cancer; OC — ovarian cancer; SCE — sister chromatid exchanges; CLL — chronic lymphocytic leukemia; CMML — chronic myelomonocytic leukemia; JMML — juvenile myelomonocytic leukemia.

По данным молекулярно-генетического исследования методом NGS с использованием панели 65 генов-онкосупрессоров (включая ген *TP53*) и протоонкогенов — при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови, патогенных клинически значимых мутаций не выявлено. На втором этапе было выполнено исследование количества копий экзонов гена *TP53* методом MLPA — выявлена делеция экзона 10 гена *TP53* в гетерозиготном состоянии.

Синдром Ниймегена (OMIM #251260) — аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся хромосомной нестабильностью. Синдром распространен повсеместно, но большинство описанных случаев выявлено на территории Польши и России. Одним из первых симптомов заболевания является ПИД. Частой мутацией для славянского населения при синдроме Ниймегена является 657del5 в гене *NBN*. Еще 11 точечных мутаций, выявленных как в экзоне 6, так и в других экзонах гена *NBN*, были описаны у отдельных семей в Германии, Канаде, Италии, Мексике,

Великобритании, Нидерландах и России [75]. При этом необходимо помнить, что отсутствие у пациента «горячей точки» (особенно в случае принадлежности пациента к другой этнической группе) не является критерием исключения диагноза. В этом случае пациенту необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование всей нуклеотидной последовательности гена *NBN*. Также важным диагностическим признаком при синдроме Ниймегена является выявление хромосомных aberrаций при цитогенетическом исследовании, причем наиболее часто затронуты 7-я и 14-я хромосомы (табл. 3).

В случае, когда патогенных вариантов в гене *NBN* не определяется, а клинически диагноз не вызывает сомнений, можно предположить Ниймеген-подобный синдром, ассоциированный с мутациями в гене *RAD50* (5q31.1, OMIM #613078) [76]. Пациенты с данным синдромом также имеют повышенный риск развития онкологических заболеваний. Однако отличительной особенностью Ниймеген-подобного синдрома является отсутствие иммунодефицита.

Таблица 3. Пациенты НИИ ДОиГ с генетически подтвержденным синдромом Ниймегена

Table 3. The patients of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology with genetically confirmed Nijmegen's syndrome

Пол	657del5 в гене <i>NBN</i>	Цитогенетическое исследование, поиск хромосомных aberrаций	Семейный анамнез	Гемобластоз	Сопутствующие клинические проявления
Ж	+	35% aberrантных метафаз, в 13% затронуты 7-я и 14-я хромосомы	У сестры-близнеца гетерозиготная мутация в гене <i>NBN</i> , родителям сегрегационный анализ не выполнялся	В-клеточная НХЛ, манифестация в 9 лет (больная погибла в возрасте 14 лет)	Частые бронхиты, отиты, микроцефалия, депигментированные пятна на пояснице, частые ОРВИ
Ж	+	36% aberrантных метафаз: 1кл t(7;14)(p11;q32) 1кл del(14)(q11) 1кл t(9;14)(q32;q11) 2кл inv(7)(p15;q36) 1кл t(7;12)(p11;q22) 1кл inv(14)(q11;q32) 1кл fra2q11chr6	Неотягощен	Острый лимфобластный лейкоз / лимфома, манифестация в 12 лет 5 мес (статус неизвестен)	Микроцефалия, птоз правого века, косоглазие, частые ОРВИ
Ж	+	46% aberrантных метафаз: inv(7)(p13q33-34) t(7;14)(p13;q11)	У сестры ОЛЛ, погибла в 7 лет, также наблюдалась задержка роста и частые ОРВИ; генетическое исследование не выполнялось	Т-лимфобластный лейкоз / лимфома, манифестация в 12 лет 10 мес (больная погибла в возрасте 13 лет)	Микроцефалия, низкий рост, частые ОРВИ
Ж	+	Не проводился	Неотягощен	Лимфобластная лимфома, манифестация в 8 лет 9 мес (больная погибла в возрасте 12 лет)	Микроцефалия, задержка ПМР, сниженный интеллект, частые ОРВИ
М	+	46% aberrантных метафаз: inv(7)(p15q36) t(7;14) t(6;11;22)	Отец и мать — гетерозиготные носители мутации в гене <i>NBN</i>	ОЛЛ, манифестация в 10 лет (статус неизвестен)	Тригоноцефалия без метопического синостоза, раннее закрытие родничков, гидроцефалия лобных и височных долей мозга, задержка ПМР и РР

Примечание. НХЛ — неходжкинская лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОРВИ — острые респираторно-вирусные инфекции; ПМР — психомоторное развитие; РР — речевое развитие.

