

М.Ю. Каган, Н.С. Шулакова, Р.А. Гумирова, Е.А. Злодеева, Н.В. Резник

Областная детская клиническая больница, Оренбург

## Синдром Ниймеген (клиническое наблюдение)

### Контактная информация:

Каган Михаил Юдович, нефролог Оренбургской областной детской клинической больницы

Адрес: 460006, Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3, тел.: (3532) 57-20-04, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Статья поступила: 19.02.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

Синдром Ниймеген — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся врожденной микроцефалией, дисморфичным лицом, комбинированным иммунодефицитом и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Заболевание является следствием мутации гена *NBN*, имеет распространение преимущественно среди славянских народов, у которых большинство поврежденных аллелей содержит делецию 5 пар оснований (с.657\_661del5). Приводим результаты наблюдения за ребенком, у которого синдром Ниймеген осложнился острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** синдром Ниймеген, нестабильность хромосом, иммунодефицит, микроцефалия.

102

Синдром Ниймеген (CH) MIM #251260 (Nijmegen breakage syndrome, NBS) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы [1, 2]. Первым клиническим симптомом заболевания является микроцефалия, определяемая обычно уже при рождении ребенка. С возрастом развиваются и другие проявления заболевания: комбинированный иммунодефицит, типичные изменения лицевого скелета по типу «птичьего» лица: скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом. У большинства больных отмечается монголоидный разрез глаз, диспластичные уши, короткая шея, гипертелоризм, предрасположенность к частым инфекционным заболеваниям [3]. Психомоторное развитие страдает незначительно, несмотря на прогрессирующую микроцефалию. Синдром Ниймеген входит в группу заболеваний с хромосомной нестабильностью, куда относятся анемия Фанкони, пигментная ксеродер-

ма, синдром Блума и атаксия-телеангиэктазия [4, 5]. Название этого синдрома связано с голландским городом Ниймеген, в университетской клинике которого в 1981 г. заболевание было впервые описано Weemaes и соавт. [6, 7]. Ген синдрома Ниймеген был картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q21) в 1998 г. и был первоначально назван *NBS1*, а в последующем переименован в *NBN* [8, 9]. Этот ген кодирует синтез нибрина — белка с молекулярной массой 95 кДа. Нибрин участвует в образовании тримерного комплекса MRN с двумя другими белками — MRE11 и RAD50 — и контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, индуцированных ионизирующим излучением или возникающих в норме при митотической реаранжировке в зрелых лимфоцитах [10, 11]. На основе восстановленной ДНК впоследствии обеспечивается синтез разнообразных специфических антител, Т клеточных рецепторов и т.д. Синтез антител и рецепторов обеспечивает не только иммунный ответ, но и созревание Т и В лимфоцитов. Синдром Ниймеген встречается повсеместно, но точная частота его в различных странах неизвестна [12–17]. Ряд публикаций отмечает

M.Y. Kagan, N.S. Shulakova, R.A. Gumirova, E.A. Zlodeeva, N.V. Resnick

Orenburg Regional Children's Hospital

## Nijmegen breakage syndrome

*Nijmegen breakage syndrome (NBS) is a rare autosomal recessive syndrome of chromosomal instability mainly characterized by microcephaly at birth, dysmorphic facial features, combined immunodeficiency and predisposition to malignancies. Due to a founder mutation in the underlying NBN gene (c.657\_661del5) the disease is encountered most frequently among Slavic populations. We report on a patient with NBS complicated acute leukemia.*

