



*Синдромальные формы ВДИ-
диагноз на лицо*

Дерипапа Елена Васильевна, к.м.н.

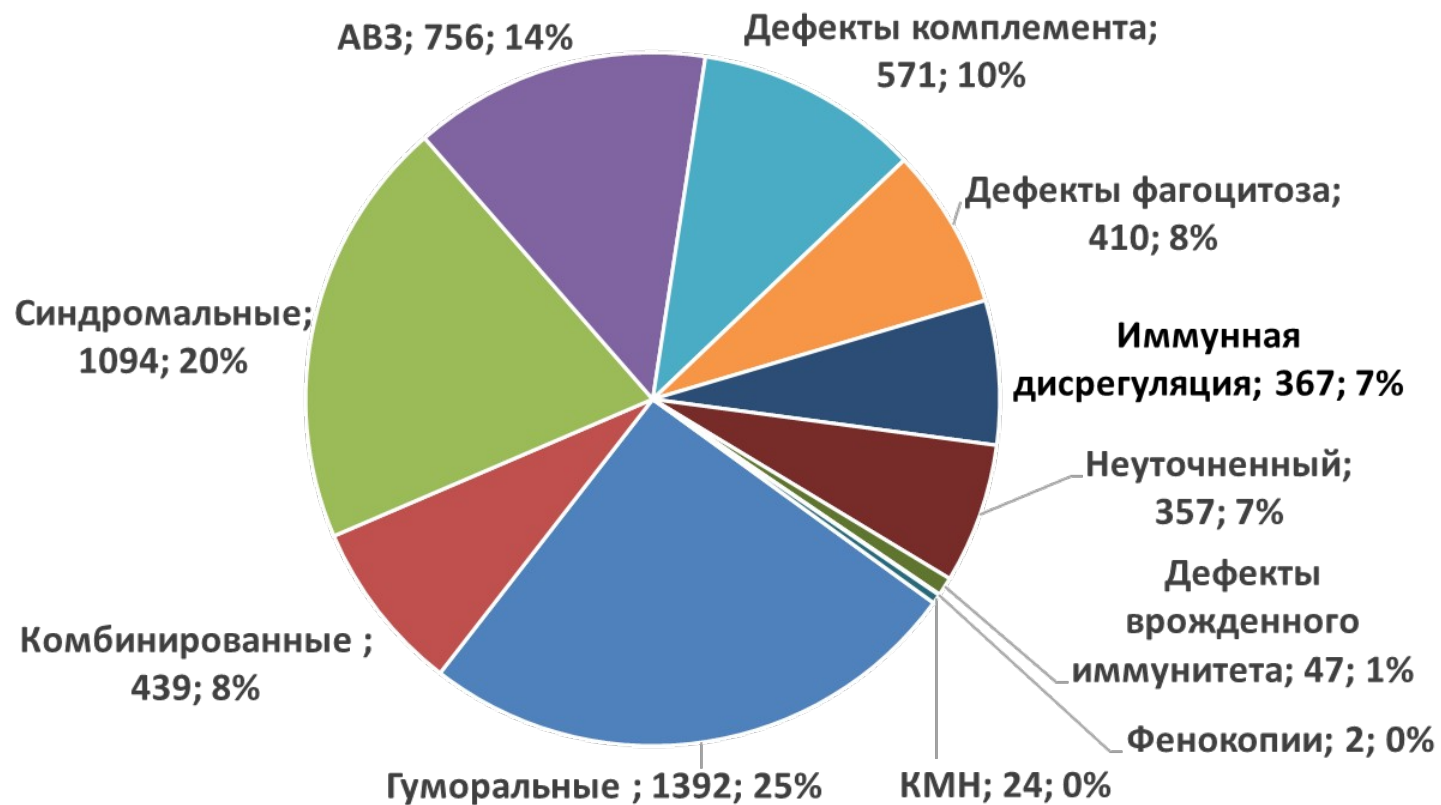
НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Екатеринбург, 14 декабря 2024г



Нозологическая структура ВДИ в РФ

n=5459



Регистр НАЭПИД

Синдромальные ВДИ



иммунодефицит + пороки развития других органов и систем,
специфические особенности фенотипа

- ✓ выявление пороков развития внутриутробно
- ✓ клиника с рождения
- ✓ ранняя диагностика!

Комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией

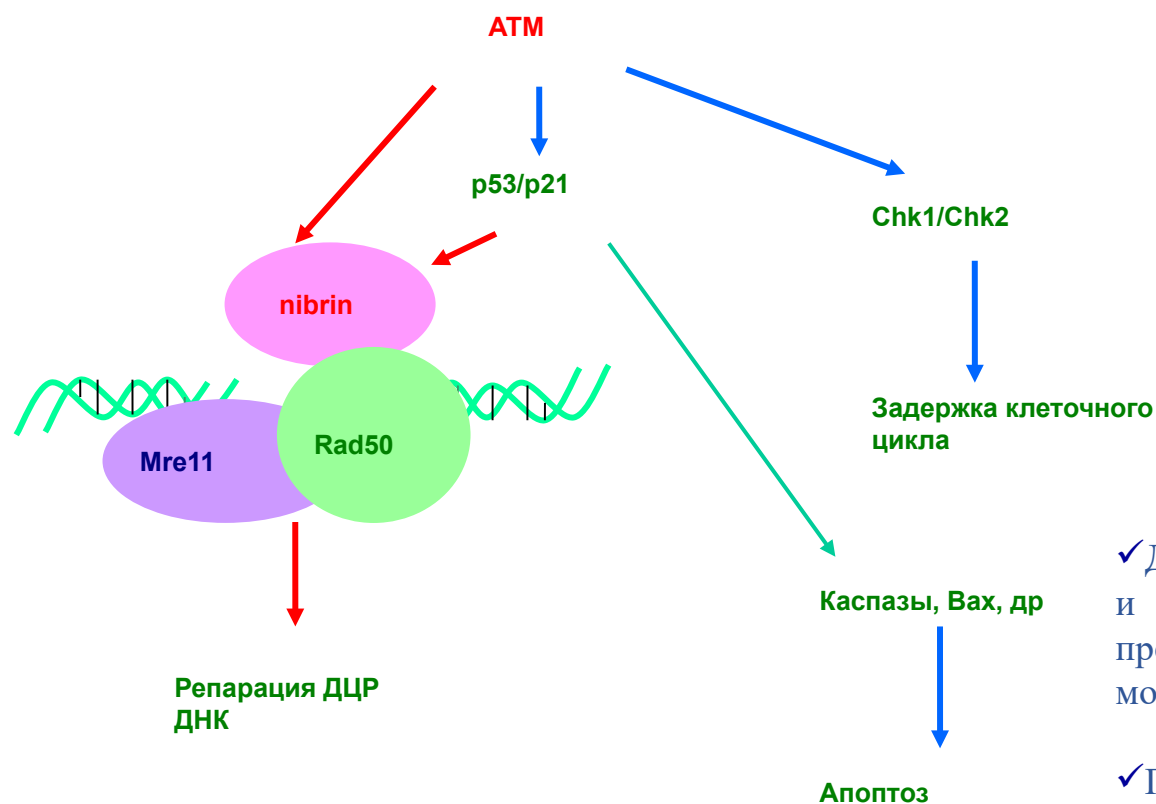


ВДИ с нарушением репарации ДНК



МОЛЕКУЛЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

- ATM
- p53
- p21
- Nibrin
- Mre11
- Rad50



✓ *MRN* определяет поврежденный участок ДНК и взаимодействует с концами поврежденной ДНК, удерживая их в непосредственной близости друг от друга для осуществления репарации