Note. NHL — non-Hodgkin lymphomas; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; ARVI — acute respiratory virus infections; PD — psychomotor development; SD — speech development.

Синдром Блума (OMIM #210900) — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся эритемой на открытых участках кожи, снижением иммунитета, отставанием в росте, повышенной фоточувствительностью, а также высоким риском развития ЗНО различных локализаций. Диагноз может быть установлен на основании клинико-анамнестических данных, а также цитогенетического исследования — при обнаружении большого количества сестринских хроматидных обменов (СХО), что является патогномоничным для синдрома Блума. Учитывая развитие молекулярно-генетических методов диагностики, на сегодняшний день диагноз также может быть подтвержден секвенированием гена *BLM* или проведением аллель-специфичной ПЦР.

В случае отсутствия мутаций в гене *BLM* при наличии клинической картины синдрома Блума в сочетании с хромосомной нестабильностью и высоким процентом СХО можно предположить похожий синдром — MGRISCE2 (OMIM #618097), ассоциированный с гомозиготной мутацией в гене *TOP3A* (17p11.2) [77]. Однако при данном синдроме у пациентов не наблюдается специфических кожных изменений — эритемы по типу «бабочки».

Клиническое наблюдение № 7

В НИИ ДООГ обратилась семья по поводу рецидива лимфомы Беркита носоглоточной локализации, манифестировавшей в 5,5 лет у младшей дочери. Брак родителей некровнородственный (рис. 2). В 16 лет у пробанда на фоне простуды отмечалось увеличение подмышечных и надключичных лимфатических узлов слева. При осмотре пробанда — микроцефалия (окружность головы — 49 см), узкое лицо, удлинённый выступающий нос, крыловидные лопатки, вальгусная деформация 1-х пальцев стоп, пятна гипер- и депигментации на туловище и плечевой области справа, послеоперационные рубцы после удаления невусов на груди и животе.

Сестра пробанда, 22 года. Жалоб активно не предъявляет. При осмотре — низкий рост, долихоцефалия, клинодактилия 5-го пальца, на коже нижних конечностей и животе множественные гипер- и депигментные пятна, косоглазие левого глаза, выступающий нос, телеангиэктазия на спинке носа. Иммунный статус — резкое снижение сывороточных иммуноглобулинов, особенно фракции IgM.

Фенотипически был предположен синдром Блума. На момент описания клинического случая ДНК-

диагностика данного синдрома была затруднена, в связи с этим для пациентки и ее сестры было выполнено цитогенетическое исследование с целью поиска СХО. Результат: кариотип пробанда 46,XX, 20% aberrantных метафаз, 38 СХО/кл; кариотип сестры пробанда 46,XX, 10% aberrantных метафаз, 64 СХО/кл.

Анемия Фанкони (АФ) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, множественными пороками развития (урогенитальной и сердечно-сосудистой систем), а также повышенным риском развития онкологических заболеваний. У пациентов, как правило, отмечаются низкорослость, микроцефалия, брахидактилия больших пальцев кистей, недоразвитие лучевой кости, специфический лицевой фенотип «птичье лицо», а также гиперпигментация кожи. Дебют гемобластозов обычно приходится на возраст 5–10 лет. В качестве первого гематологического симптома обычно выступает тромбоцитопения, которая вскоре осложняется анемией. В дальнейшем у пациента развиваются лейкопения и симптомы иммунодефицита, что указывает на активную фазу заболевания.