**Key words:** Nijmegen breakage syndrome, chromosomal instability, immunodeficiency, microcephaly.

более высокую распространенность этого заболевания в странах Восточной Европы [1]. Более 90% пациентов славянской популяции имеют в обоих аллелях гена *NBN* одну и ту же мутацию-основатель в 6-м экзоне в виде делеции 5 пар оснований 657–661 del АСAAA. Эта мутация вызывает сдвиг рамки считывания и приводит к полному отсутствию функции нибрина [10, 11]. Кроме того, при СН описано еще 11 точечных мутаций, которые были выявлены в Германии, Канаде, Италии, Мексике, Великобритании, Нидерландах и России. Эти мутации располагаются как в 6-м, так и других экзонах и описаны лишь у отдельных семей [18]. Одним из основных клинических проявлений NBS являются рецидивирующие инфекции с раннего детского возраста: частые ОРВИ, реже отиты, энтероколиты, инфекции мочевой системы, стоматиты, хронический бронхит, которые обусловлены дефектами в гуморальном и клеточном иммунитете. Выявляют умеренную лейкопению и лимфопению. Снижаются количество клеток CD3+, CD19+, CD4+, соотношение CD4+/CD8+, уровни иммуноглобулинов (Ig) А и G. У больных с NBS выше риск возникновения онкозаболеваний (в 50 раз) и лимфомы (в 1000 раз), чем в среднем в популяции [19–22]. Большинство опухолей лимфоидных органов возникают в возрасте до 20 лет. При СН встречаются и другие онкологические заболевания: острый миелобластный лейкоз, миомы, менингиомы, медуллобластомы, нейробластомы, рабдомиосаркомы, гонадбластомы, рак кишечника, саркома Юинга [23]. У многих больных отмечаются изменения на коже в виде аномалий пигментации: пятна гипо- и гиперпигментации (витилиго и цвет кофе с молоком). Иногда наблюдаются костные дефекты: клинодактилия мизинцев и/или парциальная синдактилия, дисплазия тазобедренных суставов, полидактилия; пороки развития почек, крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозолистого тела, арахноидальные кисты, гидроцефалия, гипоплазия трахеи, расщелины губ и неба, атрезия хоан, кардиоваскулярные дефекты. Лечение больных с синдромом NBS включает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами при уровне IgG меньше 2,5–3,0 г/л. Детям с дефицитом IgG2 внутривенные иммуноглобулины назначают в дозе 400–600 мг/кг 1 раз в мес. Больным с рецидивирующими и хроническими инфекциями респираторного тракта назначают постоянные или периодические курсы антибиотикотерапии [1, 2].

### СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Т. поступил в ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга в возрасте 1 года в связи с выраженным кандидозом ротоглотки. Родился от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 2860 г (10-й перцентиль), рост 49 см (10 перцентиль), окружность головы 29 см (менее 3-го перцентиль). Родители здоровы, в родстве между собой не состоят. Больной отставал в физическом и моторном развитии с первых месяцев жизни. Наблюдался детским неврологом с диагнозом «Микроцефалия». Окружность головы в 3 мес — 35 см (менее 3-го перцентиль), в 7 мес — 37 см (менее 3-го перцентиль). На первом году жизни перенес три эпизода ОРВИ, острый вирусный конъюнк-

**Рис.** Фенотип ребенка Т. с синдромом Ниймеген, 1 год. «Птичье» лицо и микроцефалия



тивит. При поступлении в нашу клинику выявлено отставание в физическом развитии: вес 8 кг (менее 3-го перцентиль), рост 67 см (менее 3-го перцентиль). В фенотипе эпикант, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, «птичье» лицо, диспластичные ушные раковины, череп микроцефальной формы, окружность головы 39 см (менее 3-го перцентиль) (рис.). В общем анализе крови выявлена лимфопения с абсолютным количеством лимфоцитов  $0,923 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $3,564\text{--}5,880 \times 10^9/\text{л}$ ). Исследование гуморального иммунитета выявило снижение всех классов иммуноглобулинов: IgA 6,67 мг/дл (норма 14–108 мг/дл), IgG 142 (норма 500–1200 мг/дл), IgM 36,9 (норма 43–239 мг/дл). Значительные отклонения были определены и в показателях клеточного иммунитета, которые представлены в табл.

Проведено генетическое исследование в Центре молекулярной генетики г. Москвы: обнаружена мутация 657 del 5 в гене *NBS1* в гомозиготном состоянии. Был диагностирован синдром Ниймеген. Ребенок получал заместительное внутривенное введение человеческого иммуноглобулина каждые 3–4 нед.

В возрасте 1 года 7 мес появились лихорадка, непродуктивный кашель, одышка; госпитализирован в ЦРБ с диагнозом «Обструктивный бронхит». При рентгенографии органов грудной клетки выявлено значительное увеличение размеров органов средостения. С подозрением на лимфому переведен в детский областной онкологический центр. В общем анализе крови выявлена тромбоцитопения ( $48 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкопения ( $0,7 \times 10^9/\text{л}$ )

**Таблица.** Показатели клеточного иммунитета больного Т.

№	Мембранный антиген	Количество положительных клеток		Возрастная норма		Клеточная популяция
		%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	
1	CD3	36	0,49	65 (50–73)	4,4 (2,3–5,9)	Т
2	CD4+CD3+	17	0,23	–	3,2 (1,5–5,0)	Т
3	CD8+CD3+	10	0,14	–	1,0 (0,6–1,5)	Т
4	CD4/CD8	1,7	–	2,9 (1,8–7,0)	–	Т
5	CD19	6	0,08	28 (19–36)	1,7 (1,2–2,8)	В
6	CD3+HLA-DR+	8	0,11	–	0,1 (0,1–0,3)	Такт
7	(CD16+CD56+)CD3	57	0,77	6 (3–11)	0,4 (0,3–0,9)	НК

Примечание. Т — Т лимфоциты, В — В лимфоциты, Такт — активированные Т лимфоциты, НК — натуральные (нормальные) киллеры.

