

# Клинический случай врожденного дискератоза

Т.А.Емельянова<sup>1</sup>, Т.А. Миненкова<sup>1</sup>,  
А.В.Яковлева<sup>1</sup>, И.Г.Хмелевская<sup>1</sup>, Г.М.Сычева<sup>1</sup>,  
Н.В.Чаплыгина<sup>1</sup>, Т.В.Феокистова<sup>1</sup>,  
И.В.Фисюн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курский государственный медицинский  
университет

<sup>2</sup>Детская областная больница, Орел

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

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

## Clinical Case of Congenital Dyskeratosis

T.A.Emelyanova<sup>1</sup>, T.A.Minenkova<sup>1</sup>,  
A.V.Yakovleva<sup>1</sup>, I.G.Khmelevskaya<sup>1</sup>,  
G.M.Sycheva<sup>1</sup>, N.V.Chaplygina<sup>1</sup>,  
T.V.Feoktistova<sup>1</sup>, I.V.Fisyun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk

<sup>2</sup>Children's regional hospital

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

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

Врожденный дискератоз (ВДК) является наследственным заболеванием, передающимся по сцепленному с X-хромосомой аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивным типам наследования [1–3]. Три четверти случаев наследуются рецессивно, посредством X-хромосомы, одна треть – по аутосомно-доминантному механизму. Спектр заболеваний, входящих в группу ВДК, значительно расширился с момента его первоначального описания в 1910 г., когда немецкий врач-дерматолог Цинссер описал клинический случай с дистрофией ногтей, лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и аномалией пигментации кожи у двух братьев. Затем описание синдрома было дополнено американскими учеными Энгменом и Коулом, в честь которых он и получил свое название. В последующем были описаны другие «недерматологические» симптомы, вследствие чего сформировалось представление о ВДК как о мультисистемном заболевании [4]. Известно, что мужчины болеют чаще, чем женщины, в среднем соотношении 3:1. На сегодняшний день точная распространенность ВДК неизвестна, приближительная распространенность заболевания составляет 1:1 000 000 человек в год [5].

Врожденный дискератоз – генетически гетерогенное заболевание с разными типами наследования. На данный момент известны более 10 генов (DKC1; RTEL1; TERC; TERT; NOP10; NOLA1,2,3; WRAP53; NHP2; TINF2; TCAB1 и др.), ответственных за развитие ВДК [6–8]. Все они играют важную роль в поддержании длины теломер, что и является основным звеном механизма развития заболевания.

Одним из генов ВДК картирован на Xq28 и получил название «дискерина» DKC1. В настоящее время доказана роль дискерина в ингибировании апоптоза экспрессирующих его клеток [9]. Так, Филипп Дж. Мейсон и др. показал что мутации в DKC1 вызывают врожденный дискератоз с различной степенью тяжести, при этом у мальчиков развивается классическая триада (сетчатая пигментация кожи, аномальный рост ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек), и аплазия костного мозга [10].

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

Укорочение теломеры вызывают хромосомную нестабильность, которая может приводить к гибели клеток и истощению пула стволовых клеток. При этом заболевание, связанное с мутациями TERC, имеет менее тяжелое течение. Так в исследованиях было показано, что низкая частота мутаций TERC была обнаружена у группы детей с тяжелой апластической анемией и миелодиспластическим синдромом, которые получили трансплантацию костного мозга [7–9].

Манифестация заболевания происходит в возрасте от 5 до 15 лет, поэтому первым с ним сталкивается педиатр. Симптомы развиваются постепенно, около 85% пациентов в дебюте разворачивают картину апластической анемии [10]. Классическими кожными проявлениями, составляющими триаду симптомов являются: дистрофические изменения ногтей, характеризующиеся ломкостью, продольной исчерченностью, вплоть до полного исчезновения ногтевой пластины на 5 пальце стопы; сетчатая гиперпигментация кожи с характерной локализацией (лицо, шея, верхняя часть грудной клетки), которая про-

Рис. 1. Колонихии и дистрофия ногтевых фаланг



является как мелкими участками гиперпигментации в виде сетчатого рисунка кожи, так и крупными депигментированными участками (4–8 мм) на темном гиперпигментированном фоне; лейкоплакия слизистых оболочек, в большинстве случаев полости рта, особенно среднего отдела языка и неба. Часто возникают поражения глаз (конъюнктивит, блефарит, эктропион, катаракта, глаукома) [9]. К другим дерматологическим клиническим симптомам можно отнести атрофические ладонно-подошвенные эритемы и гиперкератоз, гипотрихоз ресниц, язвения слизистой полости рта, трещины вокруг ануса и в уретре. Характерной чертой всех эктодермальных проявлений является усугубление их с возрастом пациента и развитие раньше гематологических. У трети больных наблюдается умственная отсталость [7]. Однако самым частым первым описанным клиническим симптомом являются рецидивирующие носовые кровотечения, вследствие развития тромбоцитопении [6].

Гематологические характеристики ВДК не имеют специфических черт – наряду с панцитопенией выявляется макроцитоз и повышение концентрации НвФ. В ранней фазе заболеваний исследование костного мозга выявляет повышение его клеточности, в более поздних стадиях – усугубляется панцитопения, что ведет к неизбежному падению клеточности костного мозга [2–4].