✓ Комплекс *MRE11-Rad50-NBS1* (*MRN*) задействован в обоих механизмах репарации (гомологичном и негомологичном) двухцепочечных разрывов

✓ Доказано, что *MRE11*, *RAD50* и *NBN* являются генами предикторами развития рака молочной железы

✓ Гетерозиготные носители мутации *NBN* предрасположены к раку молочной железы

Комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией

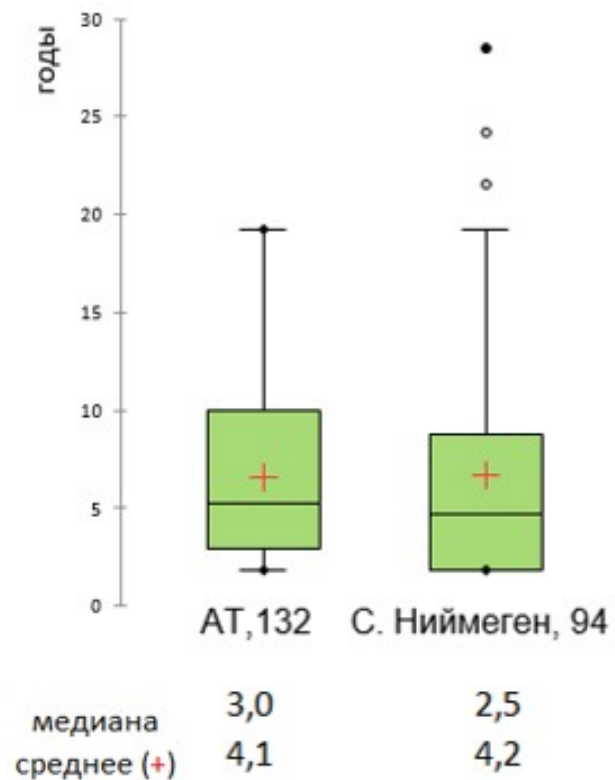


Нарушения репарации ДНК	297
Синдром Луи-Бар (Атаксия- тельангиэктазия)	174
Синдром Ниймеген	108
Синдром Блума	6
ICF2, ИД с нестабильностью центромер и аномалиями лицевого скелета 2 типа	4
ICF1, ИД с нестабильностью центромер и аномалиями лицевого скелета 1 типа	3
Дефект MRE11	1
дефект XRCC4	1
Дефекты тимуса	283
Синдром ДиДжорджи	280
CHARGE синдром, CHD7	2
CHARGE синдром, SEMA3E	1
Хромосомный дефект	23
Синдром ДиДжорджи 2 (10p13-p14DS)	2
Синдром Якобсен	8
Хромосомные аномалии	13

ВДИ с нарушением репарации ДНК



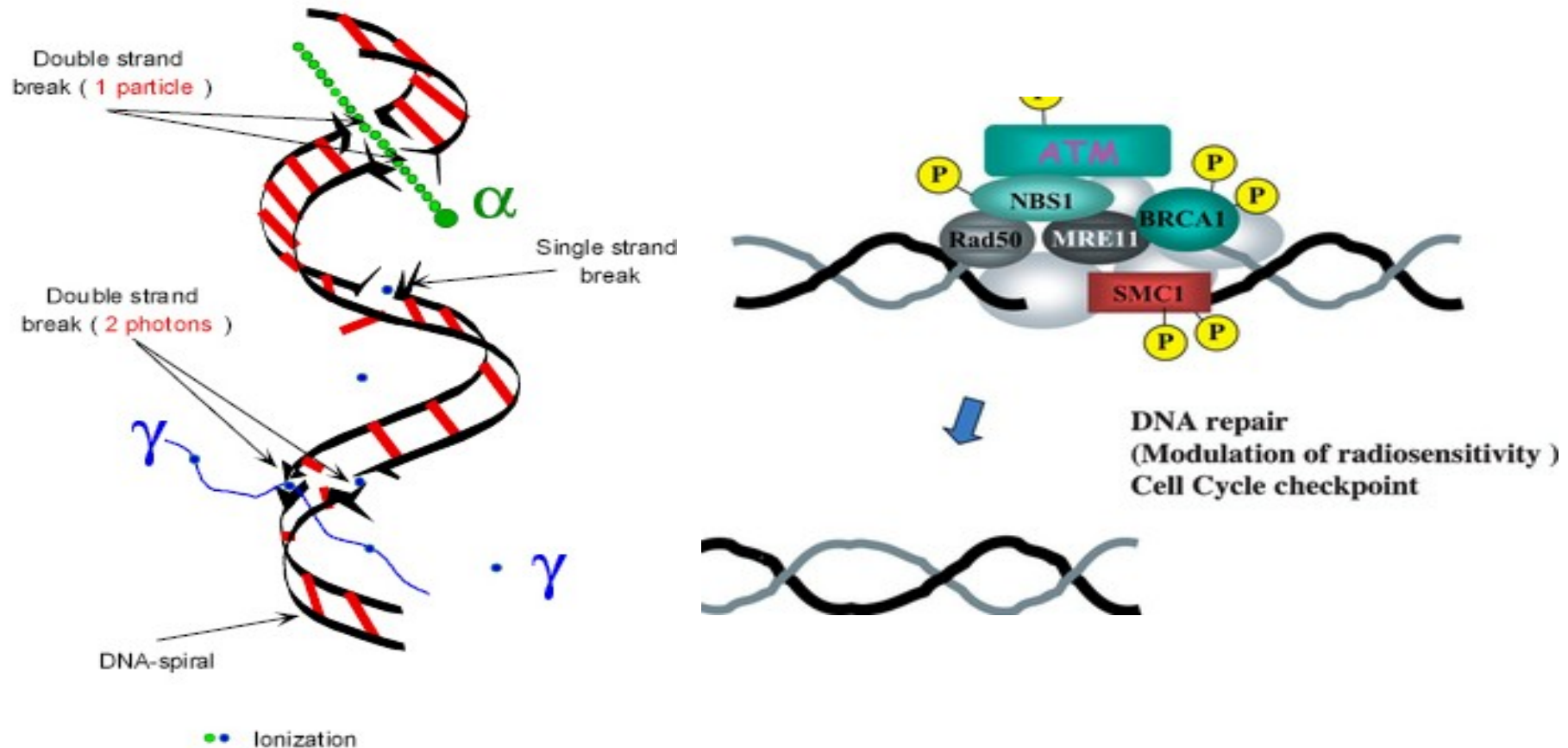
Задержка постановки диагноза- годы !!!