с лимфопенией с абсолютным количеством лимфоцитов  $0,07 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $3,564–5,880 \times 10^9/\text{л}$ ), найдены бластные клетки в большом количестве. В миелограмме бластных клеток 50%. Проведено иммунофенотипирование, определившее острый лимфобластный лейкоз, TIII вариант. К моменту подготовки данной статьи к печати ребенок получает лечение по протоколу ALL MB 2008.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром нестабильности хромосом — это гетерогенная группа заболеваний в основном генетической природы. Обнаружение причины и механизма этого синдрома у конкретного пациента является трудной задачей, решение которой требует тщательного анализа клинико-лабораторных данных и результатов генетического исследования [24]. У представленного нами пациента диагноз синдрома Ниймеген основывался на комбинации микроцефалии и типичного лицевого фенотипа с лабораторными и клиническими проявлениями иммунодефицита. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим анализом, выявившим в гомозиготном состоянии одну из наиболее частых и тяжелых мутаций, наличие которой позволяет предположить полное отсутствие функциональной активности нибрина. Развитие острого лимфобластного лейкоза у нашего пациента является хорошо известным осложнением данного заболевания, подтверждающим его тяжелый вариант. Синдром Ниймеген был описан как заболевание, при котором значительно снижается средняя продолжительность жизни пациентов из-за частого развития злокачественных новообразований в детском и юношеском возрасте, а в ряде случаев из-за фатального протекания инфекционных заболеваний [1, 2]. По данным регистра The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group, у 40% пациентов развиваются злокачественные новообразования в детском возрасте [1]. Необходимо отметить, что у большинства известных к настоящему моменту пациентов не было выявлено специфических корреляций между генотипом и фенотипом. У всех больных отмечается микроцефалия, однако тяжесть иммунодефицита и предрасположен-

ность к развитию злокачественных новообразований бывают различны у больных с одинаковыми мутациями и могут быть одинаковы у пациентов с различным генотипом [25, 26]. Эти обстоятельства позволяют высказать предположение о возможной молекулярной компенсации имеющегося дефекта у некоторых пациентов. Интересным является и вопрос о том, может ли СН быть трехлокусной болезнью? Дело в том, что продукт гена *NBS* — белок нибрин — реализует свою функцию через MRN комплекс. MRN комплекс — это гетеротример, который образуется путем полимеризации нибрина с белками *MRE11* и *RAD50*. Именно поэтому можно предположить, что СН-подобная патология может быть вызвана мутацией генов, кодирующих белки — функциональные партнеры нибрина [10, 11]. Недавно Waltes и соавт. [27] опубликовали наблюдение за пациентом, фенотип которого был очень похож на классический СН и включал микроцефалию, задержку роста, «птичье» лицо и отсутствие снижения уровня иммуноглобулинов. Этот ребенок оказался компаунд-гетерозиготным по мутациям в гене *RAD50*, приводящим к функциональной неполноценности протеина *RAD50*. Этот случай позволяет высказать гипотезу о возможном существовании целой группы заболеваний, подобных СН.

Следует признать, что к настоящему моменту неизвестен весь спектр протеинов, принимающих участие в процессах репарации двухнитевой ДНК, в связи с чем более глубокое изучение молекулярных механизмов и сопоставление данных генетического исследования с результатами длительного наблюдения за всеми пациентами представляется очень важным для определения прогностических маркеров различной экспрессии фенотипа. В будущем это может способствовать разработке новых терапевтических подходов [28].

Таким образом, СН может быть заподозрен у детей обоего пола, имеющих типичные клинические проявления, и окончательно подтверждается с помощью молекулярно-генетического исследования. Для славянской популяции методом выбора является секвенирование 6-го экзона гена *NBN*, так как более 90% этих пациентов имеют в обоих аллелях одну и ту же мутацию-основатель в виде

делеции 5 пар оснований 657–661 del АСAAA. В тех случаях, когда эта мутация не обнаруживается или определяется только в одном аллеле, необходимо проводить сиквенс всех остальных экзонов [1, 26]. Пациенты с СН в основном наблюдаются педиатром и иммунологом. Специфического лечения не существует. В настоящее время единственной терапевтической опцией является заместительное внутривенное введение человеческого иммуноглобулина, которое у многих пациентов способно снизить частоту инфекционных эпизодов. Не разработано специфической профилактики онкологических