Среди аномалий, описанных при ВДК, отмечен тяжелый, прогрессирующий иммунодефицит, сочетающийся в некоторых случаях с гипоплазией мозжечка, склонность к развитию фиброза и цирроза печени и легких, и предрасположенность к злокачественным новообразованиям, которые, по данным различных авторов, были зарегистрированы у 20% пациентов [3, 4]. При этом чаще поражалась полость ротоглотки и желудочно-кишечного тракта [8].

Единственным методом лечения костно-мозговой недостаточности при ВДК является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [7–9]. Альтернативой ее является применение анаболических стероидов – оксиметолон (даназол или нилевар) в дозе 0,25 мг/кг/сут, максимальная доза 2–5 мг/кг/сут с хорошим ответом в 65% [9].

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

Мальчик К., от молодых здоровых родителей. Семейный анамнез не отягощен. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без патологии, 1 родов путем кесарева сечения, масса тела при рождении 2450,0 г, длина тела 47 см. На 7-е сутки жизни

переведен в отделение патологии новорожденных в связи с проявлениями внутриутробной инфекции. Находился на грудном вскармливании до возраста 1,5 мес.

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

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

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

При первичном осмотре в стационаре: физическое развитие соответствует возрасту (масса тела – 12 кг, рост – 87 см, S – 0,5 м<sup>2</sup>), кожные покровы бледно-розовые, обильная геморрагическая сыпь на коже рук, ног, передней поверхности грудной клетки по типу экхимозов, слизистая ротовой полости без патологических изменений. Обращают на себя внимание койлонихии и явления дистрофии на ногтевых пластинах рук (рис. 1). В контакт вступает легко, психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Дыхание – везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм – правильный, ЧСС – 98 в мин. Живот – мягкий, болезненности при пальпации не выявлено. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

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

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

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

**Рис. 2. Компьютерная томограмма головного мозга.**  
Расширение четвертого желудочка, увеличение затылочной цистерны за счет частичной гипоплазии миндалин и нижнего червя мозжечка



штуки). Гранулоцитарный росток составляет 12,6% (левая точка) и 10,6 % (правая точка) (норма 57,1–66,5 %). Эритроидный росток – 0-1% (норма 14,5–26,5%). Количество моноцитов составляет 5% (норма 0,7–3,1%). Лимфоциты уродливой формы присутствуют.

С заместительной целью ребенку проводились трансфузии тромбоконцентрата и эритромаcсы.

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

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

В апреле 2016 г. проведено молекулярно-генетическое обследование в г. Москва (Евроген): при сравнении первичной нуклеотидной последовательности кодирующей области и областей экзон-интронных соединений экзона 6 гена *TINF2* образца ДНК №133.1 с референсной последовательностью мРНК с помощью программы SeqMan™11, а так же анализа полученных данных с помощью программы BLAST обнаружена мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания NM\_001099274.1c.852dupA (pVal285 Vet) в гетерозиготном состоянии. Поиск мутаций в гене *TERC* не обнаружен.

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

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

С целью купирования костно-мозговой недостаточности, ребенку показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая отсутствие совместимых родственных доноров, рекомендован поиск неродственного донорского донора.

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

### Заключение

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

### Литература

1. Ершов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.А. и др. Педиатрия. 2014; 93: 6: 90–95./ Ershov N.M., Ovsyannikova G.S., Hachatryan L.A. i dr. *Pediatriya*. 2014; 93: 6: 90–95. [in Russian]
2. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A., et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007; 110 (5): 1439–1447.
3. Dokal I. *Deskeratosiscongenita*. Hematology: ASHEducation Book, 2011; 480–486.
4. Dokal I. *Deskeratosis congenita* in all its forms. *Br. J. Haematol*, 2000; 110 (4): 768–779.
5. Valliamy T.J., Marrone A., Knight S.W., et al. Mutations in dyskeratosiscongenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006; 107 (7): 2680–2685.
6. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/dyskeratosis> 17.03.2014.
7. Savage S.A, Giri N, Baerlocer G.M, et al. *TINF2*, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in deskeratosiscongenita. *Am. J. Hum. Genet*. 2008; 82 (2): 501–509.
8. Drachiman R.A, Alter B.P. *Dyskeratosiscongenita*: clinical and genetic heterogeneity. Report of a new caseand review of the literature. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1992; 14 (4): 297–304.
9. Aalfs C.M, van den B.H., Barth P.G., Hennekart R.S. The Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: the fourth case of a separate entity with prenatal growth retardation, progressive pancytopenia and cerebellar hypoplasia. *Eur. J. Pediatr*. 1995; 154 (4): 304–308.
10. Savage S.A, Alter B.P. *Dyskeratosis congenita*. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am*. 2009; 23; 215–231.
11. <http://omim.org/>

### Сведения об авторе:

**Емельянова Татьяна Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск

**Миненкова Татьяна Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск

**Яковлева Александра Владимировна** – ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск

**Хмелевская Ирина Григорьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск

**Сычева Галина Михайловна** – главный внештатный детский нефролог комитета здравоохранения Курской области, заведующая отделением гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ, Курск

**Чаплыгина Наталья Васильевна** – главный внештатный детский гематолог комитета здравоохранения Курской области, врач-педиатр отделения гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ, Курск

**Феоктистова Татьяна Васильевна** – врач-педиатр отделения гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ)

**Фисюн Иван Владимирович** – врач-гематолог, Детская областная больница, Орел