

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай

Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, О.В. Полякова, В.В. Самохвалова, А.В. Баюров, Г.В. Клиточенко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контакты: Наталья Владимировна Малюжинская maluzginskaia@yandex.ru

Синдром Ниймеген – редкая моногенная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание проявляется врожденными аномалиями развития и микроцефалией, первичным иммунодефицитом, частыми рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. В медицинской литературе описано 150 случаев синдрома, патология чаще встречается среди славянского населения. Синдром Ниймеген относится к группе заболеваний с хромосомной нестабильностью. Патогенетическая особенность синдрома – врожденный иммунодефицит гуморального (В-лимфоцитов) и клеточного (Т-лимфоцитов) звеньев. У 40 % детей с синдромом Ниймеген диагностируются злокачественные новообразования. Чаще поражается лимфоидная ткань (неходжкинские лимфомы В- и Т-клеточные, острые лимфобластные лейкозы), возможно развитие солидных неоплазий. Для постановки диагноза синдрома Ниймеген, кроме оценки клинического статуса больного, необходимо проведение расширенного иммунологического обследования с определением уровней иммуноглобулинов А, М, G и молекулярно-генетических исследований.

В статье представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения синдрома Ниймеген в детском возрасте.

Ключевые слова: синдром Ниймеген, микроцефалия, первичный иммунодефицит, иммуноглобулин, злокачественное новообразование

Для цитирования: Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. и др. Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай. Онкогематология 2024;19(2):83–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Nijmegen syndrome in childhood: a clinical case

N.V. Malyuzhinskaya, M.A. Morgunova, I.V. Petrova, O.V. Polyakova, V.V. Samokhvalova, A.V. Bayurov, G.V. Klitochenko

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad', Volgograd 400131, Russia

Contacts: Natalya Vladimirovna Malyuzhinskaya maluzginskaia@yandex.ru

Nijmegen syndrome is a rare monogenic pathology with an autosomal recessive type of inheritance. The disease is manifested by congenital developmental anomalies and microcephaly, primary immunodeficiency, frequent recurrent viral and bacterial infections, retardation in physical and neuropsychic development. In the medical literature, 150 cases of the syndrome are described; pathology occurs more often among the Slavic population. Nijmegen syndrome belongs to a group of diseases with chromosomal instability. The pathogenetic feature of the syndrome is congenital immunodeficiency of the humoral (B-lymphocytes) and cellular (T-lymphocytes) components. According to statistics, 40 % of children with Nijmegen syndrome are diagnosed with malignant neoplasms. Lymphoid tissue is more often affected (non-Hodgkin's B and T-cell lymphomas, acute lymphoblastic leukemia), and the development of solid neoplasia is also possible. To diagnose Nijmegen syndrome, in addition to assessing the patient clinical status, it is necessary to conduct an extended immunological examination with the determination of immunoglobulins A, M, G and molecular genetic studies.

The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of Nijmegen syndrome in childhood.

Keywords: Nijmegen syndrome, microcephaly, primary immunodeficiency, immunoglobulin, malignant neoplasm

For citation: Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. et al. Nijmegen syndrome in childhood: a clinical case. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(2):83–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-83-87>

Введение

Синдром Ниймеген — редкая моногенная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание проявляется врожденными аномалиями развития и микроцефалией, первичным иммунодефицитом, частыми рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. Синдром вызван мутациями гена *NBN*, который участвует в восстановлении ДНК. Название синдрома дано в честь голландского города, в котором в 1981 г. впервые было описано заболевание. Мутации в гене *NBN* картированы в 1998 г.

Патогенетической особенностью синдрома является врожденный иммунодефицит гуморального (В-лимфоцитов) и клеточного (Т-лимфоцитов) звеньев [1–3]. Синдром Ниймеген относится к группе заболеваний с хромосомной нестабильностью. Показано, что у большинства пациентов имеется гомозиготная делеция 5 пар оснований в гене нибрина (*NBN*) (с.657_661del5, р.К219fsX19). Наиболее часто данная патология наблюдается в европейских популяциях европеоидной расы, особенно славянского происхождения [4]. По статистике, у 40 % детей с выявленным синдромом Ниймеген диагностируются различные формы злокачественных новообразований. Наиболее часто поражается лимфоидная ткань с развитием таких вариантов патологии, как неходжкинские лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, значительно реже обнаруживаются солидные неоплазии [5].

Для лечения данного синдрома назначается регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (Ig), что связано с дефицитом IgG. На фоне лечения необходимо поддерживать уровень IgG в сыворотке крови $>5,0$ г/л (по меньшей мере 4–6 г/л). Использование Ig для подкожного введения считается эффективным, удобным и хорошо переносимым методом, который значительно улучшает качество жизни. В настоящее время не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с данной генетической патологией. Специализированные центры рекомендуют использовать редуцированные протоколы полихимиотерапии и избегать облучения [6].