Синдром Ниймеген



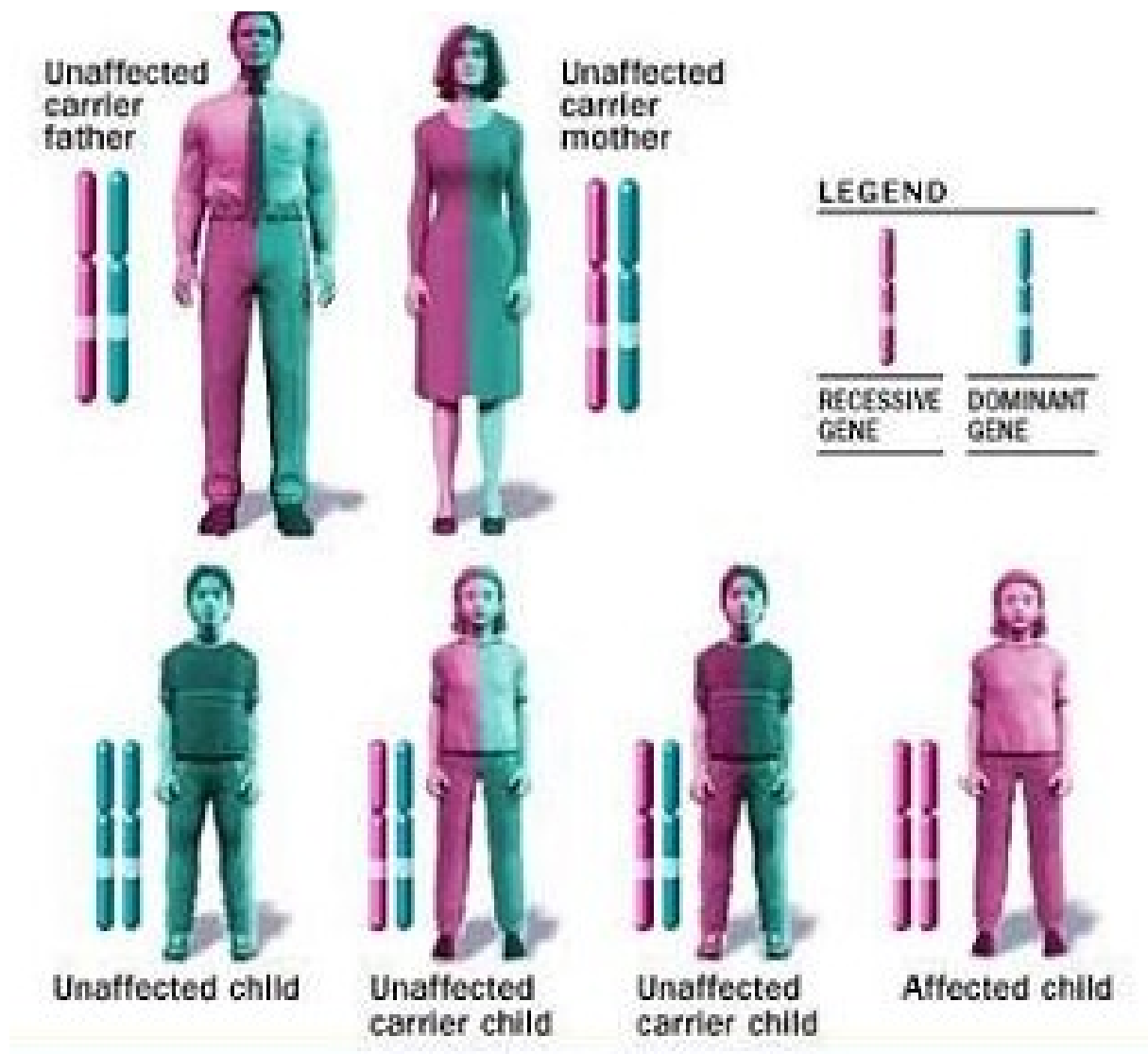
ДЕФЕКТ ГЕНА *NBS1* → ДЕФИЦИТ НИБРИНА → НАРУШЕНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ УЧАСТКОВ ДНК



Синдром Ниймеген

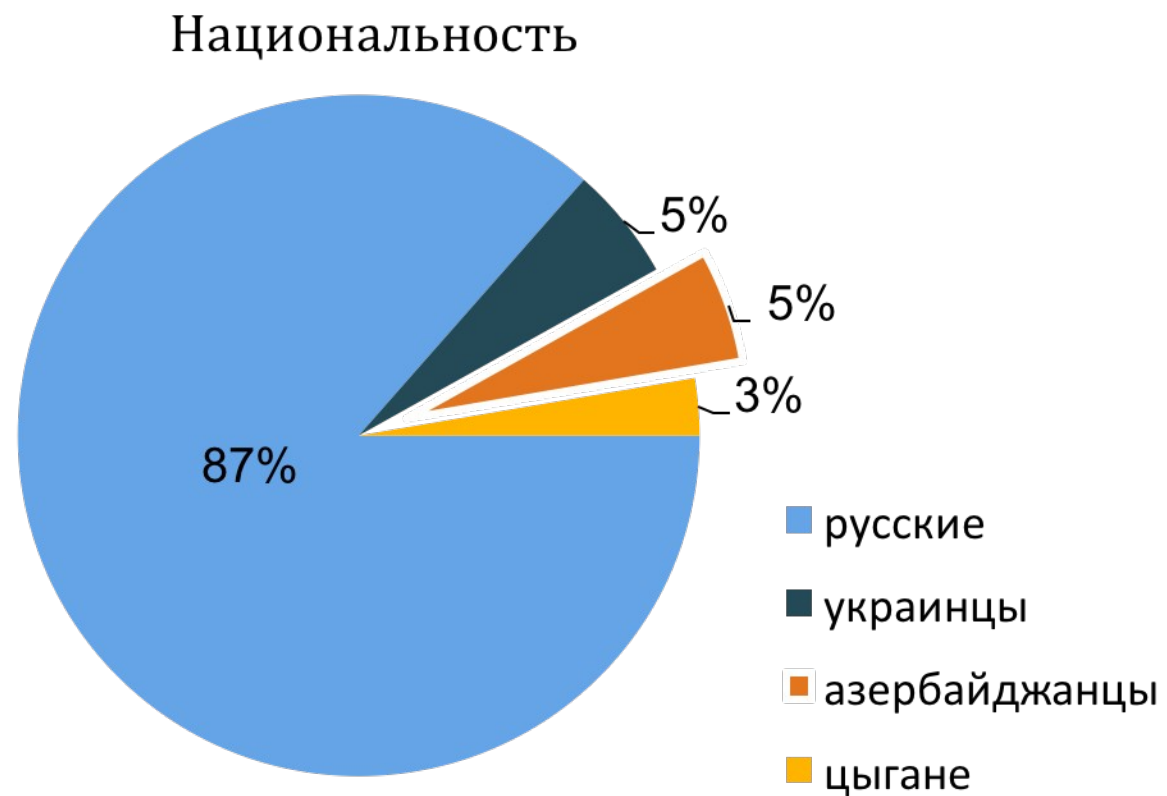


Тип наследования – аутосомно- рецессивный





Этническая принадлежность пациентов с синдромом Ниймеген



Клинические проявления при синдроме Ниймеген



- МИКРОЦЕФАЛИЯ
- ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
- АНОМАЛИИ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА

*«птичье лицо» - длинный нос, эпикант, гипоплазия нижней челюсти,
«монголоидный» разрез глаз*

- ПЯТНА «кофе с молоком» на коже
- ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

атрезия ануса, полидактилия, гидронефроз

Фенотипические особенности пациентов с синдромом Ниймеген



Осложнения при синдроме Ниймеген



- Инфекционные

- Неинфекционные



Аутоиммунные

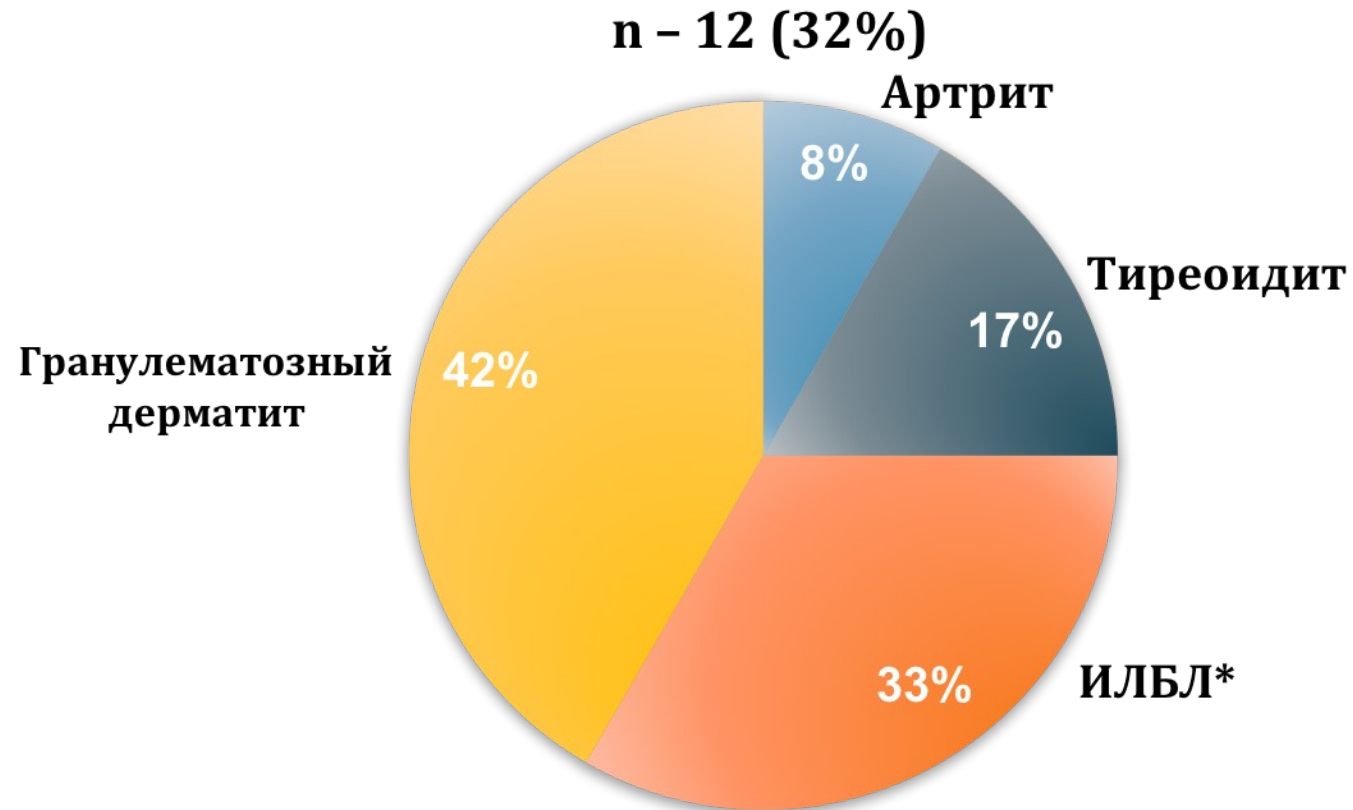
Онкологические

Из архива НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Аутоиммунные осложнения при синдроме Ниймеген



- медиана возраста 10,5 лет (4-14 лет)



* ИЛБЛ - Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких

Гранулематозный дерматит при синдроме Ниймеген



- Чаще развивается при синдромах хромосомных поломок и ассоциирован с вирусом краснухи (*Ochs, 2018*)
- Курсы противомикробной терапии, топических стероидов неэффективны
- Излечение гранулематозного поражения кожи после ХТ и ТГСК

Гранулематозный дерматит при синдроме Ниймеген



Вирус краснухи в гранулемах кожи (ПЦР исследование биоптата)



Из архива НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Спектр онкологических осложнений при ВДИ



