

Н.І. КИЦЕРА¹, Р.С. ПОЛИЩУК², Г.Р. АКОПЯН¹,
Н.В. МАРКЕВИЧ¹, Л.В. КОСТЮЧЕНКО²,
О.О. ТРОЯНОВСЬКА², Л.Л. СКОРОПАД²

¹ Інститут спадкової патології АМН України, Львів

² Обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня, Львів

e-mail: natandi@complex.lviv.ua

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СІМ'ЯХ З СИНДРОМОМ НІЙМЕГЕН



Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) — аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується мікроцефалією, імунodefіцитом і підвищеною схильністю до злоякісних пухлин. Клініко-генеалогічне дослідження проведено в 7 сім'ях із NBS. Вісім дітей із NBS (5 хлопчиків і 3 дівчаток) обстежені у віці від 7 місяців до 11 років. Усі діти були гомозиготними носіями мутації 657del5. В 5 випадках NBS у віці 6—12 років ускладнився розвитком онкогематологічних захворювань (лімфоми — 4, лімфогістіоцитоз — 1). NBS у пробандів часто супроводжувався вродженими вадами, особливо нирок. Значні репродуктивні втрати у родичів із NBS зустрічалися частіше серед осіб чоловічої статі, які помирали у віці до 1 року (по 4—6 випадків в одній сім'ї). В родоводі сімей виявлені випадки злоякісних пухлин органів шлунково-кишкового тракту. Близькоспоріднений шлюб спостерігався тільки в 1 випадку, від якого народилося двоє дітей із NBS. Клініко-генеалогічний аналіз є інформативним методом для прогнозування соматичних і репродуктивних порушень в сім'ях із NBS.

© Н.І. КИЦЕРА, Р.С. ПОЛИЩУК, Г.Р. АКОПЯН,
Н.В. МАРКЕВИЧ, Л.В. КОСТЮЧЕНКО,
О.О. ТРОЯНОВСЬКА, Л.Л. СКОРОПАД, 2005

Вступ. Nijmegen breakage syndrome (NBS) — хвороба, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Її фенотипічними ознаками є мікроцефалія, «птахоподібне» обличчя, комбінований імунodefіцит і схильність до злоякісних пухлин [1, 2].

NBS-синдром, як і інші хвороби хромосомної нестабільності [3], до яких відносять атаксію-телеангіектазію, синдром Блума, анемію Фанконі, пігментну ксеродермію, характеризується підвищеним ризиком розвитку у молодому віці онкологічної патології. Проте у хворих з NBS частота новоутворів є особливо високою. Так, Chrzanowska і співавт. [4] відзначають понад у двічі вищу частоту онкологічних захворювань при NBS у порівнянні з атаксією-телеангіектазією.

Seemanova [5] наводить результат спостереження 8 хворих з NBS, 4 з яких померли у віці 9—19 років від онкологічних захворювань. Згідно з даними польських авторів [6], з 11 дітей з NBS тільки в одній дівчинки перебіг хвороби ускладнився розвитком В-лімфоми.

Інтернаціональна NBS-студія, в реєстрі якої нараховується 55 хворих з NBS, повідомляє, що у 40 % цих осіб онкологічні захворювання були діагностовані до 21 року життя [7]. У хворих з NBS розвиваються переважно злоякісні пухлини лімфатичної системи, серед яких чільне місце посідають неходжкінські лімфоми [8]. Більшість NBS-асоційованих лімфом є В-лінійного походження, проте в окремих хворих також діагностуються Т-лімфобластні лімфоми [9, 10]. Клінічні риси захворювання є дуже різноманітними, та найчастіше вражаються шийні лімфатичні вузли, додаткові пазухи носа, епіфаринкс [8]. У доступній нам літературі ми знайшли лише одне повідомлення про розвиток у дитини з NBS гострої мієлоїдної лейкемії [11].