В детском онкологическом отделении Волгоградского областного онкологического диспансера с 1990 по 2022 г. были пролечены 5847 детей со злокачественными новообразованиями в возрасте от 0 до 17 лет. Синдром Ниймеген был диагностирован в 2 случаях: у девочки 12 лет с неходжкинской В-клеточной лимфомой и у девочки 15 лет с подозрением на злокачественное новообразование легких (далее представим описание данного случая).

Клинический случай

Больная К. в возрасте 14 лет была госпитализирована в детское онкологическое отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера с подозрением на неходжкинскую лимфому.

Анамнез жизни. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с задержкой развития плода с 17 нед; от самостоятельных первых родов в 42 нед. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса при рождении 3100 г. С рождения отмечалась микроцефалия. Из роддома девочка была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом внутриутробной инфекции, по поводу чего получала антибактериальную терапию. Профилактические прививки проводились согласно календарному плану.

Наследственность: родители здоровы. У тети (по материнской линии) родился доношенный маловесный незрелый мальчик, который умер в возрасте 5 дней. Беременность протекала на фоне обострения неуточненного заболевания почек. Младший ребенок в этой семье здоров.

Анамнез заболевания. С 2 лет у пациентки отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты, отиты, синуситы, протекающие с повышением температуры тела до фебрильных значений в течение 3–5 дней. В 4 года пациентка перенесла ветряную оспу тяжелого течения. В дальнейшем отмечались рецидивирующая герпетическая инфекция (орофациальный, генитальный, опоясывающий герпес), хронический риносинусит, частые бронхиты, пневмонии, флегмона пальцев кисти и стопы. Лечение пациентка получала амбулаторно противовирусными и антибактериальными препаратами. С раннего возраста состоит на учете у психиатра в связи с отставанием в психическом развитии, ежегодно получает терапию нейротрофическими и вазоактивными препаратами.

В возрасте 14 лет по поводу отсутствия признаков полового развития и вторичных половых признаков в консультативно-диагностической поликлинике девочка была обследована у дерматолога, проктолога, гастроэнтеролога, гинеколога, генетика. В результате комплексного обследования выявлена агенезия матки и придатков матки. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца обнаружена ложная хорда левого желудочка. В ходе консультации детского эндокринолога заподозрен гипергонадотропный гипогонадизм, рекомендована консультация генетика.

По результатам генетического обследования описан кариотип 46XX, d4p(10)(q21q25)(10) 46,XX. В 70 % метафаз выявлена нестабильность с преобладающим клоном дупликации длинного плеча с комплексными перестройками. Установлен предварительный диагноз нарушения обмена аминокислот. Заключение по результатам комплексного обследования: синдром хромосомной нестабильности; микроцефалия, умственная отсталость; задержка полового развития.

При обследовании у аллерголога-иммунолога у пациентки обнаружена гипогаммаглобулинемия IgG: IgA 0,73 г/л (норма 0,7–4,0 г/л), IgG 2,46 г/л (норма 7,0–16,0 г/л), IgM 1,3 г/л (норма 0,2–2,8 г/л). В связи с выявленным снижением гуморального иммунного ответа, а также с лимфо- и лейкопенией возникла необходимость исключения неходжкинской лимфомы. В ходе обследования у генетика у пациентки был заподозрен

синдром Ниймеген. На основании этого предположения проведена телемедицинская консультация в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, по результатам которой сделано заключение о том, что у ребенка высоковероятен диагноз: первичный иммунодефицит, синдром Ниймеген.

Пациентке рекомендованы молекулярно-генетическое исследование (определение мутации в гене *NBN*), терапия внутривенным Ig в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в 4 нед пожизненно, постоянный прием азитромицина 10 мг/кг/сут 3 дня в неделю, при развитии инфекционных заболеваний антибиотики широкого спектра действия парентерально. Рекомендовано регулярное обследование: общий и биохимический анализы крови; определение цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции, вируса Эпштейна–Барр в крови, уровня сывороточных Ig 1 раз в месяц; УЗИ органов брюшной полости, почек, периферических лимфатических узлов, консультация онкогематолога.

При поступлении в детское онкологическое отделение Волгоградского областного клинического онкологического диспансера для очередного введения Ig (возраст 15 лет) пациентка предъявляла жалобы на частые пневмонии и вирусные заболевания, отсутствие признаков полового развития, вторичных половых признаков, отмечались дефицит массы тела, отставание в физическом и психическом развитии, микроцефалия.

