

## Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов

Р.Ф. Хакимова<sup>1</sup>, Ф.И. Сибгатуллина<sup>2</sup>, О.А. Серебрякова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Comparative analysis of the clinical course of ataxia-telangiectasia in two siblings

R.F. Khakimova<sup>1</sup>, F.I. Sibgatullina<sup>2</sup>, O.A. Serebryakova<sup>1</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Атаксия-телеангиэктазия относится к редким врожденным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования и мультисистемными проявлениями. Наряду с прогрессирующей мозжечковой атаксией, глазодвигательными нарушениями, телеангиэктазиями склер, эндокринными расстройствами, отмечаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, которые лежат в основе клинических проявлений иммунодефицита.

Цель работы: сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей течения заболевания у двух родных сестер. Результаты. В обоих случаях наблюдается «классический» вариант течения атаксии-телеангиэктазии. Однако имеются различия по степени выраженности иммунной недостаточности, что требует различного терапевтического подхода для достижения контроля над рецидивирующим инфекционным синдромом.

**Ключевые слова:** дети, атаксия-телеангиэктазия, первичный иммунодефицит, клинические и иммунологические особенности.

**Для цитирования:** Хакимова Р.Ф., Сибгатуллина Ф.И., Серебрякова О.А. Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 94–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-94-97

Ataxia-telangiectasia is a rare congenital disease with an autosomal recessive mode of inheritance and multisystem manifestations. Along with progressive cerebellar ataxia, oculomotor disorders, telangiectasias of the sclera, endocrine disorders, this disease is accompanied by disorders of the cellular and humoral links of the immune system, which are the basis of the clinical manifestations of immunodeficiency.

**Objective:** to compare analysis clinical and immunological features of the course of the disease in two siblings.

**Results.** Both cases belong to a «classic» course of ataxia-telangiectasia. However, there are differences in the severity of immune deficiency, which requires a different therapeutic approach to achieve control over recurrent infectious syndrome.

**Key words:** children, ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency, clinical and immunological features.

**For citation:** Khakimova R.F., Sibgatullina F.I., Serebryakova O.A. Comparative analysis of the clinical course of ataxia-telangiectasia in two siblings. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 94–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-94-97

Атаксия-телеангиэктазия — редкий вариант первичного иммунодефицита, который характеризуется мозжечковой атаксией, телеангиэктазией, высокой частотой лимфоидных опухолей и иммунными нарушениями. С момента описания первого пациента в 1926 г. K. Syllaba и K. Henner получены данные о генетическом дефекте (1995 г.), приводящем к развитию заболевания [1]. При этом выявлены различные мутации гена *ATM* (Ataxia-Teleangiectasia Mutated), влияющие на степень тяжести, прогрессирование и прогноз заболевания [2–5]. Данные о рас-

пространенности атаксии-телеангиэктазии вариабельны: от 1:20 тыс. новорожденных до 1:300 тыс. [6]. Следует отметить, что отсутствие настороженности врачей в плане первичных иммунодефицитов, в частности атаксии-телеангиэктазии, нередко приводит к поздней диагностике болезни, поэтому важны анализ каждого случая и информирование специалистов различного профиля [7].

Ведущими клиническими проявлениями, которые встречаются у всех пациентов с этим заболеванием, служат мозжечковая атаксия, дизартрия и телеангиэктазии. Неврологическая симптоматика имеет прогрессирующий характер: с течением времени появляются произвольные движения различной формы и амплитуды, развиваются глазодвигательные нарушения, дизартрия, сенсорная и двигательная невропатия. Телеангиэктазии локализуются на склерах, нередко — на ушных раковинах; отмечается нарушение пигментации кожи в виде витилиго либо пятен «кофе с молоком». Наряду с этим, более чем у 70% пациентов с атаксией-телеангиэктазией наблюдается комбинированный иммунодефицит, который клинически проявляется тяжелыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, нередко при-

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605 e-mail: Khakimova@yandex.ru

Серебрякова Ольга Александровна — студент педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2608-7904

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сибгатуллина Фарида Ильдусовна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог консультативной поликлиники Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1642-6949

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

водит к развитию онкологического заболевания [8]. Систематический метаанализ 7 когортных исследований семейных случаев атаксии-телеангиэктазии выявил снижение продолжительности жизни у носителей мутации гена *ATM* из-за развития онкологии (рак молочной железы и рак желудочно-кишечного тракта) и ишемической болезни сердца [3].

Анализ собственного опыта ведения пациентов с атаксией-телеангиэктазией показал, что возраст, в котором дебютируют основные клинические симптомы (мозжечковая атаксия, телеангиэктазия), степень тяжести течения заболевания, выраженность дефекта иммунной системы различаются у разных больных [9, 10]. При динамическом наблюдении у двух из описанных в работах пациентов причиной летального исхода был тяжелый иммунодефицит, который проявлялся синопульмональными инфекциями; у 3 из 5 пациентов развилось злокачественное новообразование (в 2 случая — лимфогранулематоз, в 1 — В-клеточная лимфома).

