

of mitochondrial disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992; 15: 448–455.

6. *Atale A, Bonneau-Amati P, Rotig A, et al.* Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: a variant of Pearson syndrome. *Eur. J. of Med. Gen.* 2009; 52: 23–26.

7. *Larsson NG, Holme E, Kristiansson B, et al.* Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns–Sayre syndrome. *Pediatr. Res.* 1990; 28: 131–136.

8. *McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, et al.* Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient

with a deletion of mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 48: 39–42.

9. *Santorelli FM, Barmada MA, Pons R, et al.* Leigh-type neuropathology in Pearson syndrome associated with impaired ATP production and a novel mtDNA deletion. *Neurology.* 1996; 47: 1320–1323.

10. *Salviati L, Freehauf C, Sacconi S, et al.* Novel SURF1 mutation in a child with subacute encephalopathy and without the radiological features of Leigh syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 128: 195–198.

© Коллектив авторов, 2014

Н.М. Ершов<sup>1</sup>, Г.С. Овсянникова<sup>1</sup>, Л.А. Хачатрян<sup>1</sup>, В.А. Цетлина<sup>1</sup>, Е.В. Сунцова<sup>1</sup>,  
Д.Д. Байгульдина<sup>1</sup>, О.С. Татарникова<sup>1</sup>, О.В. Горонкова<sup>1</sup>, Л.Н. Шелихова<sup>1</sup>,  
М.А. Масчан<sup>1</sup>, С.А. Плясунова<sup>1</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>, Н.С. Сметанина<sup>1,2</sup>

## ВРОЖДЕННЫЙ ДИСКЕРАТОЗ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

<sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ,  
<sup>2</sup>ФГБУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

В статье детально изложены современные данные о механизмах развития, генетике, клинических проявлениях и эффективности возможной терапии врожденного дискератоза (ВДК). Представлен подробный анализ собственных клинических наблюдений – 9 пациентов с ВДК, один из них с тяжелой формой заболевания – синдромом Hoyeraal–Hreidarsson. Представлена информация об использованных методах ведения и исходах лечения.

**Ключевые слова:** врожденный дискератоз, механизм развития, клиника, лечение, дети.

The article details current data on the onset mechanisms, genetics, clinical features and possible therapeutic approaches of dyskeratosis congenita (DKC). Own clinical observations are analyzed in-depth: 9 patients with DKC, including one patient with severe variant of the disease, Hoyeraal–Hreidarsson syndrome. The information on methods, used in disease management, and treatment outcomes is provided.

**Key words:** dyskeratosis congenita, onset mechanisms, clinical features, treatment, children.

Врожденный дискератоз (ВДК) (синдром Цинссера–Энгмана–Коула) – редкий генетический синдром костно-мозговой недостаточности, сопровождающийся аномалиями кожи и слизистых оболочек, а также характеризующийся предрасположенностью к злокачественным заболеваниям [1–3].

ВДК – 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 [2, 4] (табл. 1). Все они играют важную роль в поддержании длины теломера, что и является основным звеном механизма развития заболевания.

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 мульти-системном заболевании [5].

Известно, что мужчины болеют чаще, чем женщины, в примерном соотношении 3:1. На сегодняшний день точная распространенность ВДК неизвестна, приблизительная распространенность заболевания составляет 1:1 000 000 человек в год [6].

### Контактная информация:

**Ершов Николай Михайлович** – ординатор 2-го года Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ

Адрес: 117997 г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-65-70, доб. 1209, E-mail: galina.ovsyannikova@fccho-moscow.ru

Статья поступила 1.07.14, принята к печати 15.07.14.

ВДК – это системное заболевание, в основе развития которого лежит генетически детерминированное укорочение теломер и/или снижение активности теломеразы, что объясняет симптомокомплекс болезни: поражение костного мозга, кожи и слизистых оболочек, так как гомеостаз этих тканей обеспечивается интенсивной пролиферацией на протяжении всей жизни человека [1, 4].

Теломеры (от др. греч. *télos* — конец, и *méros* — часть) — концевые участки хромосом, которые характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами и выполняют защитную функцию. Теломера представляет собой специализированную линейную ДНК, состоящую из коротких тандемных повторов (у человека – TTAGGG) и приобретающую характерную третичную структуру с образованием нуклеопротеинового комплекса, который защищает хромосому от ошибок в процессе репарации ДНК и повреждений в митозе [7], – шелтеринов (от англ. *shelter* – укрытие, защита). Шелтериновый комплекс состоит из 6 белков: TRF1, TRF2, TIN2, RAP1, TPP1, POT1 и гена *TINF2* [8, 9].