С молекулярной точки зрения анемия Фанкони является полигенным заболеванием. В настоящее время выделяют несколько групп заболевания в соответствии с вовлеченным геном — *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* (*BRCA2*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL* (*BRIP1*), *FANCL*, *FANCM*, *FANCN* (*PALB2*), *FANCO* (*RAD51C*), *FANCP* (*SLX4*), *FANCQ* (*ERCC4*), *FANCR* (*RAD51*), *FANCS* (*BRCA1*), *FANCT* (*UBE2T*), *FANCU* (*XRCC2*), *FANCV* (*MAD2L2/REV7*), *FANCW* (*RFWD3*). В 60–70% случаев мутации обнаруживаются в гене *FANCA* (OMIM #227650), в 14% — в *FANCC* (OMIM #227645), в 10% — в генах *FANCG* (OMIM #614082). Частота выявления мутаций в других генах — 0,2–3%.

Клиническое наблюдение № 8

Больной 6 лет. Ребенок от четвертой беременности, роды срочные. Брак неблизкородственный. Родная старшая сестра больного умерла на 3-и сут после рождения (диагноз неизвестен), остальные дети в семье (три сестры и брат) клинически здоровы.

В 5 лет у ребенка появились жалобы на слабость, головную боль, фебрильную температуру тела. По месту жительства получал антибактериальную и симптоматическую терапию без выраженного положительного эффекта. По результатам общего анализа крови — тромбоцитопения, анемия тяжелой степени (гемоглобин 35 г/л). С подозрением на гемобластоз был направлен в НИИ ДООГ, где при цитологическом исследовании костного мозга выявлены бласты (17%), макро- и мезоформы с высоким и умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, умеренной и выраженной базофилией цитоплазмы, в части — с отростчатой цитоплазмой, в единичных бластах — неясная зернистость; количество лимфоцитов увеличено до 56%, гранулоцитарный росток редуцирован (9%), эритроидный сужен (13%), мегакариоциты — единичные; отмечаются явления трехростковой дисплазии.

Цитогенетическое исследование костного мозга: 46,XY,der(1)add(p36),del(7)(q21)[6]/46,XY[1], при стандартном кариотипировании обнаружен клон с комплексными перестройками, в том числе с делецией 7q. При исследовании методом FISH: делеция 7q22-q36 обнаружена в 90% ядер; перестроек генов *MLL*, *CBFB* (*inv(16)*) не обнаружено. ДЗБ-тест (на 20 метафазах): положительный, выявлено 45 aberrаций.

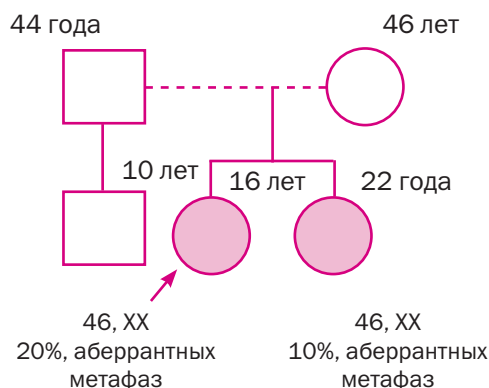


Рис. 2. Родословная семьи с рождением двух детей с синдромом Блума

Fig. 2. The genealogy of the family with the birth of two children with Bloom's syndrome