Мета роботи — вивчити генеалогічні особливості сімей хворих з синдромом Ніймеген. Для проведення даного дослідження були поставлені завдання: 1) провести клініко-генеалогічне дослідження в сім'ях з синдромом Ніймеген; 2) проаналізувати частоту і спектр ПВР та злоякісних пухлин в цих родинах.

Матеріал і методи. Проведено збір та аналіз генеалогічних особливостей в семи сім'ях хворих з синдромом Ніймеген.

Результати досліджень та їх обговорення. За допомогою клініко-генеалогічного аналізу вивчено родоводи семи сімей, в яких народилися діти з NBS. У цих сім'ях обстежено 8 дітей з NBS

віком від 7 місяців до 11 років, медіана віку складає $6,0 \pm 2,8$ років. П'ятеро хлопців і троє дівчат проживали у Львівській області (Україна), у п'яти з яких перебіг хвороби ускладнився розвитком неопластичного процесу у віці 6–11 років. Усі діти є гомозиготними носіями мутації 657del5. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом професором R. Varon в Інституті генетики людини Університету ім. Гумбольдта (Берлін, Німеччина).

Клінічна характеристика дітей з NBS подана у табл. 1. У п'яти дітей діагностовано ПВР, зокрема у двох — клинодактилія та синдактилія, у трьох хворих — вади розвитку нирок як підковоподібна дисплазія, тазова дистопія, ектопія та гіпоплазія нирок. У семи дітей (87,5 %) спостерігалися рецидивуючі респіраторні інфекції. Серед семи сімей — три сім'ї, у яких NBS діагностовано у рідних сибсів.

Спостереження 1. У сім'ї М. мав місце близькоспоріднений шлюб: батьки є чотириюрідними сибсами (рис. 1). Перед одруженням вони звертались у Львівський медико-генетичний центр на консультацію щодо прогнозу потомства і були

попереджені про підвищений ризик виникнення спадкової та вродженої патології у дітей. Перша дитина жіночої статі народилася здоровою і не мала жодних аномалій фенотипу. Друга дитина жіночої статі народилася з мікроцефалією і померла у віці 1,5 років від кору (NBS?). Третя вагітність завершилася викиднем. Від четвертої вагітності народилася дитина чоловічої статі з вродженою мікроцефалією, в якій у віці 8 років було діагностовано NBS. Діагноз встановлено на етапі маніфестації лімфобластної лімфоми. В результаті протокольного лікування було досягнуто ремісії, яка триває 7 років. Родовід проаналізовано на глибину семи поколінь (рис. 1). По материнській лінії зареєстровано два випадки злоякісних пухлин, таких як рак шлунку у двоюрідного сибса матері пробанда та рак дванадцятипалої кишки у рідного сибса бабусі пробанда. У ще одного двоюрідного сибса матері пробанда спостерігалась затримка психомоторного розвитку в поєднанні з аномаліями скелету.

Спостереження 2. У сім'ї П. (рис. 2) батьки походять з одного села, де їх родини мешкають