С целью сравнительного анализа клинико-иммунологических особенностей течения заболевания приводим описание клинических случаев и клинико-иммунологических особенностей течения атаксии-телеангиэктазии у двух родных сестер (старшая сестра О., в возрасте 21 года, младшая — А., 5 лет) с верифицированным диагнозом первичного иммунодефицита, атаксии-телеангиэктазии. Диагноз установлен с применением общепринятых методов диагностики, в том числе иммунологических и молекулярно-генетических исследований (лаборатория ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра; Российская детская клиническая больница), в первом случае в возрасте 4 лет 10 мес, во втором — в возрасте 1 года (до появления клинических симптомов). Иммунологическое обследование включало анализ клинико-anamnestических данных, результатов исследования иммунного статуса с применением тестов I уровня (фенотипирование лимфоцитов, определение содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, отдельных компонентов системы комплемента, фагоцитарной и окислительно-восстановительной активности нейтрофилов). С целью характеристики степени тяжести атаксии нами использована шкала BARS (Brief Ataxia Rating Scale), которая рекомендуется для быстрой оценки атаксии и учитывает в баллах степень нарушения осанки и походки, выраженность дизартрии, глазодвигательных нарушений (максимальное число баллов 30, что соответствует тяжелой атаксии) [11]. Одновременно с этим для совместной оценки атаксии и других симптомов, таких как экстрапирамидные расстройства, применялись шкалы, адаптированные для синдрома атаксии-телеангиэктазии [12].

**Клиническое наблюдение 1.** Согласно анамнестическим данным старшая сестра О. родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне железодефицит-

ной анемии, закричала сразу, оценка по шкале Апгар 5 баллов. Масса тела при рождении 3810 г, длина 53 см. Росла и развивалась до 1 года соответственно возрасту: начала самостоятельно сидеть с 6 мес, ходить — с 9 мес. До установления диагноза атаксии-телеангиэктазии вакцинирована по календарю, в том числе живыми вакцинами, поствакцинальных реакций и осложнений не отмечалось. В возрасте 1 года 2 мес родители обратили внимание на пошатывание при ходьбе, неточность при движениях рук, в связи с чем обратились к детскому неврологу. После обследования девочка наблюдалась неврологом с клиническим диагнозом «перинатальная патология головного мозга в виде мозжечковой недостаточности», получила лечение, в том числе неоднократные курсы реабилитации, без эффекта. Клинические проявления иммунной недостаточности дебютировали в возрасте 2 лет 6 мес и до 4 лет проявлялись повторными тяжелыми вирусно-бактериальными заболеваниями ЛОР-органов (гаймориты, отиты) и дыхательной системы (трахеиты, ларинготрахеит, бронхиты, пневмонии). Именно в связи с рецидивирующим инфекционным синдромом ребенок был направлен педиатром на консультацию аллерголога-иммунолога, который предположил наличие первичного иммунодефицита в сочетании с неврологической симптоматикой и рекомендовал не только определение уровня альфа-фетопротеина, но и анализ иммунного статуса. По результатам иммунологического исследования выявлены выраженные нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. У пациентки отмечалось снижение абсолютного количества популяций и субпопуляций лимфоцитов (лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), NK-клеток (CD16+/56+), гипоиimmunоглобулинемия по всем классам, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Полученные результаты в совокупности с клинико-anamnestическими данными послужили основанием для направления ребенка на молекулярно-генетическое исследование с целью верификации диагноза первичного иммунодефицита. Молекулярно-генетическое исследование проведено в возрасте 4 лет 10 мес одновременно с обследованием родителей по полиморфным маркерам, сцепленным с геном *ATM*. Согласно полученным результатам оба родителя являются гетерозиготными носителями мутантного гена *ATM*, ребенок — гомозиготен. Семье была рекомендована в последующем пренатальная диагностика.

**Клиническое наблюдение 2.** Младшая сестра А. родилась от 4-й беременности, протекавшей без особенностей (2-я и 3-я — здоровые мальчики), срочных родов с массой 3200 г, длиной 53 см. Пренатальная диагностика не проводилась (решение, принятое родителями), молекулярно-генетическое исследование проведено в возрасте 1 года (до появления клинических симптомов). По результатам

клинического экзомного секвенирования ДНК выявлена, как у старшей сестры, гомозиготная мутация в экзоне 5 гена *ATM* (chr11:108106510ATTCT>A), расцененная как патогенная. В отличие от старшей минимальные признаки мозжечковой атаксии у младшей сестры родители заметили ближе к 1 году 6 мес. До этого возраста развитие девочки не отличалось от такового у сверстников, не вакцинирована с рождения (отказ родителей).