При осмотре общее состояние ребенка относительно удовлетворительное. Отмечается микроцефалия с «птичьими» чертами лица (скошенный лоб, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазия нижней челюсти). Физическое развитие микросоматическое, дисгармоничное, выявлены отставание в росте и отсутствие вторичных половых признаков. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. На коже одиночные пятна цвета «кофе с молоком». Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови: уровень гемоглобина 129 г/л, количество эритроцитов 5 млн/мкл, средний объем эритроцита 75,7, среднее содержание гемоглобина в эритроците 25,7, содержание лейкоцитов 4,0 тыс/мкл, нейтрофилов сегментоядерных 57 %, моноцитов 4 %, лимфоцитов 38 %, эозинофилов 1 %, количество тромбоцитов 154 тыс/мкл, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: уровень щелочной фосфатазы 319,8 Ед/л, активность аланинаминотрансферазы 12,3 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 18,3 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы 9,1 Ед/л, лактатдегидрогеназы 197,4 Ед/л, уровень общего билирубина 6,7 мкмоль/л, креатинина 51,2 мкмоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, IgA 0,6 г/л, IgG 2,23 г/л, IgM 1,37 г/л.

Результат исследования коагулограммы: протромбиновый индекс 89,5 %, тромбиновое время 17,3 с, час-

тично активированное тромбиновое время 40 с, концентрация фибриногена 2,1 г/л.

При УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. При УЗИ органов малого таза определяется агенезия матки и придатков.

В ходе госпитализации пациентке проведено лечение внутривенным Ig (сигардис) в дозе 0,5 г/кг/сут (15 г) внутривенно дважды. Осложнений, ассоциированных с введением препарата, не зарегистрировано.

Пациентка была направлена в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где значимых отклонений результатов лабораторного обследования не выявлено. Иммунологическое обследование показало выраженное снижение уровня TREC (T-cell Receptor Excision Circle) (до 61) и отсутствие KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle).

В связи с частыми рецидивирующими пневмониями и бронхитами с диагностической целью была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Выявлены округлые участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» в S4 и наддиафрагмальных отделах S9 левого легкого, без четких контуров, а также немногочисленные узелки по междолевой плевре с обеих сторон. Возникла необходимость дифференциального диагноза между вирусным поражением и интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких.

Для точного определения диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения пациентке в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева была проведена торакоскопическая биопсия легкого. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа значимых патогенов, в том числе вирусов, не выявлено. Гистологически описаны фрагменты легкого, в которых альвеолярные перегородки утолщены за счет лимфоцитарной инфильтрации, представленной преимущественно CD3⁺-Т-лимфоцитами с коэкспрессией CD4 (в большей части) и CD8. Также отмечалась слабая инфильтрация CD20⁺-В-лимфоцитами, которые формировали мелкие скопления на отдельных участках. Выявлены экспрессия CD68 в немногочисленных альвеолярных макрофагах и небольшое количество CD38⁺-клеток. Реакция с CD56 отрицательная. Было сделано заключение в пользу диагноза интерстициальной пневмонии.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены 2 очага в аденогипофизе, охарактеризованные как микроаденомы. По результатам исследования ребенок был консультирован нейрохирургом. Показаний к нейрохирургическому вмешательству нет, рекомендовано проведение МРТ с контрастным усилением в динамике через 6 мес.

В период госпитализации в отделении ребенок консультирован эндокринологом, гинекологом в связи с задержкой полового развития (первичная аменорея), даны рекомендации по лечению.

В результате выставлен диагноз: первичный иммунодефицит — синдром Ниймеген (мутация в гене *NBN*, делеция с.657_661del, p.Lys219AsnfsTer16 в гомозиготном

состоянии). Осложнение: интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких; дыхательная недостаточность 0 степени; гипергонадотропный гипогонадизм, первичная аменорея; микроаденомы гипофиза; арахноидальная киста левой теменной области; гиперпролактинемия; отставание в психическом развитии; белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Сопутствующий диагноз: хронический ринит.

С учетом клинических особенностей основного заболевания (синдрома Ниймеген), связанного с ним крайне высокого риска развития онкологических заболеваний (лимфомы, лейкоза, солидных опухолей различной локализации) пациентке рекомендованы наблюдение онкогематолога по месту жительства и проведение скрининговых исследований (УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, почек каждые 3 мес, МРТ головного мозга через 6 мес, общий анализ крови 1 раз в месяц). Рекомендована регулярная заместительная терапия внутривенными Ig в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в 4 нед с поддержанием обязательного посттрансфузионного уровня IgG более 7 г/л. Также рекомендован постоянный прием азитромицина 375 мг/сут 3 раза в неделю и холекальциферола 1000 МЕ/сут постоянно.