При репликации несколько нуклеотидов на 3-концах обеих матричных цепей не реплицируются. Как следствие теломеры хромосом при каждом раунде репликации должны терять определенное число нуклеотидов. Теломерные последовательности не содержат генов, следовательно, при их укорочении не происходит утраты наследственной информации [10]. В недифференцированных клетках, а также в некоторых зрелых клетках (активированных Т-лимфоцитах) активность особого фермента – теломеразы – позволяет поддерживать длину теломерной последовательности. Большинство нормальных клеток многоклеточных организмов, напротив, во время дифференцировки утрачивают активность теломеразы, и поэтому при делении таких клеток в культуре не может быть превышен некий предел (лимит Хейфлика), ограниченный генетически исходным количеством теломерной ДНК [7, 11]. Это и является основным механизмом биологического старения клетки.

В результате деятельности теломеразы длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя таким образом концевую «недорепликацию» и позволяя клетке делиться неограниченно долго. Теломераза экспрессируется в стволовых, половых и некоторых других типах клеток организма (например, клетки эпителия кишечника), которым необходимо постоянно делиться для функционирования

данных тканей [12]. Обычные соматические клетки организма лишены теломеразной активности. Опухолевые клетки в 85% случаев обладают теломеразной активностью, поэтому считается, что активация теломеразы является одним из событий на пути клетки к злокачественному перерождению.

Теломераза состоит из теломеразной обратной транскриптазы (TERT), теломеразной РНК (TERC) и дискерина (DKC) – по две молекулы каждого [8].

Оголенные концы хромосом распознаются как разрывы обеих цепей ДНК. Повреждения такого рода обычно устраняются путем соединения разорванных концов. Однако в данном случае соединенными могут оказаться концы разных хромосом, но во время анафазы клеточного деления сцепленные хромосомы разрываются на части случайным образом, что приводит к большому количеству мутаций и хромосомных аномалий. Наступает момент, когда либо объем поврежденного генетического материала становится достаточным для гибели клетки (путем запрограммированной клеточной смерти — апоптоза), либо происходит дополнительная мутация, активирующая теломеразу. После активации теломеразы некоторые виды клеток становятся бессмертными. Считается, что этот механизм и является причиной развития злокачественных заболеваний у пациентов с ВДК [4].

Диагноз устанавливается на основании типичных клинических проявлений заболевания (см. ниже). Подтверждение диагноза основано на определении длины теломеры, а также выявлении мутаций в вышеуказанных генах, однако у 40% пациентов диагноз не подтверждается генетически [2].

В классическом варианте заболевание характеризуется клинической триадой: сетчатая пигментация кожи, аномальный рост ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек [13]. Классическая триада продолжает играть важную роль в определении клинически значимого заболевания, но в настоящее время учитываются и дополнительные особенности, в т.ч. костно-мозговая недостаточность, эпителиальный рак, миелодиспластический синдром (МДС), лейкопения, слезотечение, блефарит, преждевременно седые волосы, алоpecia, задержка развития, низкий рост, мозжечковая гипоплазия, микроцефалия, стеноз пищевода, стеноз уретры, легочный фиброз, заболевание печени и аваскулярный некроз головки бедра или плеча (табл. 2) [2, 3, 13]. Средний возраст на момент постановки диагноза ВДК, по данным Регистра врожденного дискератоza (DCR) составляет 15 лет (диапазон 0–75 лет) [2, 3]. Таким образом, многие пациенты могут не

Таблица 1

#### Известные гены и типы наследования ВДК [22, 24]

Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	X-сцепленный рецессивный
<i>RTEL1, TERT, NOLA1/2/3, WRAP 53</i>	<i>RTEL1, TERT, TERC, TINF2</i>	<i>DKC1</i>

иметь клинических проявлений заболевания до позднего подросткового или взрослого возраста.

К тяжелым формам ВДК относят синдромы Hoeyraal–Hreidarsson (НН) и Revesz (RS). НН – это тяжелое мультисистемное заболевание, характеризующееся задержкой развития в пренатальном педиоде, микроцефалией, гипоплазией мозжечка, апластической анемией и иммунодефицитом [14–16]. Диагноз НН можно поставить при наличии у пациента 4 из 6 наиболее широко признанных особенностей: задержка внутриутробного развития, задержка развития, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, иммунодефицит или апластическая анемия. В настоящее время описаны более 30 случаев этого синдрома. Исследования показали, что у пациентов с НН очень короткие теломеры. У некоторых пациентов выявлены мутации в генах *DKC1*, *TINF2* или *TERT* [17–19].