Первый эпизод острой респираторной вирусной инфекции наблюдался в возрасте 7 мес, до настоящего времени частота острых респираторных вирусных инфекций составляет до 4 раз в год, отмечались 2 эпизода острого бронхита и 1 эпизод ларинготрахеита. Исследование иммунного статуса, проведенное неоднократно за время наблюдения, выявило селективный дефицит иммуноглобулина А при нормальном содержании иммуноглобулинов других классов в сыворотке крови (от 30.01.2020 г.: IgA – 0, IgM – 1,37 мг/мл, IgG – 8,29 мг/мл).

### Обсуждение

Анализ показал, что в обоих случаях заболевание манифестировало в возрасте до 2 лет и характеризовалось появлением неврологических симптомов, что соответствует течению «классического» варианта атаксии-телеангиэктазии. Однако у младшей сестры по сравнению со старшей отмечено более позднее появление неврологических симптомов. В последующем сравнительный анализ свидетельствует о сходном течении заболевания до 5 лет: прогрессирование мозжечковой атаксии, нарушения речи, появление телеангиэктазий. Необходимо отметить, что по результатам исследований у старшей сестры в возрасте 19 лет (2018 г.) выявлена атрофия червя и полушарий мозжечка, что закономерно при данном заболевании. С 10 лет О. зависима от инвалидной коляски. У младшей сестры аналогичные изменения отсутствуют, девочка активна, самостоятельна, адаптирована.

Динамика неврологических симптомов, оцененная одновременно у сестер в возрасте до 5 лет, аналогична. В настоящее время младшая сестра, как и старшая в этом возрасте, ходит без поддержки, отмечается дизартрия легкой степени, глазодвигательных нарушений нет. Прогрессирование неврологической симптоматики с течением времени отражает сравнительная оценка тяжести атаксии по шкале BARS: у старшей сестры – 28 баллов (выше средних значений для больных ее возраста, свидетельствует о тяжелом варианте атаксии); у младшей – 8 баллов, что укладывается в средние значения [10]. По результатам оценки состояния пациенток с использованием адаптированной для синдрома атаксии-телеангиэктазии шкалы: состояние младшей сестры соответствует «мягкому» течению атаксии, старшей – очень тяжелому течению [12]. Таким образом, выявленные с помощью шкал различия можно назвать вполне

логичными, поскольку характеризуют прогрессирующий характер мозжечковой атаксии у пациентов с данным заболеванием.

Известно, что для больных атаксией-телеангиэктазией характерно повышенное содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови. В настоящее время причина такого феномена не установлена. Тем не менее этот лабораторный показатель как доступный метод диагностики рекомендуется использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия до проведения молекулярно-генетического обследования пациента с мозжечковой атаксией. Как показывают наблюдения, у 95% пациентов с атаксией-телеангиэктазией уровень альфа-фетопротеина остается высоким после двухлетнего возраста, в то время как у здоровых детей он снижается к 18 мес жизни. Это подтверждается и в наших клинических случаях. При обследовании старшей сестры в возрасте 4 лет был выявлен высокий уровень альфа-фетопротеина (116,7 МЕ/мл). Содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови у младшей сестры в возрасте 1 года 8 мес составило 135,3 МЕ/мл (при норме менее 12,0 МЕ/мл), в дальнейшем отмечалось его повышение: в 2 года – 192,3 МЕ/мл, в 4 года – 333,8 МЕ/мл. В анализируемых нами клинических случаях интересно различие по концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови у старшей и младшей сестер в возрасте 4 лет: 116,7 МЕ/мл и 333,8 МЕ/мл соответственно. Выявить взаимосвязь такого выраженного различия уровня альфа-фетопротеина и клинической картины заболевания у пациенток не представляется возможным.

Иммунная недостаточность, наблюдаемая у пациентов с атаксией-телеангиэктазией, обусловлена дефектом синтеза иммуноглобулинов отдельных классов (в большинстве случаев наблюдается селективный дефицит иммуноглобулина А при нормальном содержании иммуноглобулинов других классов или дефицит иммуноглобулина G), а также снижением количества и функциональной активности лимфоцитов. Описанные дефекты лежат в основе клинических проявлений так называемого инфекционного синдрома, который проявляется чаще всего рецидивирующими инфекциями респираторного тракта [3, 13].