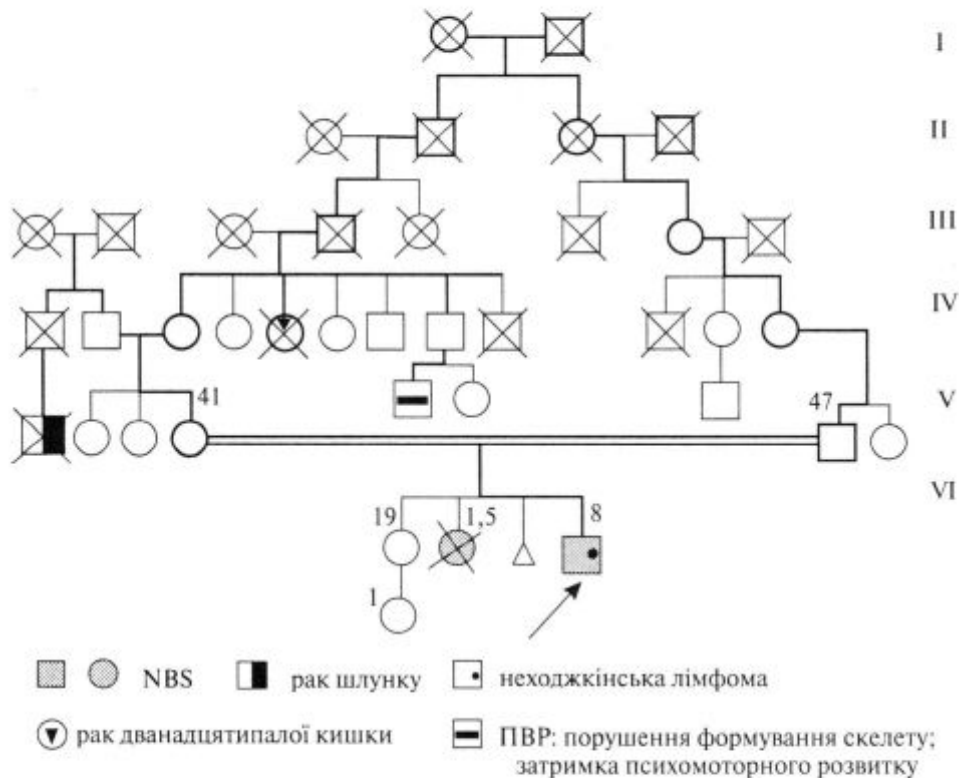


Рис. 1. Родовід пробанда М. (посндання ПВР та онкопатології у пробанда; ПВР у старшого сибса; близькоспоріднений шлюб)

впродовж багатьох поколінь. Від першої вагітності народилася дитина жіночої статі з вродженою мікроцефалією (NBS верифіковано патанатомічно), яка померла у віці трьох років від лімфоми Ходжкіна. Друга вагітність завершилась викиднем у терміні 10 тижнів. Від третьої вагітності народилася дитина жіночої статі з вродженою мікроцефалією та гіпоплазією нирки, в якій у віці 7 місяців верифіковано NBS.

Спостереження 3. У сім'ї Л. у двох рідних сибсів чоловічої статі віком 2 і 4 роки діагностовано NBS. У молодшого сибса, який народився від другої вагітності, спостерігаються ПБР — синдактилія та клинодактилія. Третя вагітність закінчилась викиднем у другому триместрі вагітності — плід чоловічої статі (діагноз NBS підтверджено молекулярно-генетичним методом). Родовід проаналізовано на глибину чотирьох поколінь (рис. 3). По материнській лінії спостерігались три випадки хвороби Паркінсона та смерть п'яти дітей у віці до одного року — рідних сибсів дідуся пробанда. По лінії батька у троюрідного сибса жіночої статі зареєстровано мікроцефалію. Випадків онкологічної патології в родині не виявлено.

Спостереження 4. У сім'ї К. у дівчинки з вродженою мікроцефалією NBS діагностовано у віці

11 років на фоні розвитку В-клітинної лімфоми, з приводу якої вона отримувала протокольну хіміотерапію. Досягнуто ремісії, яка триває три роки. Друга дитина — хлопчик 7 років — здоровий. Родовід проаналізовано на глибину чотирьох поколінь (рис. 4). Мати пробанда і її рідна сестра страждають на хронічні захворювання нирок. Випадки захворювання злоякісними пухлинами зареєстровано у дідуся пробанда по батьківській лінії (рак прямої кишки) і у прадіда пробанда по материнській лінії (рак горла). У напівсибса жіночої статі по батьківській лінії — затримка психомоторного розвитку.

Спостереження 5. У сім'ї Ш. (рис. 5) батьки походять з одного села, де їх родини мешкають впродовж багатьох поколінь. Дитина з NBS чоловічої статі народилася від третьої вагітності. Перші дві вагітності, з них одна двійнею, завершилися викиднями у терміні 27—28 тижнів. Від четвертої і п'ятої вагітностей в сім'ї двоє здорових дітей без аномалій фенотипу. Діагноз встановлено у віці 6 років на етапі ускладнення NBS гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом. Пробанд помер на сьомому році життя. Родовід проаналізовано на глибину трьох поколінь. У матері пробанда — хронічне захворювання нирок. У дідуся пробанда по батьківській лінії діагностовано рак легень.