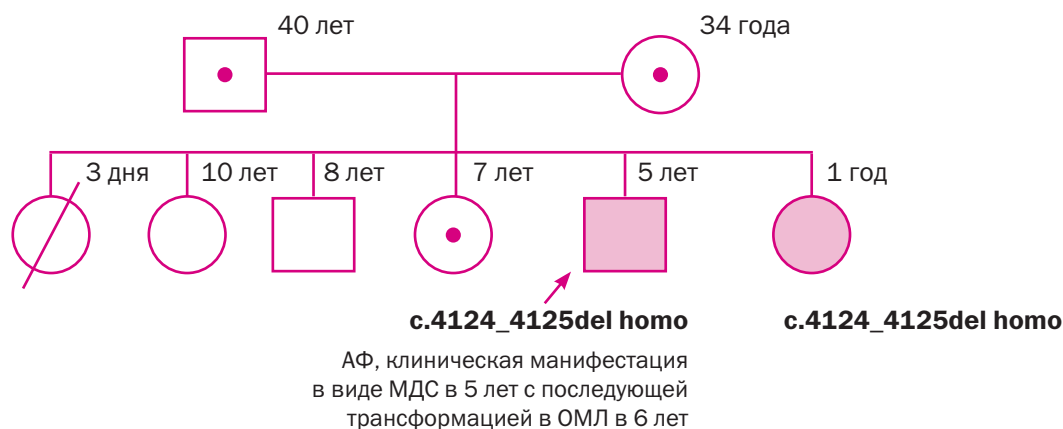


Рис. 3. Родословная пациента № 8

Примечание. АФ — анемия Фанкони; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; точка в центре — носительство патогенного варианта гена *FANCA* в гетерозиготном состоянии.

Fig. 3. The genealogy of the patient № 8

Note. FA — Fanconi's anemia; MDS — myelo-dysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; point in the center — the carriage of a pathogenic variant of the *FANCA* gene in a heterozygous state.

При осмотре больного: умеренная микроцефалия (окружность головы — 48,5 см), легкое косоглазие, узкие плечи, удвоение 1-го пальца левой кисти, на коже три пятна цвета «кофе с молоком» неправильной формы, до 1 см в размере, на бедрах единичные экхимозы, наружные половые органы сформированы правильно по мужскому типу, длина тела — 103 см, масса тела — 14 кг, астеническое телосложение.

После комплексного обследования был выставлен диагноз: «МДС с множественной дисплазией, рефрактерная анемия с избытком бластов, $\text{del}(7)(\text{q}26\text{-q}36)$ ».

Пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование методом NGS — в экзоне 41 гена *FANCA* выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности c.4124_4125del ($\text{p.Thr1375SerfsTer49}$, rs776969626) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. При проведении сегрегационного анализа у родителей пробанда и его сестры был выявлен аналогичный патогенный вариант гена *FANCA* в гетерозиготном состоянии, а одна сестра, в возрасте 1 года, подобно пробанду, имела гомозиготную мутацию.

Семья пациента была проконсультирована генетиком после получения результатов исследования. Для родителей пробанда, а также сестры — носителей патогенного варианта в гетерозиготном состоянии было рекомендовано выполнение пренатальной или предимплантационной диагностики при планировании деторождения, поскольку риск повторного рождения ребенка с анемией Фанкони в семье составляет 25%. Для сестры пробанда, имеющей мутацию в гомозиготном состоянии, рекомендовано строгое пожизненное динамическое наблюдение в условиях онкодиспансера с обязательной консультацией онкогематолога и иммунолога (рис. 3).

На основании проведенных обследований пациенту выставлен генетический диагноз: «Анемия Фанкони, группа А (ОМIM #227650)». С учетом морфоиммунологического и цитогенетического исследования костного мозга — миелодиспластический синдром. Пациент получал эпигенетическую терапию децитабином 10 мг/м²/сут в 1–10-й дни, азацитидином 75 мг/м² — в 1–5-й дни с положительной динамикой по данным миелограммы: через 1 мес после начала терапии бласты уменьшились

до 5%, лимфоциты — до 54%, гранулоцитарный росток снижен (24%), увеличено количество эозинофилов (6%) и базофилов (4%); умеренно выражена плазмочитарная реакция (2,8%), эритроидный росток редуцирован (3,2%), явления двухростковой дисплазии. Пациенту были проведены 2-й и 3-й курсы эпигенетической терапии, после чего начата подготовка к алло-ТГСК.

Сегрегационный анализ (рис. 4) позволил выявить наиболее подходящего донора — родную сестру (совместимость 10/10) без носительства патогенного варианта гена *FANCA*. Пациенту была выполнена алло-ТГСК — восстановление по лейкоцитарному и тромбоцитарному росту зафиксировано на +21-е сут. Однако после трансплантации по данным миелограммы сохранялись бластные клетки. Спустя 120 дней наблюдения после