Пациенты, n - 74

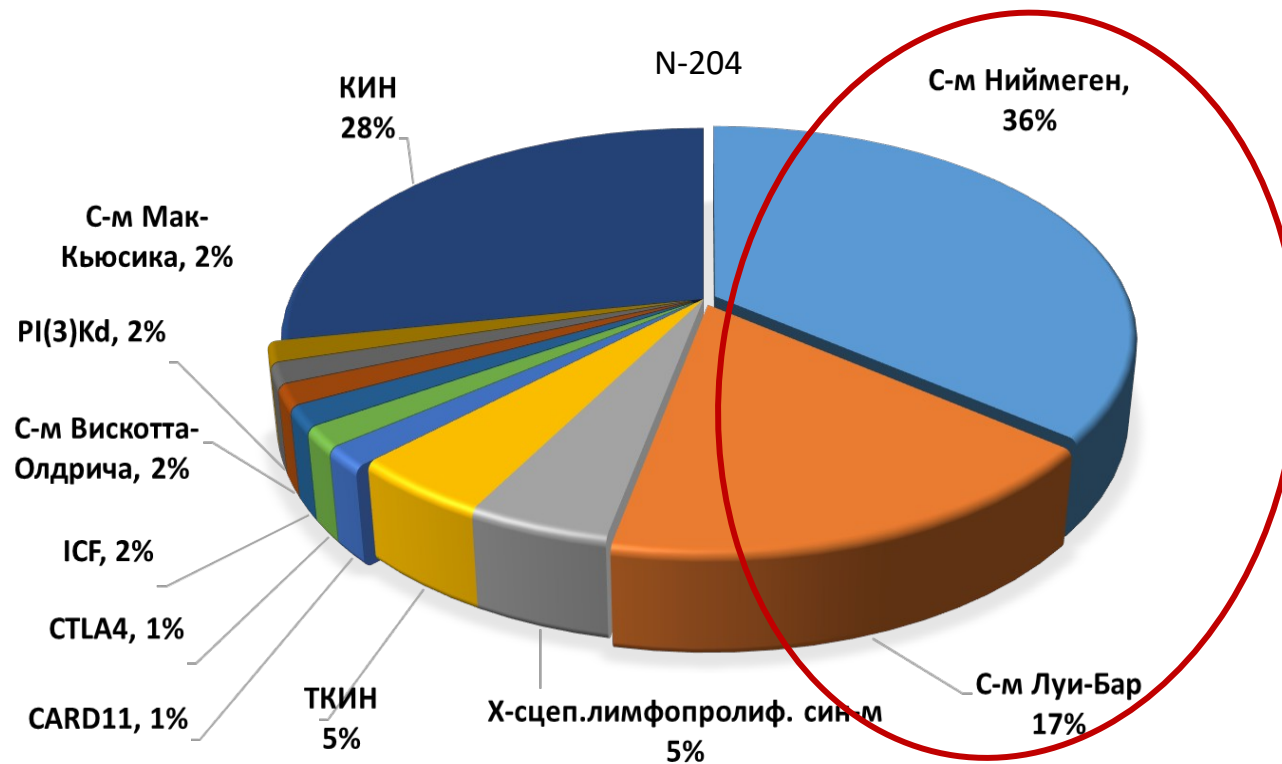


* другие опухоли

- Ганглиоглиома
- Медуллобластома
- Миелосаркома
- Гепатокарцинома
- Рабдомиома
- Саркома Капоши



Распределение опухолевых заболеваний при ВДИ

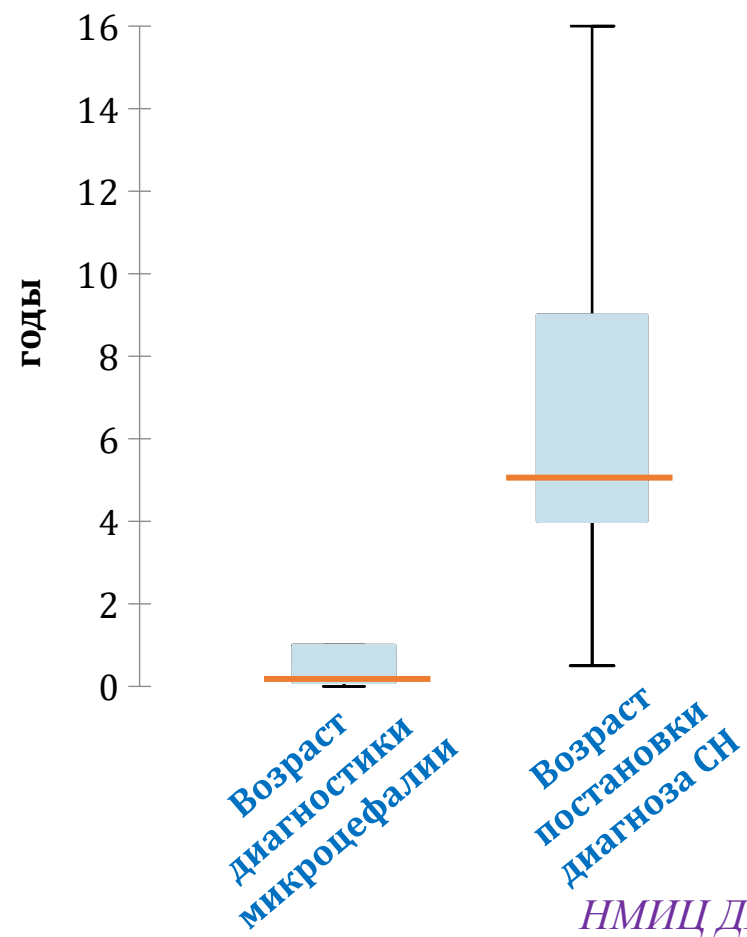
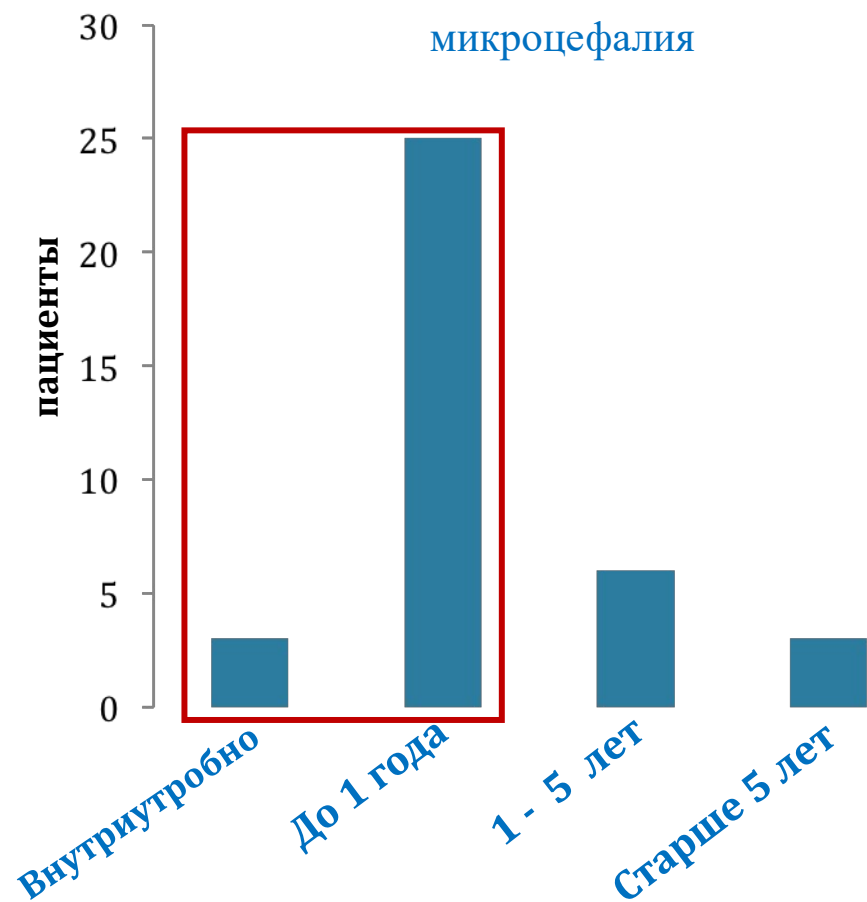


Регистр НАЭПИД

Поздняя диагностика синдрома Ниймеген



- Возраст постановки диагноза СН от 12 мес до 16 лет (медиана 6,5 лет)
- Верификация диагноза СН **после** развития опухоли у **50%**





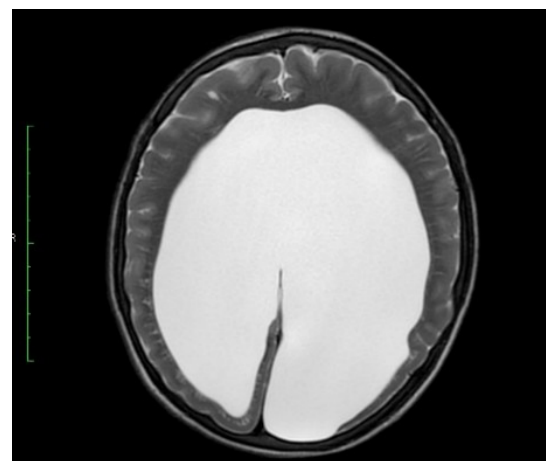
Клинический случай

Мальчик Д, 15 лет

Ребенок от 2 беременности. Вес при рождении 2960 г. Рост 49 см.