Клінічна характеристика

Хворий	Вік	Стать	Інтелект (психічний розвиток)	Шкірні прояви
М.Б. (рис. 1)	8 р.	чол.	N	Вітіліго
П.М. (рис. 2)	7 міс.	жін.	N	—
Л.В. (рис. 3)	4 р.	чол.	SN	—
Л.Б. (рис. 3)	1 р. 10 міс.	чол.	SN	—
К.О. (рис. 4)	11 р.	жін.	N	Вітіліго, плями кольору «кави з молоком», псоріаз
Ш.А. (рис. 5)	6 р.	чол.	SN	—
С.Ю. (рис. 6)	9 р.	чол.	N	Плями кольору «кави з молоком»
П.О.	7 р.	жін.	N	—

Примітка. РРІ — рецидивуючі респіраторні інфекції; N — нормальний інтелект; SN — знижений або субнормальний

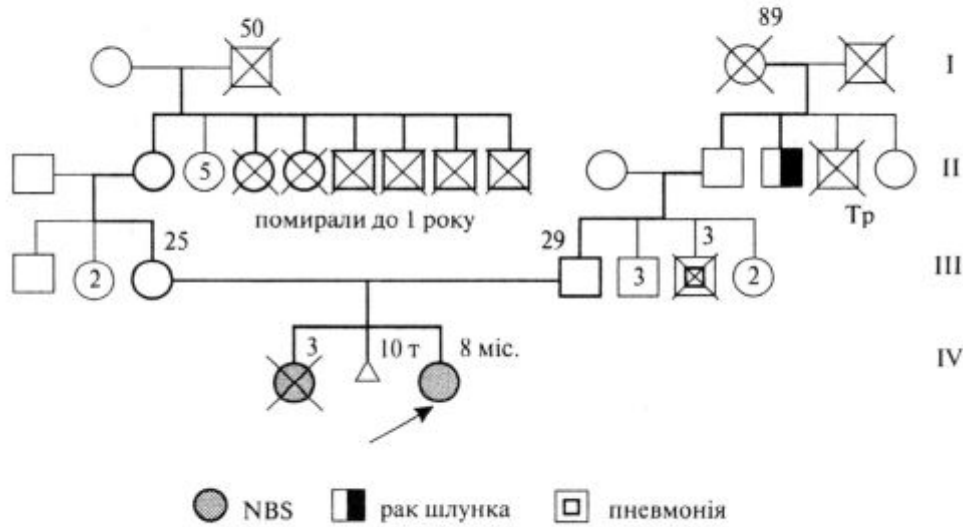


Рис. 2. Родовід пробанда П.

Спостереження 6. У сім'ї С. діагноз NBS встановлено у дитини чоловічої статі віком 9 років вже під час маніфестації дифузної В-клітинної лімфоми. Дитина померла, не досягнувши ремісії. Інших дітей у сім'ї немає. Родовід проаналізовано на глибину чотирьох поколінь (рис. 6). По материнській лінії у дідуся пробанда спостерігалась передчасна смерть двох братів і сестер у віці до 40 років.