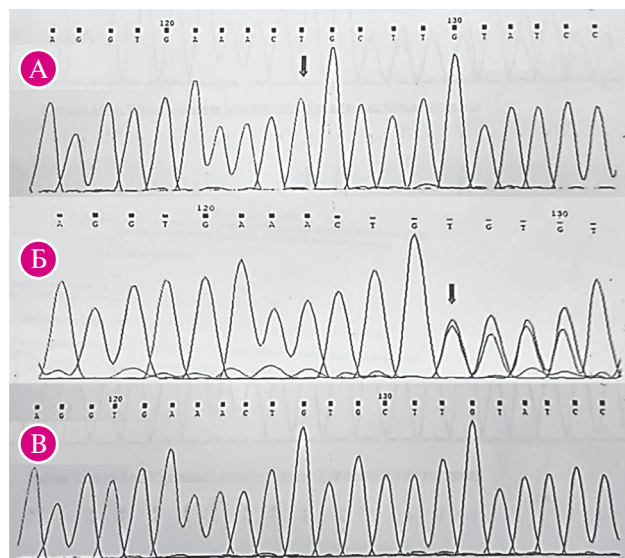


Рис. 4. Сегрегационный анализ для пациента № 8

Примечание. А — пробанд, мутация в гомозиготной форме; Б — мать пациента, носитель мутации (в гетерозиготной форме); В — здоровый брат пробанда без мутации.

Fig. 4. Segregant analysis for patient № 8

Note. A — proband, a mutation in a homozygous form; B — the patient's mother is a carrier of the mutation (in a heterozygous form); C — the healthy proband's brother without mutation.

алло-ТГСК у пациента был зафиксирован рецидив МДС. Проводились терапия второй линии и повторная алло-ТГСК (от второй сестры) — на +17-е сут отмечено приживление трансплантата по лейкоцитарному росту, по тромбоцитарному — на +21-е сут. По данным контрольного обследования в рамках 120 сут после повторной алло-ТГСК отмечена трансформация заболевания в ОМЛ с коэкспрессией CD7, CD19, CD56 после лечения МДС. Было принято решение о проведении метрономной ПХТ по месту жительства — циторабин 40 мг/м²/сут в/в струйно медленно 4 дня каждые 4 нед; 6-меркаптопурин 25 мг/м²/сут перорально ежедневно.

В настоящее время пациент получил 2 курса метрономной ПХТ. По данным миелограммы (через 6 мес после начала метрономной терапии) достигнута морфологическая ремиссия, трансплантат функционирует, клинических признаков реакции отторжения трансплантата нет, инфекционных осложнений не выявлено, иммунореаконституция неполная, пациент соматически стабилен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как ряд синдромов можно заподозрить по клиническим и фенотипическим проявлениям, в большинстве случаев подобные «знаки» отсутствуют, и только расширенная ДНК-диагностика и длительное наблюдение позволяют поставить диагноз. Важно помнить, что своевременная диагностика наследственных онкогематологических синдромов важна не только для пациентов, но и для их родственников, поскольку позволяет избежать повторного рождения больных детей в семье за счет выполнения пренатальной и предимплантационной диагностики.

На сегодняшний день разработано несколько кастомных панелей для ДНК-диагностики наследственных синдромов, ассоциированных с гемобластомами [78]. Так, например, в США в последние годы активно внедряется в клиническую практику панель из 320 генов, ассоциированных с развитием наследственных форм онкогематологических заболеваний. В Российской Федерации разработаны панели для диагностики ПИД, солидных опухолей и соматических мутаций при гемобластомах. Однако, учитывая небольшую частоту встречаемости генетически обусловленных форм гемобластозов, рутинно направлять всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями на ДНК-исследования нецелесообразно. При выявлении сопутствующих клинических проявлений и/или отягощенного семейного анамнеза рекомендуется консультация врача-генетика для решения вопроса о показаниях и объеме молекулярно-генетического исследования.

Выявление генетических синдромов у больных гемобластомами позволяет выбрать оптимальный протокол лечения, учитывающий не только молекулярно-био-

логические характеристики гемобластома, но и сопутствующий генетический синдром. Например, пациентам с синдромом Ниймегена и гемобластомами следует минимизировать число проводимых лучевых методов исследования и отказаться от лучевой терапии, поскольку данные диагностические и терапевтические исследования повышают хромосомную нестабильность. Также следует проводить мониторинг сывороточных иммуноглобулинов и своевременно проводить заместительную терапию (особенно в постцитостатическом периоде, когда риск присоединения инфекционных осложнений высок).