RS характеризуется развитием в раннем возрасте костно-мозговой недостаточности и билатеральной экссудативной ретинопатии [20, 21]. В литературе описаны 20 случаев RS. У пациентов отмечались апластическая анемия, задержка внутриутробного развития, редкие волосы, тонкая сетчатая пигментация кожи, атаксия из-за гипоплазии мозжечка и церебральной кальцификации, билатеральная экссудативная ретинопатия, у некоторых пациентов также были дистрофия ногтей и лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости. Кальцификаты в ЦНС были выявлены в 15 из 20 случаев, в 2 случаях – в сочетании с гипоплазией мозжечка [9, 18,

20]. У всех больных RS выявлено существенное укорочение теломеры. Единственным доказанным причинным геном для данного синдрома является *TINF2* [9, 18].

Единственным радикальным методом лечения тяжелой костно-мозговой недостаточности при ВДК является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Применяют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью в виду высокого риска висцеральной токсичности [2]. Альтернативой трансплантации является использование анаболических стероидов – оксиметолон (0,25 мг/кг/сут, максимальная доза 2–5 мг/кг/сут) с хорошим ответом (приблизительно в 65% случаев) [22]. Для лечения дерматологических проявлений ВДК используют топическую терапию с рибофлавином, ретинолом, ароматическими ретиноидами, цинком [2].

#### Анализ клинических случаев

За период 2007–2014 гг. ВДК был диагностирован у 9 пациентов, общая характеристика которых представлена в табл. 3. Медиана возраста манифестации заболевания составила 2 года 10 мес. Первым гематологическим проявлением у всех детей была тромбоцитопения, в 2 случаях (№ 1 и 8) в дебюте заболевания – панцитопения. Угнетение других ростков кроветворения с течением времени не было отмечено у пациентов № 5 и 6. У остальных 5 больных панцитопения развивалась спустя в среднем 2 года после тромбоцитопении. У 5 из 9 пациентов отмечались задерж-

Таблица 2

#### Клинические проявления ВДК [5, 13, 22]

Клинические проявления	% пациентов
Аномальная кожная пигментация	89
Дистрофия ногтей	88
Недостаточность костного мозга	85,5
Лейкоплакия	78
Эпифора (ретенционное слезотечение)	30,5
Трудности в обучении/задержка развития/отставание умственного развития	25,4
Болезни легких (чаще фиброз легких)	20,3
Низкий рост	19,5
Стеноз пищевода	16,9
Преждевременная потеря волос/поседение/редкие ресницы	16,1
Гипергидроз	15,3
Злокачественные опухоли	9,8
Задержка внутриутробного развития	7,6
Атаксия/гипоплазия мозжечка	6,8
Гипогонадизм/крипторхизм	5,9
Микроцефалия	5,9
Стриктура уретры/фимоз	5,1
Остеопороз/асептический некроз/сколиоз	5,1

Общая характеристика пациентов с ВДК (собственные данные)

Пациент №	Пол	Возраст начала проявлений	Возраст постановки диагноза	Возраст снижения PLT	Возраст развития панцитопении	Аномалии развития	Заинтересованный ген	Исход
1	М	До 1 года	До 1 года	До 1 года	До 1 года	Задержка внутриутробного развития, отставание в росте, кальцификаты в головном мозге	<i>TINF2</i>	Жив
2	М	До 1 года	2 года	До 1 года	2 года	Задержка внутриутробного развития, гипотрофия мозжечка (НН)	Не найден	Жив
3	М	2 года	5 лет	3 года	5 лет	Задержка внутриутробного развития, отставание в росте	<i>DKC1</i>	Жив
4	М	2 года	5 лет	2 года	4 года	Нет	<i>TINF2</i>	Жив
5	М	3 года	4 года	3 года	Нет	Задержка внутриутробного развития, отставание в росте	Не найден	Не известно
6	М	4 года	11 лет	4 года	Нет	Нет	Не найден	Жив
7	М	1,5 года	6 лет	4 года	8 лет	Задержка внутриутробного развития, стеноз пищевода, отставание в росте	<i>DKC1</i>	Жив
8	Ж	8 лет	8 лет	8 лет	8 лет	Нет	Не найден	Умер
9	Ж	4 года	10 лет	7 лет	9 лет	Нет	<i>TINF2</i>	Умер