- 7 дней – диагноз: *Аномалия развития ЦНС. Гидроцефалия. Гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительного нерва.* Направлен в психо-неврологический стационар
- с 8 лет - ОРВИ до 2-х раз в год, пневмония, частые отиты
- в 12 лет- В-клеточная лимфома, лечение-ПХТ
- **В 14 лет-** впервые консультирован иммунологом в ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, верифицирован диагноз: ПИДС, синдром Ниймеген, подтвержденный молекулярно-генетическим методом исследования

Клинический случай- синдром Ниймеген



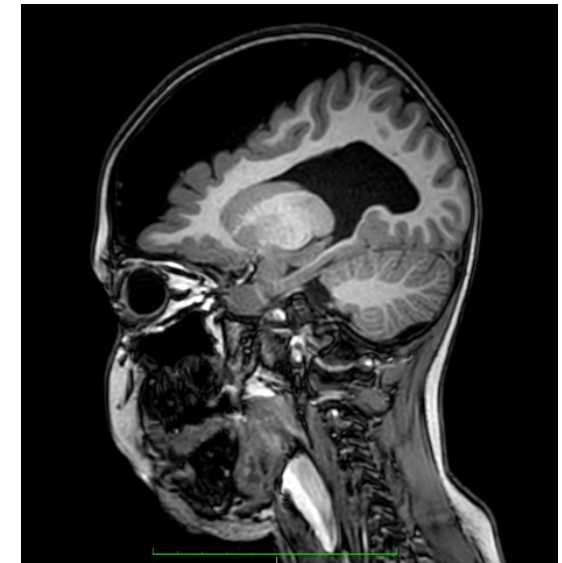
Клинический случай- синдром Ниймеген



Мальчик Т. 8 лет

6 лет- диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

8 лет- ПИД, синдром Ниймеген



Клинический случай



Девочка А, 16 лет

Ребенок от 2 беременности, 1 родов (1 беременность – выкидыш). Вес при рождении 2150 г. Рост 50 см. Микроцефалия. БЦЖ в роддоме.

Наследственный анамнез не отягощен

Анамнез заболевания

- **с рождения** наблюдается неврологом в связи с микроцефалией, задержкой развития.
- **С 1 года** - ОРВИ 5-6 раз, пневмонии до 2 раз в год, отит 5-6 раз/год.
- **7 лет** – сиалоаденит(?), оперативное удаление слюнной железы.
- **10 лет** – сиалоденит.
- **12 лет** - диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- **15 лет** – холязион век правого глаза. Операция. Гипогаммаглобулинемия.
- **16 лет** – госпитализирована в отделение иммунологии ФНКЦ ДГОИ.
- Гипогаммаглобулинемия. Хроническая двусторонняя пневмония. Хронический синусит.
- **Мутация в гене *NBN (NBS1)*- выявлена делеция 5 нуклеотидов *del(ACAAA) с.657_661 в 219_221 кодонах, в гомозиготном состоянии***

Клинический случай

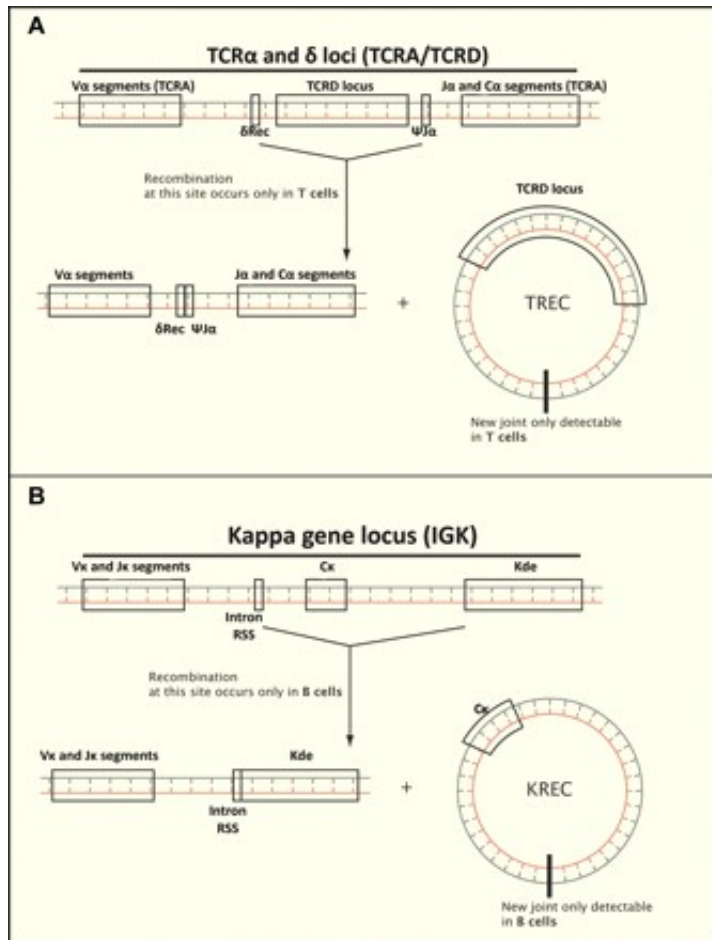


Из архива НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

В РФ неонатальный скрининг на ВДИ с 1 января 2023г.



Иммунологические маркеры - TREC/KREC



TREC (T cell receptor excision circles)

маркер Т-клеточного лимфопоэза

cut off >100

KREC (Кappa-рецептор excision circles)