Спостереження 7. У сім'ї пробанда П.О. в родині не зареєстровані злоякісні пухлини та природжені вади розвитку. Дівчинка народилася від першої доношеної вагітності. Вперше поступила у реанімаційне відділення ОДСКЛ м. Львова віком 7 років у вкрай важкому стані з симптомокомплексом NBS та дисемінованого пухлинного процесу. Через одну добу після госпіталізації померла. Діагноз NBS та неходжкінської дифузної

Таблиця 1

хворих з NBS

Інші вади	Перенесені інфекції	Новоутвори	Наслідок хвороби
—	Часті ГРЗ, в тому числі пневмонії, отити, гайморити	Лімфобластна лімфома	Спостерігається 7 років
Гіпоплазія нирки	—	—	Спостерігається 1 рік
Синдактилія, клинодактилія	РРІ, рецидив. бронхіт, отити	—	Спостерігається 2 роки
Клинодактилія	РРІ	—	Спостерігається 2 роки
Клинодактилія	РРІ, хронічний обструктивний бронхіт, хронічний риносинусит, хронічний пієлонефрит	В-клітинна лімфома	Спостерігається 3 роки
Тазова дистопія та підковоподібна дисплазія нирки	РРІ, пневмонії, гнійний лімфаденіт, ентероколіт	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Помер в 6 років
—	РРІ, рецидивуючі стоматити, пневмонії	Дифузна В-великоклітинна лімфома	Помер в 9 років
Ектопія та гіпоплазія нирки	РРІ, кашлюк	Неходжкінська дифузна змішано-клітинна лімфома	Померла в 7 років

інтелект. Вік хворих вказаний на час встановлення діагнозу.

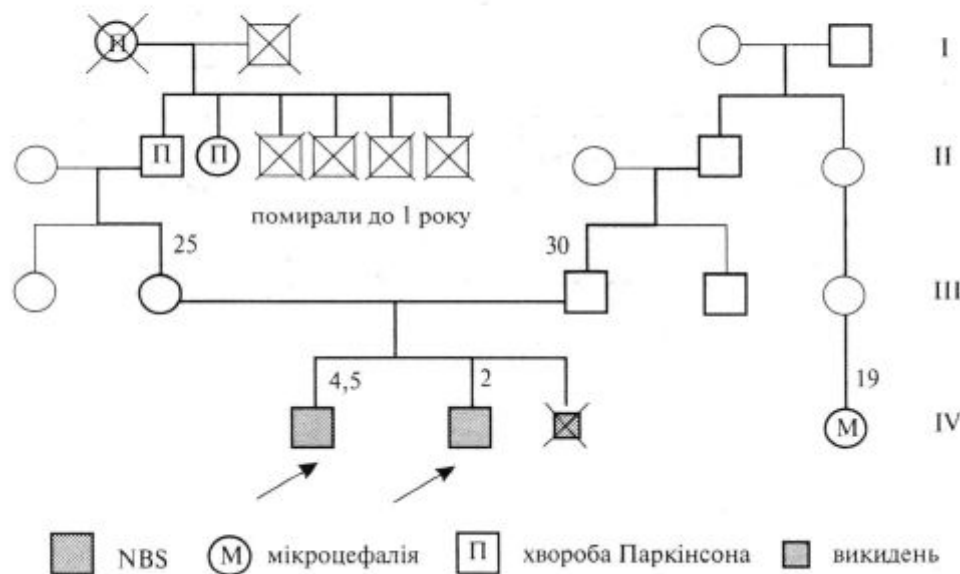


Рис. 3. Родовід сім'ї Л.

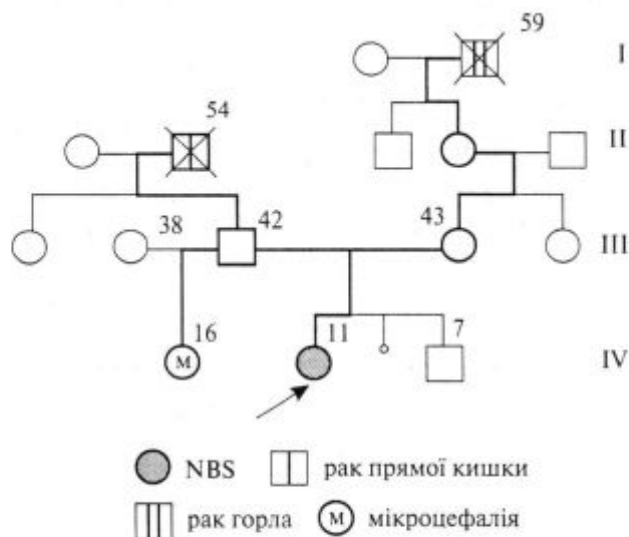


Рис. 4. Родовід пробанда К.