ка внутриутробного развития и, как следствие, задержка роста и психомоторного развития. Все пациенты имели кожный геморрагический синдром, ониходистрофию (кроме № 6), у 6 больных отмечалась лейкоплакия (кроме № 3, 4 и 9), у 5 – сетчатая пигментация кожи (кроме № 3–6). У одного больного (№ 2) в дебюте заболевания была выраженная неврологическая симптоматика в виде атаксии, при МРТ-исследовании головного мозга выявлена гипоплазия мозжечка (рис. 1), что позволило диагностировать у этого пациента тяжелую форму ВДК – НН.

Всем наблюдаемым нами пациентам диагноз был установлен на основании клинической картины, характерных изменений в костном мозге по данным гистологического исследования трепанобиоптата (рис. 2), морфологического исследования пунктата костного мозга (рис. 3) и короткой длины теломеры. Во всех 9 случаях проведено ДНК-исследование всех членов семьи. В 5 случаях выявлены мутации в генах *DKC1* и *TINF2*, для остальных случаев ответственный за развитие заболевания мутантный ген не идентифицирован. При обследовании семьи пациента № 7 ВДК со сходной клинической картиной был выявлен у старшего брата, при ДНК-исследовании подтвержден семейный характер заболевания (мать – гетерозиготный носитель, ее два сына – гемизиготы по мутации гена *DKC1* (ген расположен на X-хромосоме), отец здоров).

В 2 случаях (№ 1 и 8) диагноз был установлен практически сразу, в остальных случаях с

момента развития тромбоцитопении до момента постановки диагноза прошло от 1 года до 7 лет.

Попытки глюкокортикостероидной терапии, проведенной некоторым пациентам по месту жительства, оказались неэффективными. Пациенты № 5 и 6 не имели выраженной костно-мозговой недостаточности и, как следствие, были трансфузионно независимыми, что позволило продолжить динамическое наблюдение. Пациентам № 1, 2 и 3 успешно проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). По сей день эти больные находятся в стабильном соматическом статусе. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток для пациента № 2 использовалась пуповинная кровь HLA-совместимого младшего брата. В связи с безуспешным поиском неродственного донора пациенты № 4 и 7 получили терапию синтетическими андрогенами с гематологическим ответом в виде удержания Hb около 100 г/л (100 и 107 г/л соответственно) и количества тромбоцитов около  $30 \cdot 10^9$ /л ( $35 \cdot 10^9$ /л и  $28 \cdot 10^9$ /л соответственно). Отдельного внимания заслуживают пациентки № 8 и 9. У пациентки № 9 в возрасте 11 лет после проведения первой алло-ТГСК зафиксировано отторжение трансплантата, что потребовало проведение повторной ТГСК от того же донора. Однако после повторной алло-ТГСК также было зафиксировано неприживление трансплантата. Ребенок умер от нарастающей полиорганной недостаточности вследствие инфекционных осложнений. Пациентка № 8 поступила



в тяжелом состоянии за счет геморрагического синдрома, анемии, инфекционных осложнений. В общем анализе крови на момент поступления отмечались глубокая лейкопения с агранулоцитозом (лейкоциты  $0,71 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ ), глубокая анемия нормохромного нормоцитарного характера (Hb 65 г/л, MCV 80,7 фл, MCH 28,6 пг, MCHC 354 г/л, RDW-CV – относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации, 16,5%), выраженная тромбоцитопения (тромбоциты  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). С целью попытки уменьшить частоту трансфузий компонентов крови (тромбоконцентрата и эритроцитной массы) и купирования очагов инфекции проводилась терапия ростовыми факторами: стимуляция тромбоцитопоэза (элтромбопаг в течение 2 недель в дозе 50 мг/сут, затем в течение 1 недели 100 мг/сут, увеличена доза до 150 мг/сут в течение 2 недель, так как эффекта от высоких доз элтромбопага не наблюдалось, продолжила получать в дозе 100 мг/сут – 2 недели) и эритропоэза (дарбепоэтин в дозе 300 мкг – 1 введение), к сожалению – без эффекта. На стимуляцию гранулоцитопоэза (ленограстим в дозе 5 мкг/кг/сут – 18 суток) пациентка ответила увеличением нейтрофилов до  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ . Планировалась проведение ТГСК от гаплоидентичного донора (матери), но пациентка умерла в результате развившейся рефрактерности к трансфузиям тромбоконцентратов и, как следствие, нарастания геморрагического синдрома вплоть до геморрагического шока – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу, профузное кровотечение из трахеостомической канюли, наложенной для осуществления аппаратной ИВЛ (состояние комы 4–5 баллов Глазго).