маркер В-клеточного лимфопоэза

cut off >100

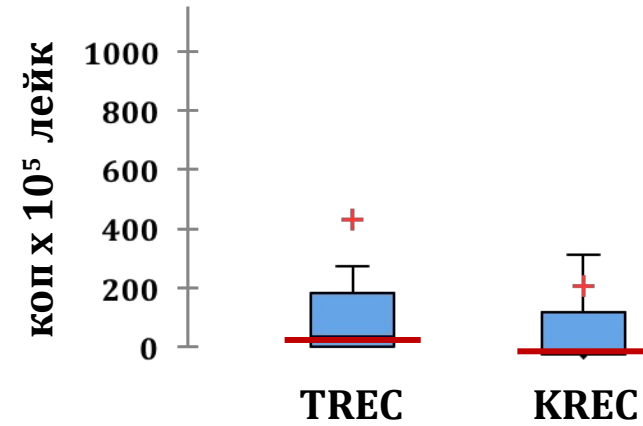
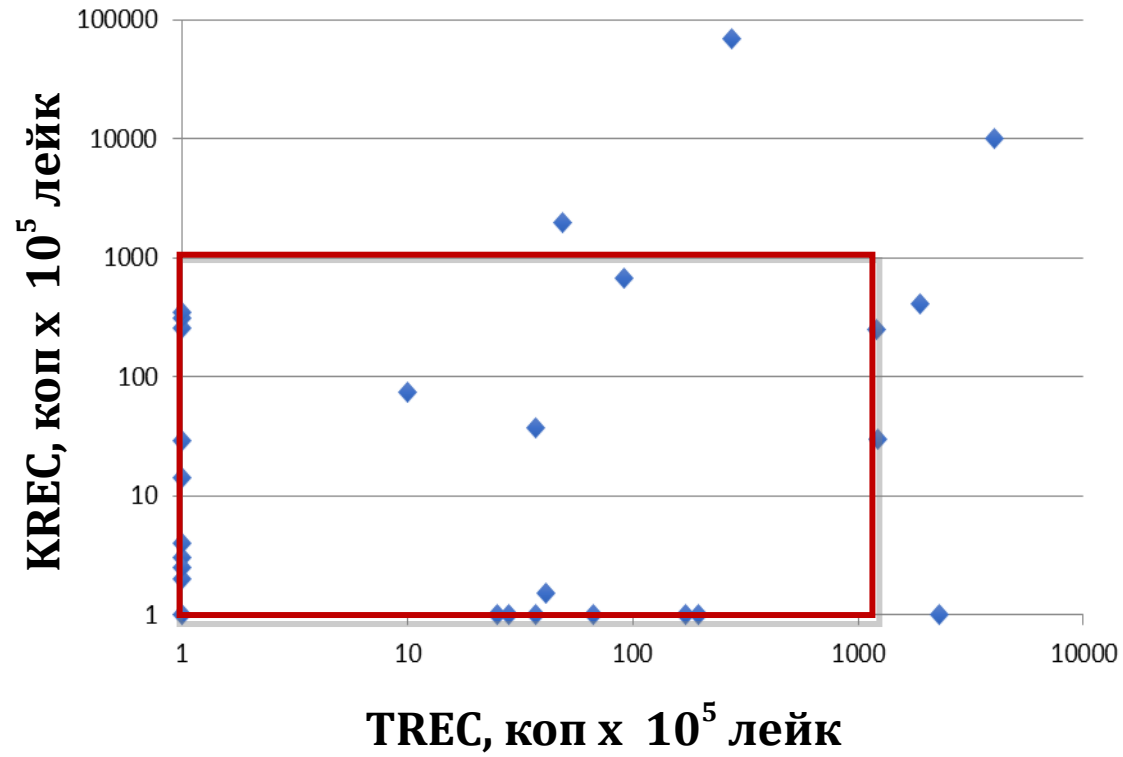
Синдром Ниймеген



Иммунодефицит при синдроме Ниймеген характеризуется поражением как Т, так и В- лимфоцитарного звена

При СН значительно снижены маркеры Т- и В-лимфопоэза (ТРЕК/КРЕК)

TREC/KREC при синдроме Ниймеген



НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: «здоровые» пациенты с ВДИ до развития осложнений



- ✓ Доношенная девочка, вес при рождении 2450 г, длина 49 см
- ✓ По данным мед. документации описаны **фенотипические особенности** (микроцефалия - окружность головы 30,5 см, короткая шея, диспластичные ушные раковины, покатый лоб, микрогнатия)
- ✓ Расширенного **неонатального скрининга TREC – 0 (ноль), KREC – 0 (ноль) коп/мл**
- ✓ Иммунофенотипирование лимфоцитов: лейкопения ($2,4 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтропения - $0,84 \cdot 10^9/\text{л}$ глубокая лимфопения $1,13 \cdot 10^9/\text{л}$ (CD3+ 0,443 кл/мкл CD4+0,313 кл/мкл CD8+ 0,116 кл/мкл CD19+ 0,015 кл/мкл, популяция наивных CD4+ снижена до 29%, CD8+ 84,9%)
- ✓ Для верификации молекулярно-генетического дефекта, проведено секвенирование по Сенгеру и выявлено наличие частой мутации **в гене *NBN c.657_661del***
- ✓ **Синдром Ниймеген подтвержден**
- ✓ **Инициация заместительной терапии ПКИГ!**