змішано-клітинної лімфоми встановлено патанатомічно, крім цього виявлено аномалію нирки (ектопію і гіпоплазію). Інших дітей у сім'ї немає.

Узагальнені особливості родоводів семи сімей з NBS подані у табл. 2. У цих сім'ях народилося 14 дітей, причому десять (71,4 %) — з діагнозом NBS, а тільки четверо (28,6 %) — здорові. Близькоспоріднений шлюб (рис. 1) спостерігався тільки в одній родині (батьки — чотириюрідні брат і сестра). У двох сім'ях звертають на себе увагу репродуктивні втрати (рис. 2 та 3), які зустрічалися

найчастіше серед осіб чоловічої статі, що помирали до одного року життя (по 4—6 випадків в одній родині).

До народження дитини з NBS у чотирьох матерів був ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез — мертвонародження, викидні, у решти — вагітність була першою. У двох сім'ях викидні були у першому триместрі вагітності (8—10 тижнів гестації). У матері пробанда Ш. (рис. 5) перші вагітності завершилися викиднями у терміні гестації 27—28 тижнів, причому другий викидень — двійня. Всі плоди, як і пробанд, чоловічої статі. Необхідно відзначити, що в сім'ї Л., де є двоє хлопчиків з NBS, третя вагітність завершилась викиднем також чоловічої статі (рис. 3). У цього плода діагноз NBS було підтверджено молекулярно-генетичним методом.

При клініко-генеалогічному аналізі мікроцефалія як природжена вада розвитку без ознак NBS виявлялася по батьківській лінії у двох сім'ях: у троюрідного сибса пробанда (рис. 3) та напівсбса (рис. 4). Хвороба Паркінсона часто зустрічалася в одній сім'ї (рис. 3). Злоякісні пухлини спостерігалися у чотирьох родинх пробандів з NBS (по 1—2 випадки) як по лінії матері, так і по лінії батька. Найчастіше це були пухлини органів травлення з локалізацією у шлунку, прямій та дванадцятипалій кишках.

Найчастішими ускладненнями NBS, як свідчать дані літератури, є злоякісні пухлини лім-

фойдної тканини [3, 8, 10]. У нашому спостереженні серед восьми дітей у трьох хлопчиків і двох дівчаток віком 6—11 років розвинулися злоякісні пухлини: лімфобластна лімфома, В-клітинна лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома, неходжкінська дифузна змішано-клітинна лімфома та гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Необхідно зазначити, що хворі поступили у лікарню з виразним симптомокомплексом новоутвору. Діагноз NBS вперше встановлювався вже під час лікування злоякісної пухлини. Двоє дітей після проведеного хіміотерапевтичного лікування перебувають в ремісії протягом декількох років.

Таким чином, за допомогою клініко-генеалогічного дослідження можна виявити в родовах сімей з NBS випадки цієї хвороби, які не діагностувалися раніше, зокрема в трьох сім'ях рідні сибси мали клінічні ознаки NBS. Крім цього, нами встановлена обтяженість анамнезу у цих сім'ях щодо наявності природжених вад розвитку та злоякісних пухлин, що є важливим аспектом при медико-генетичному консультуванні.