Проведенный нами сравнительный анализ клинического течения иммунной недостаточности у сестер в возрастном периоде до 5 лет выявил некоторые отличия. Иммунные нарушения в сочетании с рецидивирующим инфекционным синдромом у старшей сестры потребовали пересмотра тактики лечения и решения вопроса о проведении заместительной терапии. С 2004 г. пациентка получает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами, что позволяет в настоящее время контролировать течение инфекционного синдрома и поддерживать претрансфузионный уровень иммуноглобулина G более 6,0 г/л

(от 31.01.2020 г.: IgA — 0,53 мг/мл, IgM — 0,7 мг/мл, IgG — 9,6 мг/мл). Частота введения внутривенных иммуноглобулинов составляет 1 раз в 4 нед в поддерживающей дозе 0,4 г/кг массы тела на курс. Побочных реакций на введение препаратов не отмечалось. Необходимо отметить, что с подросткового возраста течение заболевания у старшей сестры осложняется дисфагией, которая приводит к повторной аспирации, что также может быть причиной заболеваний респираторной системы.

Обращает внимание более благоприятное течение инфекционного синдрома у младшей сестры.

Дисфагия у нее в настоящее время не наблюдается. Ввиду отсутствия рецидивирующего инфекционного синдрома вопрос о проведении заместительной терапии не рассматривается.

## Заключение

Клиническая картина атаксии-телеангиэктазии у родных сестер соответствует «классическому» варианту течения заболевания. Выявленные различия по степени выраженности иммунной недостаточности диктуют необходимость персонифицированного подхода к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G., Ziv Y., Vanaigite L. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268(5218): 1749–1753. DOI: 10.1126/science.7792600
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 656. (in Russ.)]
3. Van Os N.J.H., Roeleveld N., Weemaes C.M.R., Jongmans M.C.J., Janssens G.O., Taylor A.M.R. et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet* 2016; 90(2): 105–117. DOI: 10.1111/cge.12710
4. Taylor A.M., Lam Z., Last J.I., Byrd P.J. Ataxia telangiectasia: more variation at clinical and cellular levels. *Clin Genet* 2015; 87(3): 199–208. DOI: 10.1111/cge.12453
5. Schon K., Van Os N.J.H., Oscrift N., Baxendale H., Scoffings D., Rayet J. et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Annal Neurol* 2019; 85(2): 170–180. DOI: 10.1002/ana.25394
6. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A., McGrath-Morrow S.A., Crawford T.O., Howard M., Lederman H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 159. DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7
7. Богачева О.Ю., Фомичев В.И. Описание клинического случая атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бар). *Juvenis scientia* 2019; 11–12: 7–10. [Bogacheva O.Yu., Fomichev V.I. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome): report of a case. *Juvenis scientia* 2019; 11–12: 7–10. (in Russ.)] DOI: 10.32415/jscientia.2019.11-12.02
8. Кондратенко И.В., Кузнецова М.А., Тогоева О.О., Пашенко О.Е., Желудкова О.Г., Пашанов Е.А. и др. Злокачественные новообразования у больных с атаксией-телеангиэктазией. *Вопросы гематологии/онкологии* и иммунопатологии в педиатрии 2002; 1(1): 44–47 [Kon-dratenko I.V., Kuznetsova M.A., Togoeva O.O., Pashchenko O.E., Zheludkova O.G., Pashanov E.A. et al. Malignant neoplasms in patients with ataxia-telangiectasia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2002; 1(1): 44–47. (in Russ.)]
9. Хакимова Р.Ф., Цибулькина В.Н., Шаммасов Р.З., Васильева А.А., Осипова И.В. Варианты клинического течения атаксии-телеангиэктазии у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2008; 1(12): 15–19. [Khakimova R.F., Tsybulkina V.N., Shammassov R.Z., Vasilieva A.A., Osipova I.V. Variants of clinical course of ataxia-telangiectasia in children. *Allergologiya i Immunologiya v Pediatrii* 2008; 1(12): 15–19. (in Russ.)]
10. Хакимова Р.Ф., Камашева Г.Р. Клинико-иммунологические особенности атаксии-телеангиэктазии при динамическом наблюдении. *Практическая Медицина* 2013; 1–2 (69): 124–126. [Khakimova R.F., Kamashева G.R. Clinical and immunological features of ataxia-telangiectasia at case follow up. *Prakticheskaya Meditsina* 2013; 1–2(69): 124–126. (in Russ.)]
11. Schmahmann J.D., Gardner R., MacMore J., Vangel M.G. Development of a brief ataxia rating scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Mov disord* 2009; 24(12): 1820–1828. DOI: 10.1002/mds.22681
12. Nissenkorn A., Borgohain R., Micheli R., Leuzzi V., Hegde A.U., Mridula K.R. et al. Development of global rating instruments for pediatric patients with ataxia telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(1): 140–146. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.09.002
13. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (5–6): 467–476. [Kon-dratenko I.V. Primary immunodeficiency. *Meditsinskaya immunologiya* 2005; 7 (5–6): 467–476. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

## Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

## Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.