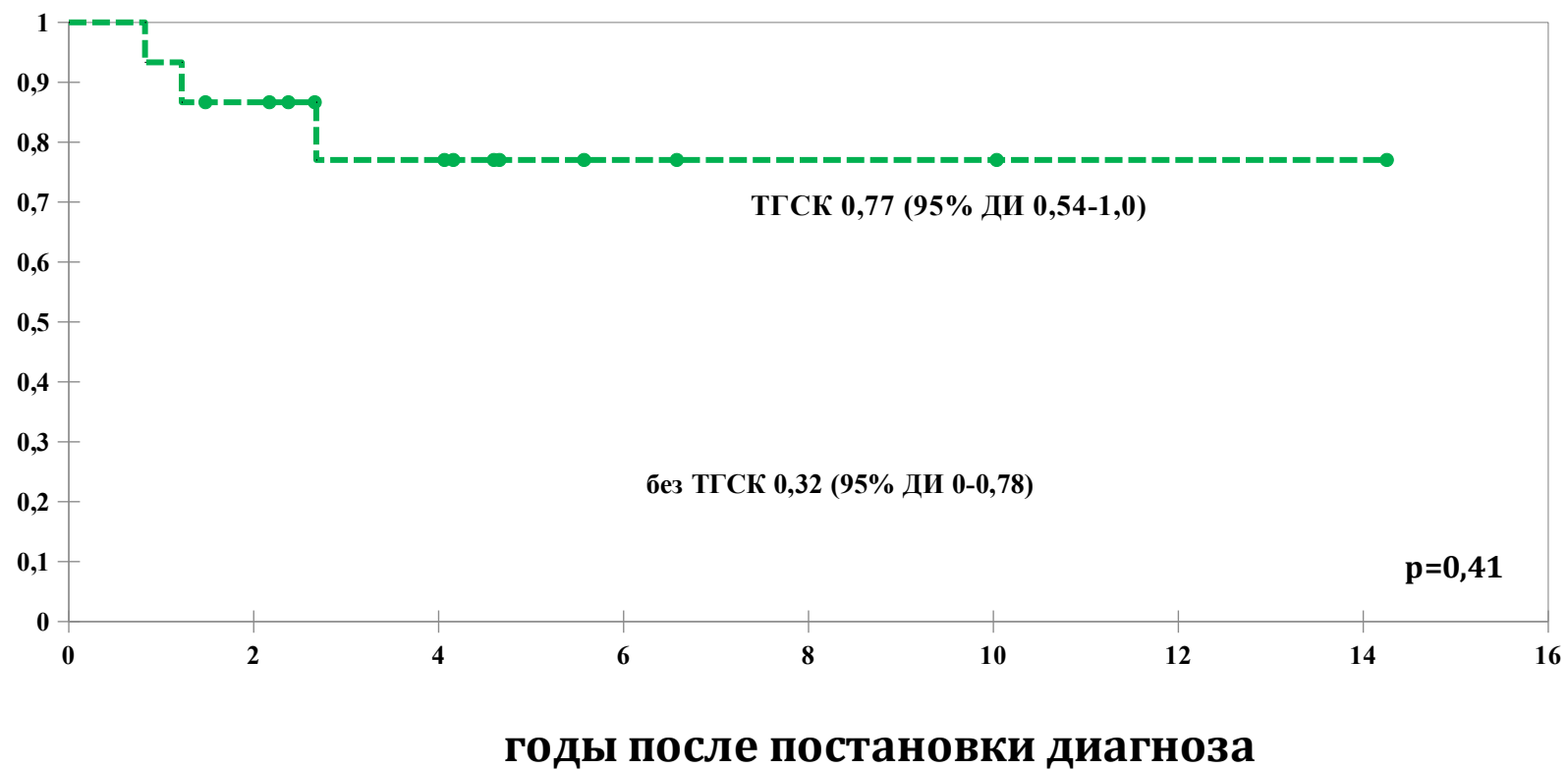


Синдром Ниймеген



n=12
показание к ТГСК

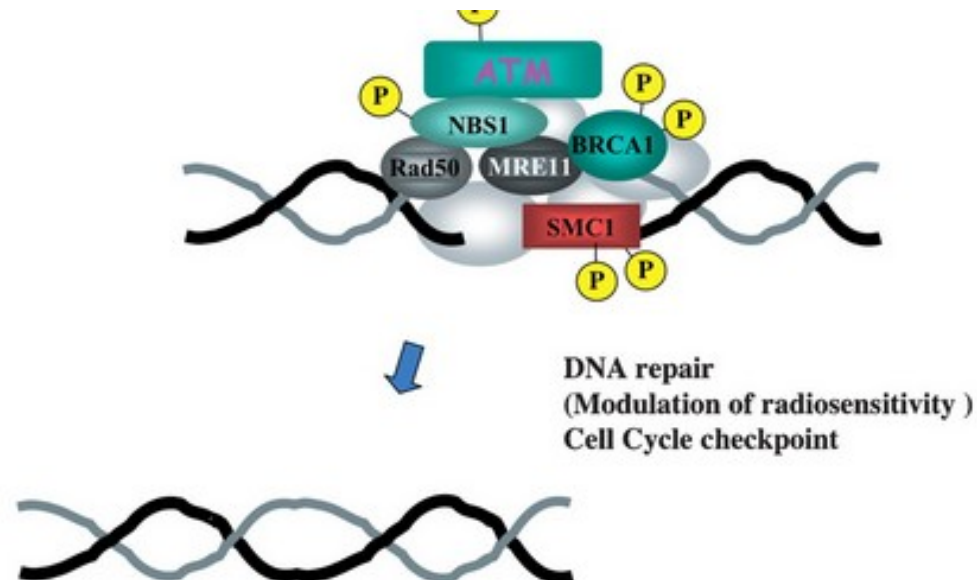
Общая выживаемость пациентов с СН от момента постановки диагноза в группах пациентов, которым проводилась и не проводилась ТГСК



Синдром Луи-Бар (атаксия-тельангиэктазия)



МУТАЦИЯ ГЕНА *ATM*, КОДИРУЮЩЕГО БЕЛОК *ATM*,
НЕОБХОДИМЫЙ ДЛЯ ПРОЦЕССА РЕПАРАЦИИ ДНК



Синдром Луи-Бар (атаксия-тельангиэктазия)



- ✓ Мозжечковая атаксия, атетоидные движения, гиперкинезы
- ✓ Тельангиэктазы на бульбарной конъюнктиве, коже лица, ушных раковин
- ✓ Бактериальные инфекции различной локализации
- ✓ Вирусные инфекции
- ✓ Аутоиммунные осложнения (гранулематозный дерматит, интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких)
- ✓ Повышенная склонность к развитию опухолей





Синдром Луи-Бар (атаксия-тельангиэктазия)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

- ✓ СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IgA И ПОВЫШЕНИЕ IgM
- ✓ ВОЗМОЖНЫ ВАРИАНТЫ ОТ НОРМАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДО АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ
- ✓ ВОЗМОЖНА ЛИМФОПЕНИЯ, СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА Т-КЛЕТОК
- ✓ **ПОВЫШЕНА КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА!**
- ✓ ПОВЫШЕНА ЛОМКОСТЬ ХРОМОСОМ, НАРУШЕНА РЕПАРАЦИЯ ДНК ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ И ХИМИОПРЕПАРАТОВ

ВДИ с нарушением репарации ДНК



Дефицит *DNA LIG IV*¹

- Мутация в гене *LIG IV* (хромосома 13 q22-q24)
- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- **Микроцефалия, дисморфичные черты лица - «птичье лицо»**
- Злокачественные новообразования
- Радиочувствительность клеток организма
- **Комбинированный иммунодефицит**
- **Панцитопении, МДС**



ВДИ с нарушением репарации ДНК

Дефицит *DNA LIG4*



Девочка В., 2 года

- ✓ с рождения отягощенный инфекционный анамнез, микроцефалия, «птичьи черты лица»
- ✓ лейкопения
- ✓ Т- В-лимфоциты
- ✓ отсутствие TREC/ KREC
- ✓ мутация в гене *LIG4*, экзон 2, с.833G>C p.R278P в гомозиготном состоянии



Из архива НМИЦ ДГОИ им Дм. Рогачева

ВДИ с нарушением репарации ДНК

Дефект XRCC4¹



Девочка А, 17 лет

- ✓ с рождения задержка психо-физического развития, низкий рост, дизартрия
- ✓ микроцефалия, лицевые дизморфизмы
- ✓ эндокринологические нарушения –гипотиреоз
- ✓ тромбоцитопения, лимфопения
- ✓ с 16 лет рецидивирующие ежемесячно бронхиты, пневмонии.
- ✓ Т- В-лимфоциты
- ✓ отсутствие TREC/ KREC
- ✓ мутация в гене XRCC4 с.505A>G; p.K169E в гомозиготном состоянии

Дефект ХРСС4





Подходы к терапии – своевременное! лечение пациентов с ВДИ

1. Поддерживающая терапия:

- Противомикробная
- Иммунокорректирующая\заместительная – ВВИГ, ПКИГ!
- Симптоматическая
- Иммуносупрессивная\таргетная
- При развитии онкологических заболеваний – химиотерапия

С 2022 г в РФ - терапия подкожным иммуноглобулином

2. Куративная терапия:

- Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК)- синдром Ниймеген, дефицит LIG4

Куративного метода лечения синдрома Луи-Бар в настоящее время не существует



СИНДРОМАЛЬНЫЙ ФЕНОТИП + ИММУНОДЕФИЦИТ?



ИММУНОЛОГ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