заболеваний у данной группы больных. Тем не менее, разумной представляется тактика резкого ограничения использования рентгенологических методов исследования и, по возможности, замещение их другими методами визуализационной диагностики (УЗИ и ядерно-магнитно-резонансная томография) [1, 2]. Принимая во внимание вариабельность фенотипа при СН, прогнозировать течение заболевания даже у пациентов с нетяжелым иммунодефицитом нужно с большой осторожностью. Особенно это касается возможного развития злокачественных новообразований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group: Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 400–406.
2. Kondratenko I., Paschenko O., Plyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601: 61–67.
3. Seemanova E., Passarge E., Beneskova D. et al. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet*. 1985; 20: 639–648.
4. Jaspers N., Taalman R., Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet*. 1988; 42: 66–73.
5. Chun H., Gatti R. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair*. 2004; 3: 1187–1196.
6. Weemaes C., Hustinx T., Scheres J. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70: 557–564.
7. Taalman R., Hustinx T., Weemaes C. et al. Further delineation of the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet*. 1989; 32: 425–431.
8. Wegner R., Metzger M., Hanefeld F. A new chromosomal instability disorder confirmed by complementation studies. *Clin Genet*. 1988; 33: 20–32.
9. Matsuura S., Weemaes C., Smeets D. et al. Genetic mapping using microcell-mediated chromosome transfer suggests a locus for Nijmegen breakage syndrome at chromosome 8q21–24. *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 1487–1494.
10. Varon R., Vissinga C., Platzer M. et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell*. 1998; 93: 467–476.
11. Carney J., Maser R., Olivares H. et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell*. 1998; 93: 477–486.
12. Chrzanowska K., Kleijer W., Krajewska-Walasek M. et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet*. 1995; 57: 462–471.
13. Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families. *J Pediatr*. 2002; 140: 355–361.
14. Seeman P., Gebertova K., Paderova K. et al. Nijmegen breakage syndrome in 13% of age-matched Czech children with primary microcephaly. *Pediatr Neurol*. 2004; 30: 195–200.
15. Tekin M., Akcayoz D., Ucar C. et al. 657del5 mutation of the Nijmegen breakage syndrome gene (NBS1) in the Turkish population. *Hum Biol*. 2005; 77: 393–397.
16. Kostyuchenko L., Makuch H., Kitsera N. et al. Nijmegen breakage syndrome in Ukraine: diagnostics and follow-up. *Centr Eur J Immunol*. 2009; 34: 46–52.
17. Marcelain K., Aracena M., Navarette C. et al. Clinical, cytogenetic and molecular characterisation of a new case of Nijmegen breakage syndrome in Chile. *Rev Med Chil*. 2004; 132: 211–218.
18. 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.
19. Seidemann K., Henze G., Beck J. et al. Non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol*. 2000; 11 (Suppl. 1): 141–145.
20. Moreno-Perez D., Garcia Martin F., Vazquez Lopez R. et al. Nijmegen breakage syndrome associated with pulmonary lymphoma. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 574–577.
21. Michallet A., Lesca G., Radford-Weiss I. et al. T-cell prolymphocytic leukemia with autoimmune manifestations in Nijmegen breakage syndrome. *Ann Hematol*. 2003; 82: 515–517.
22. Pasic S., Vujic D., Fiorini M., Notarangelo L. T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma in Nijmegen breakage syndrome. *Haematologica*. 2004; 89: 27.
23. Meyer S., Kingston H., Taylor A. et al. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004; 154: 169–174.
24. Szczawinska-Poplonyk A., Popiel A., Breborowicz A. et al. Nijmegen breakage syndrome. Diagnostic difficulties in primary immunodeficiency. *Centr Eur J Immunol*. 2005; 30: 83–88.
25. Kleier S., Herrmann M., Wittwer B. et al. Clinical presentation and mutation identification in the NBS1 gene in a boy with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Genet*. 2000; 57: 384–387.
26. Maraschio P., Danesino C., Antoccia A. et al. A novel mutation and novel features in Nijmegen breakage syndrome. *J Med Genet*. 2001; 38: 113–117.
27. Waltes R., Kalb R., Gatei M. et al. Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet*. 2009 May; 84 (5):605–16.
28. Muschke P., Gola H., Varon R. et al. Retrospective diagnosis and subsequent prenatal diagnosis of Nijmegen breakage syndrome. *Prenat Diagn*. 2004; 24: 111–113.