Висновки. Клініко-генеалогічний метод є важливим елементом діагностики в сім'ях, де народилася дитина з Nijmegen Breakage Syndrome (NBS). У трьох із семи сімей цей же діагноз був у рідних сибсів. Значні репродуктивні втрати в родинах з NBS зустрічалися найчастіше серед осіб чоловічої статі, які помирали у віці до одного року (по 4—6 випадків в одній родині). Nijmegen Breakage Syndrome у пробандів часто супроводжувався іншими ПВР, зокрема нирок. Серед природжених вад розвитку у родичів пробандів двох сімей по батьківській лінії виявляла-

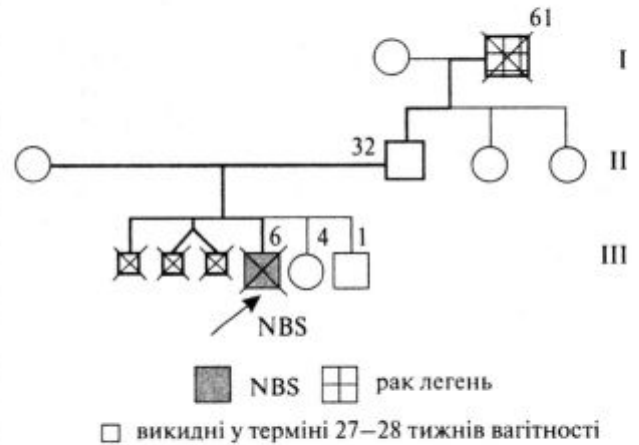


Рис. 5. Родовід пробанда Ш.

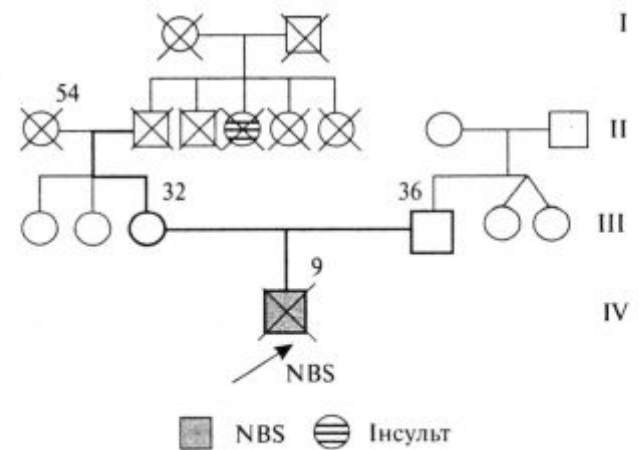


Рис. 6. Родовід пробанда С.

ся мікроцефалія (у троюрідного сибса пробанда та напівсібса). В одній сім'ї по лінії матері зустрічалася хвороба Паркінсона. Розвиток зло-

Таблиця 2

Особливості родоводів сімей з NBS

№ спостереження	Сім'я	Кількість		Рання дитяча смертність в родоводі	Викидні, мертвонародження	Близькоспоріднений шлюб	Онкопатологія в родині
		здорових дітей	дітей з NBS				
1	М.Б.	1	2	—	1	Так	2
2	П.М.	—	2	6	1	Ні	1
3	Л.	—	2	4	1 (NBS)	Ні	—
4	К.О.	1	1	—	—	Ні	2
5	Ш.А.	2	1	—	2 (одна—двійня)	Ні	1
6	С.Ю.	—	1	—	—	Ні	—
7	П.О.	—	1	—	—	Ні	—
Всього	7	4	10	10	5	1	6

якісних пухлин лімфатичної системи є найчастішим ускладненням NBS. В родоводі сімей часто спостерігаються злоякісні пухлини органів травлення. Батьки і сибси, де в родині народилася дитина з NBS, потребують молекулярно-генетичного обстеження для визначення ризику виникнення цієї патології при плануванні вагітності.

SUMMARY. Nijmegen breakage syndrome (NBS) is a rare autosomal recessive disorder characterized by microcephaly, immunodeficiency and high predisposition for malignancies, particularly B-lymphoma. Clinical and genealogical analysis has been conducted in 7 families with NBS. Eight children with NBS (5 boys and 3 girls) were observed at the age from 7 months to 11 years. All the children were homozygous carriers for mutation 657del5. Oncohematological complications developed in 5 cases (4 cases of lymphoma and one case of lymphohistiocytosis) at the age of 6-12 years. NBS in probands is often accompanied with birth defects, especially with kidney pathologies. Considerable reproductive losses in the families with NBS were noted mainly among males who died at the age less than one year (4-6 events in the families). The cases of digestive system cancers (stomach, rectum, duodenum) were revealed in the family-trees. Consanguineous couple was observed in 1 case (marriage between third cousins) and 2 children had developed NBS in this family. Genealogical analysis seems to be very informative to predict somatic and reproductive disturbances in NBS families.