### Заключение

Степень тяжести ВДК и возраст начала развития костно-мозговой недостаточности сильно варьируют. Самым тяжелым проявлением ВДК является прогрессирующая костно-мозговая недостаточность кроветворения. Поэтому единственным радикальным методом лечения ВДК в настоящее время является ТГСК. Степень выраженности гематологических и негематологических проявлений заболевания и скорость их прогрессии не зависят от возраста начала кли-

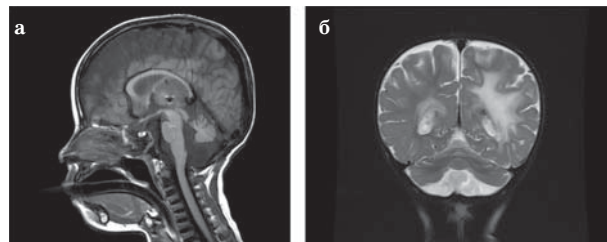


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента № 2: а – гипоплазия мозжечка с сопутствующим расширением прилежащих ликворных пространств, постгеморрагические изменения в таламусах и левой ножке мозга; б – гипоплазия мозжечка с сопутствующим расширением прилежащих ликворных пространств, повышение МР-сигнала от белого вещества левого полушария.

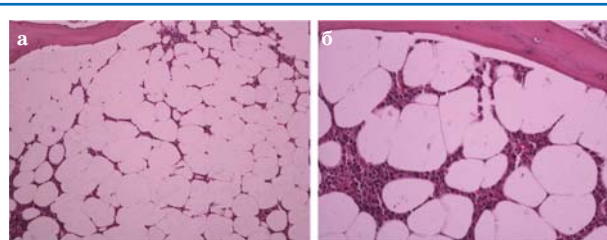


Рис. 2. Гистологическое исследование трепанобиоптата: а – диффузное распределение жировой клетчатки в пределах костно-мозгового пространства, угнетение всех ростков кроветворения, клеточность до 1%, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; б – в отдельных синусах мелкие скопления нормобластов эритроидного ряда, единичные элементы-предшественники миелоидного ростка, справа у края поля зрения один мегакариоцит, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

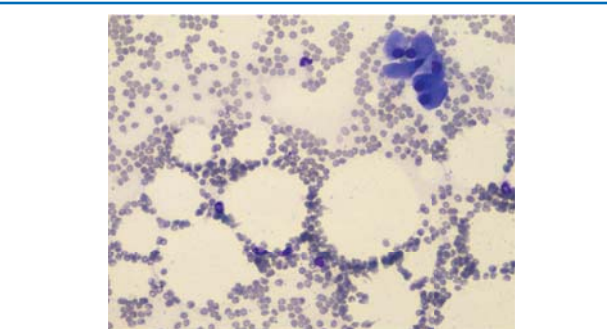


Рис. 3. Морфологическое исследование пунктата костного мозга: обилие свободно лежащего нейтрального жира, выраженная гипоклеточность пунктата и угнетение всех ростков кроветворения, скопления остеобластов. Окраска по Романовскому, ув. 20.

нических проявлений заболевания. Для анализа взаимосвязи фенотипа и генотипа при ВДК необходимо продолжить накопление данных.

### Литература

1. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007; 110 (5): 1439–1447.
2. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematology: ASH Education Book*, 2011: 480–486.
3. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br. J. Haematol.* 2000; 110 (4): 768–779.
4. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006; 107 (7): 2680–2685.
5. Walne AJ, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a historical perspective. *Mech. Ageing. Dev.* 2008; 129 (12): 48–59.
6. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/dyskeratosis> 17.03.2014
7. Capper R, Britt-Compton B, Tankimanova M, et al. The nature of telomere fusion and a definition of the critical telomere length in human cells. *Genes&Dev.* 2007; 21: 2495–2508.
8. Cohen S, Graham M, Lovrecz G, et al. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science*. 2007; 315 (5820): 1850–1853.
9. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, et al. TIN2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (2): 501–509.
10. Calado R, Young N. Telomeres in disease. *F1000 Med. Reports.* 2012; 4: 8–11.