Таким образом, для наиболее эффективного и успешного лечения пациентов данной группы крайне важна работа мультидисциплинарной команды врачей-онкологов, онкогематологов, педиатров, иммунологов и генетиков.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, collecting and data analyzing, writing, editing, checking and approving the text of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.М. Козлова

<https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Е.Е. Зеленова

<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

С.Н. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. *Nat Commun*. 2020;11(1):1044. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14829-5>
2. Douglas SPM, Lahtinen AK, Koski JR, et al. Enrichment of cancer-predisposing germline variants in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2022;12(1):10670. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14364-x>
3. Kaseb H, Rayi A, Hozayen S. Chromosome Instability Syndromes. 2022 Sep 19. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

4. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей // Онкопедиатрия. — 2016. — Т. 3. — № 2. — С. 125–132. — doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i2.1547> [Valiev TT, Kovrigina AM, Kluchagina Yul, Senderovich AI. Cytogenetic Research Experience in Pediatric Non-Hodgkin's Lymphomas. *Onkopediatria*. 2016;3(2):125–132. doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i2.1547>]
5. Sahoo SS, Kozyra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Pract Res Clin*

Haematol. 2020;33(3):101197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101197>

6. Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a003210>
7. Duployez N, Goursaud L, Fenwarth L, et al. Familial myeloid malignancies with germline TET2 mutation. *Leukemia.* 2020;34(5):1450–1453. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0675-6>
8. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, et al. Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell.* 2018;33(5):937–948.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.021>
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1236–1256. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26642>
10. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia.* 2021;35(2):440–453. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
11. Острые миелоидные лейкозы: клинические рекомендации. — 2020. — 95 с. [Ostrye mieloidnye leikozy: Clinical guidelines. 2020. 95 p. (In Russ).] Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_leikozy.pdf. Ссылка активна на 08.12.2023.
12. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):906–909. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
13. Шестакова В.В. Клинический случай острого бифенотипического лейкоза у ребенка с синдромом Вильямса (Williams syndrome) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2015. — Т. 2. — № 2. — С. 89–92. — doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92> [Shestakova VV. Clinical case of biphenotypic acute leukaemia a child with Williams syndrome. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;2(2):89–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92>]
14. J rviaho T, Zachariadis V, Tesi B, et al. Microdeletion of 7p12.1p13, including IKZF1, causes intellectual impairment, overgrowth, and susceptibility to leukaemia. *Br J Haematol.* 2019;185(2):354–357. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15494>
15. Vaisvilas M, Dirse V, Aleksuniene B, et al. Acute Pre-B Lymphoblastic Leukemia and Congenital Anomalies in a Child with a de Novo 22q11.1q11.22 Duplication. *Balkan J Med Genet.* 2018;21(1):87–91. doi: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2018-0002>
16. Kosmidou A, Tragiannidis A, Gavrilaki E. Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023;15(13):3265. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15133265>
17. Brown AL, de Smith AJ, Gant VU, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood.* 2019;134(15):1227–1237. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018890764>
18. Bchir M, Ayed W, Neji HB, et al. Leukemia in Patients with Klinefelter Syndrome: A Report of Two Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(Suppl 1):66–68. doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-015-0590-6>
19. Ji J, Z ller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer.* 2016;139(4):754–758. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30126>
20. Siddiqui N, Ali Baig MF, Khan BA. A case report of acute myelogenous leukemia with Turner Syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(9):1438–1440.
21. Seghezzi L, Maserati E, Minelli A, et al. Constitutional trisomy 8 as first mutation in multistep carcinogenesis: clinical, cytogenetic, and molecular data on three cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;17(2):94–101. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199610\)17:2<94::AID-GCC4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199610)17:2<94::AID-GCC4>3.0.CO;2-W)
22. Bencharef H, Lamchahab M, Dassouli D, et al. Xeroderma pigmentosum and acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):437. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02969-1>
23. Janjetovic S, Bacher U, Haalck T, et al. Acute megakaryoblastic leukemia in a patient with xeroderma pigmentosum: dis-

cussion of pathophysiological, prognostic, and toxicological aspects. *Acta Haematol.* 2013;129(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.1159/000342897>

24. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(11):706–722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.004>
25. Trimbath JD, Petersen GM, Erdman SH, et al. Caf-au-lait spots and early onset colorectal neoplasia: a variant of HNPCC? *Fam Cancer.* 2001;1(2):103–108. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1013881832014>
26. Ricciardone MD, Ozcelik T, Cevher B, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res.* 1999;59(2):290–293.
27. Baas A, Gabbett M, Rimac M, et al. Agenesis of the corpus callosum and gray matter heterotopia in three patients with constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):55–61. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.117>
28. Whiteside D, McLeod R, Graham G, et al. A homozygous germline mutation in the human MSH2 gene predisposes to hematological malignancy and multiple cafe-au-lait spots. *Cancer Res.* 2002;62:359–362. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.117>
29. Bougeard G, Charbonnier F, Moerman A, et al. Early-onset brain tumor and lymphoma in MSH2-deficient children. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):213–216. doi: <https://doi.org/10.1086/345297>
30. Hegde MR, Chong B, Blazo ME, et al. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcots syndrome. *Clin Cancer Res.* 2005;11(13):4689–4693. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2025>
31. Poley JW, Wagner A, Hoogmans MM, et al. Biallelic germline mutations of mismatch-repair genes: a possible cause for multiple pediatric malignancies. *Cancer.* 2007;109(11):2349–2356. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22697>
32. Tiao G, Improgo MR, Kasar S, et al. Rare germline variants in ATM are associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2244–2247. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.201>
33. Stubbins RJ, Korotev S, Godley LA. Germline CHEK2 and ATM Variants in Myeloid and Other Hematopoietic Malignancies. *Curr Hematol Malign Rep.* 2022;17(4):94–104. doi: <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00663-7>
34. Yuille MR, Condie A, Hudson CD, et al. ATM mutations are rare in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;100(2):603–609. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v100.2.603>
35. Palles C, West HD, Chew E, et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022;109(5):953–960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.03.018>
36. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood.* 2004;103(8):3226–3229. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3138>
37. Dhanraj S, Matveev A, Li H, et al. Biallelic mutations in DNAC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2017;129(11):1557–1562. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-735431>
38. Kawashima N, Oyarbide U, Cipolli M, et al. Shwachman-Diamond syndromes: clinical, genetic, and biochemical insights from the rare variants. *Haematologica.* 2023;108(10):2594–2605. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282949>
39. Farooqui SM, Ward R, Aziz M. Shwachman-Diamond Syndrome. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
40. Carapito R, Konantz M, Paillard C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest.* 2017;127(11):4090–4103. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92876>
41. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood.* 2012;119(16):3815–3819. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375972>
42. Ramos H, Aly MM, Balasubramanian SK. Late Presentation of Dyskeratosis Congenita: Germline Predisposition to Adult-Onset Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Rep.* 2022;14(4):294–299. doi: <https://doi.org/10.3390/hematolrep14040042>
43. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and

- acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2011;43(10):1012–1017. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.913>
44. Holme H, Hossain U, Kirwan M, et al. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;158(2):242–248. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09136.x>
45. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavittian S, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(5):822–829. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-447367>
46. Gao J, Gentzler RD, Timms AE, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: a case report and review of literature. *J Hematol Oncol.* 2014;7:36. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-36>
47. Rossini J, Mercorella B, Townshend S, et al. Familial platelet disorders with a predisposition to acute myelogenous leukaemia: a RUNX1 update. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012;10(Suppl 2):A64. doi: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-10-S2-A64>
48. Preudhomme C, Renneville A, Bourdon V, et al. High frequency of RUNX1 biallelic alteration in acute myeloid leukemia secondary to familial platelet disorder. *Blood.* 2009;113(22):5583–5587. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168260>
49. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet.* 2015;47(2):180–185. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3177>
50. Noetzi L, Lo RW, Lee-Sherick AB, et al. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2015;47(5):535–538. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3253>
51. Chen DH, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1146–1158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.009>
52. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood.* 2008;111(10):4954–4957. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-120667>
53. Lopes BA, Barbosa TC, Souza BKS, et al. IKZF1 Gene in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Interplay between Genetic Susceptibility and Somatic Abnormalities. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(12):738–744. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0121>
54. Ben-Omran TI, Cerosaletti K, Concannon P, et al. A patient with mutations in DNA ligase IV: clinical features and overlap with Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;137A(3):283–287. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30869>
55. Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011;117(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>
56. Ravell JC, Chauvin SD, He T, Lenardo M. An Update on XMEN Disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(5):671–681. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00790-x>
57. Ravell JC, Matsuda-Lennikov M, Chauvin SD, et al. Defective glycosylation and multisystem abnormalities characterize the primary immunodeficiency XMEN disease. *J Clin Invest.* 2020;130(1):507–522. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI131116>
58. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
59. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;60(5):836–841. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24359>
60. Sun X, Luo C, Tang R, et al. Sinonasal diffuse large B-cell lymphoma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: A case report and literature review. *Front Immunol.* 2023;13:1062261. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1062261>
61. Du S, Scuderi R, Malicki DM, et al. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas occurring in two brothers with Wiskott-Aldrich syndrome and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14(1):64–70. doi: <https://doi.org/10.2350/10-01-0787-CR.1>
62. Senthil S, Thrasher AJ, Gilmour KC, et al. Wiskott Aldrich Syndrome-2 Caused by Novel Wiskott Aldrich Syndrome Protein-Interacting Protein (WIP) Deficiency Is Associated with Juvenile Myelomonocytic Leukaemia — a Case Report. *J Clin Immunol.* 2023;43(1):82–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01367-6>
63. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, et al. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet.* 2008;146A(18):2370–2375. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32478>
64. Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, et al. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood — 4 patients with a unique genotype. *Clin Genet.* 2017;92(2):204–207. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12969>
65. Yang L, Liu H, Zhao J, et al. Mutations of perforin gene in Chinese patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(2):196–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.06.016>
66. Churpek JE, Smith-Simmer K. DDX41-Associated Familial Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. 2021 Oct 28. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
67. Clark RD, Hutter JJ Jr. Familial neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Hum Genet.* 1982;60(3):230–232. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00303009>
68. Coffin CM, Cassidy J, Viskochil D, et al. Non-neurogenic sarcomas in four children and young adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 2004;127A(1):40–43. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20651>
69. Choong K, Freedman MH, Chitayat D, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(6):523–527.
70. Villani A, Greer MC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e83–e90. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>
71. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature Genet.* 2010;42(9):794–800. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.641>
72. Hyde RK, Liu PP. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–1105. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2778>
73. Duployez N, Jamrog LA, Fregona V, et al. Germline PAX5 mutation predisposes to familial B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021;137(10):1424–1428. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005756>
74. Zhao X, Qian M, Goodings C, et al. Molecular Mechanisms of ARID5B-Mediated Genetic Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(9):1287–1295. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djac101>
75. Varon R, Muuer A, Wagner K, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) due to maternal isodisomy of chromosome 8. *Am J Med Genet A.* 2007;143(A):92–94. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31540>
76. Waltes R, Kalb R, Gatei M, et al. Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):605–616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.010>
77. Martin CA, Carlos K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A cause a Bloom syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet.* 2018;103(2):221–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.001>
78. Ansar S, Malcolmson J, Farncombe KM, et al. Clinical implementation of genetic testing in adults for hereditary hematologic malignancy syndromes. *Genet Med.* 2022;24(11):2367–2379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Зеленова Екатерина Евгеньевна [*Ekaterina E. Zelenova*, MD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
[**address:** 23 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation]; **e-mail:** zelenovayeye@gmail.com;
e-Library SPIN: 6823-6353

Козлова Валентина Михайловна [*Valentina M. Kozlova*, MD]

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [*Timur T. Valiev*, MD, PhD]; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

Семенова Вера Владимировна [*Vera V. Semenova*, MD]; **e-Library SPIN:** 9014-2847

Наседкина Татьяна Васильевна, д.б.н. [*Tatiana V. Nasedkina*, MD, PhD]; **e-Library SPIN:** 3741-8214

Михайлова Светлана Николаевна, к.м.н. [*Svetlana N. Mikhailova*, MD, PhD]; **e-Library SPIN:** 7584-4886