В возрасте 16 лет в связи с ухудшением состояния пациентка была повторно госпитализирована в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Проведена биопсия правого легкого, по данным которой выявлены признаки интерстициальной пневмонии. В ходе консилиума было сделано заключение, что единственным куративным вариантом терапии данного заболевания является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Были проведены подробные разъяснительные беседы с матерью о пользе и потенци-

альных рисках трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рассказано о прогнозах течения основного заболевания (вплоть до летального исхода) в случае отказа от нее. Мать приняла решение об отказе от проведения трансплантации.

В настоящее время пациентке 16 лет. Сохраняются отставание в нервно-психическом, физическом и половом развитии, отсутствие вторичных половых признаков. Пациентка регулярно получает заместительную терапию внутривенным Ig, последние 4 мес — Ig человека нормальный (кутавиг) в дозе 0,5 г/кг/мес — 16 г/мес, 4 г/нед подкожно в 2 точки по 2 г в течение 1 ч; азитромицин 375 мг/сут 3 раза в неделю.

На фоне проводимого лечения трижды отмечался рецидив орофациального герпеса (проводилось амбулаторное лечение ацикловиром перорально), однократно возникала острая инфекция верхних дыхательных путей, протекавшая с фебрильной температурой в течение 1 дня, заложенностью носа. Регулярно проводится контроль концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Результат последнего обследования: IgA 0,54 г/л, IgG 8,45 г/л, IgM 1,26 г/л.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических заболеваний. Врожденные аномалии развития, микроцефалия, рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, протекающие с осложнениями, должны вызывать настороженность у педиатров относительно возможности наличия у ребенка какого-либо генетического заболевания, в частности синдрома Ниймеген [7, 8].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. и др. Злокачественные новообразования детского возраста: учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2022. С. 11–15.
Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. et al. Malignant neoplasms of childhood: a textbook. Volgograd: VolgSMU, 2022. Pp. 11–15. (In Russ.).
2. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Витина Т.М. и др. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний у детей: учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2022. 88 с.
Malyuzhinskaya N.V., Petrova I.V., Vitina T.M. et al. Specific prevention of infectious diseases in children: textbook. Volgograd: VolgSMU, 2022. 88 p. (In Russ.).
3. Каган М.Ю., Шулакова Н.С., Гумирова Р.А. и др. Синдром Ниймеген (клиническое наблюдение). Педиатрическая фармакология 2012;9(3):102–5.
Kagan M.Yu., Shulakova N.S., Gumirova R.A. et al. Nijmegen syndrome (clinical case). Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2012;9(3):102–5. (In Russ.).
4. Sharapova S.O., Fedorova A.S., Mareika Y. et al. Geographical distribution, incidence, malignancies, and outcome of 136 eastern
5. slavik patients with Nijmegen breakage syndrome and NBN founder variant C.657_661DEL5. Front Immunol 2020;11:602482. DOI: 10.3389/fimmu.2020.602482
5. Matsumoto Y., Miyamoto T., Sakamoto H. et al. Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. DNA Repair 2011;10(3):314–21. DOI: 10.1016/j.dnarep.2010.12.002
6. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
7. Warcoin M., Lespinasse J., Despouy G. et al. Fertility defects revealing germline biallelic nonsense NBN mutations. Hum Mutat 2009;30(3):424–30. DOI: 10.1002/humu.20904
8. Lamarche B.J., Orazio N.I., Weitzman M.D. The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. FEBS Lett 2010;584(17):3682–95. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.07.029

Вклад авторов

Н.В. Малюжинская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

М.А. Моргунова, И.В. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

О.В. Полякова, В.В. Самохвалова: анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

А.В. Баюров: получение данных для анализа, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Г.В. Клиточенко: написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' contributions

N.V. Malyuzhinskaya: concept and design development, article writing, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

M.A. Morgunova, I.V. Petrova: review of publications on the article topic, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

O.V. Polyakova, V.V. Samokhvalova: analysis of the data obtained, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

A.V. Bayurov: obtaining data for analysis, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article;

G.V. Klitochenko: article writing and editing, final article approval, responsibility for the integrity of all parts of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Малюжинская / N.V. Malyuzhinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

М.А. Моргунова / M.A. Morgunova: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6839>

И.В. Петрова / I.V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4980>

О.В. Полякова / O.V. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

В.В. Самохвалова / V.V. Samokhvalova: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9766>

А.В. Баюров / A.V. Bayurov: <https://orcid.org/0000-0003-2521-2395>

Г.В. Клиточенко / G.V. Klitochenko: <https://orcid.org/0000-0001-9341-2298>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.