РЕЗЮМЕ. Nijmegen breakage syndrome (NBS) — аутомно-рецесивное заболевание, которое характеризуется микроцефалией, иммунодефицитом и повышенной предрасположенностью к злокачественным опухолям. Клинико-генеалогическое исследование проведено в семи семьях с NBS. Восемь детей с NBS (пять мальчиков и три девочки) обследованы в возрасте от 7 месяцев до 11 лет. Все дети были гомозиготными носителями мутации 657del5. В пяти случаях NBS в возрасте 6—12 лет осложнился развитием онкогематологических заболеваний (лимфомы — 4, лимфогистиоцитоз — 1). NBS у пробандов часто сопровождался врожденными пороками, особенно почек. Значительные репродуктивные потери у родственников с NBS встречались чаще среди лиц мужского пола, которые умирали в возрасте до одного года (по 4—6 случаев в одной семье). В родословной семей обнаружены случаи злокачественных опухолей органов желудочно-кишечного тракта. Близкородственный брак наблюдали только в одном случае, в котором родились двое детей с NBS. Клинико-генеалогический анализ является

информативным методом для прогнозирования соматических и репродуктивных нарушений в семьях с NBS.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *McKusick V.A.* Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorders. — Baltimore; London: The Johns Hopkins University Press, 1994. — 3009 p.
2. *Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блиникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — Л.: Медицина, 1987. — С. 122.
3. *Taylor A.M.R.* Chromosome instability syndromes // *Best Pract. & Res. Clin. Hematol.* — 2001. — **14**, № 3. — P. 631—644.
4. *Chrzanowska K.H., Krajewska-Walasek M., Bernatowska E.* Zespół Nijmegen-Diagnostyka kliniczna, cytogenetyczna i molekularna // *Pediatr. Polak.* — 1999. — № 6. — P. 254.
5. *Seemanova E.* An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelligence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability // *Mutat. Res.* — 1990. — **238**, № 3. — P. 321—324.
6. *Chrzanowska K., Kleijer W., Lrajewska-Walasek M. et al.* Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency and chromosomal instability: the Nijmegen Breakage Syndrome // *Amer. J. Med. Gen.* — 1995. — **57**, № 3. — P. 462—471.
7. *Anonimous.* Nijmegen Breakage Syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group // *Arch. Disease in Childhood.* — 2000. — **82**, № 5. — P. 600—606.
8. *Seidenman K., Tiemann M., Henze G., Sauerbrey A. et al.* Therapy for non-hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials // *Med. and Pediatric Oncology.* — 1999. — **33**, № 6. — P. 536—544.
9. *Поліщук Р.С., Трояновська О.О., Кіцера Н.І., Цимбалюк І.П., Гаврилюк Ю.Й., Маркевич Н.В., Скоропад Л.Л., Лига О.В., Степанюк О.І.* Гематоонкологічні захворювання у дітей з Nijmegen Breakage Syndrome // *Онкологія.* — 2002. — **4**, № 2. — С. 94—98.
10. *Paulli M., Viglio A., Boveri E., Pitino A. et al.* Nijmegen Breakage Syndrome — associated T-cell-rich B-cell lymphoma: case report // *Pediatr. and Developm. Pathol.* — 2000. — **3**, № 3. — P. 264—270.
11. *Резник И.Б., Тогоев О.О., Кондратенко И.В. и др.* Молекулярные и иммунные дефекты при синдроме хромосомных поломок Ниймеген // *Гематология и трансфузиология.* — 1999. — № 6. — С. 48.

Надійшла 25.01.05