

Р.С. Полицук
 О.О. Трояновська
 Н.І. Кицера
 І.П. Цимбалюк
 Ю.Й. Гаврилюк

R. Varon
 H.V. Маркевич
 Л.Л. Скоропад
 О.В. Лига
 О.І. Степанюк

Обласна дитяча спеціалізована
 клінічна лікарня

Інститут спадкової патології
 АМН України, Львів, Україна

Institute of Human Genetics,
 Charite, Humboldt-University,
 Берлін, Німеччина

Ключові слова: *Nijmegen Breakage Syndrome*, діти, гематоонкологічні захворювання.

ВСТУП

Визначення Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) пов'язане з назвою голландського міста Ніймеген, де в університетській клініці у 1981 р. С. Weemans описав захворювання у двох хлопчиків з певними фенотипічними ознаками: мікроцефалія, характерне птахоподібне обличчя та комбінований імунodefіцит [6]. NBS відносять до групи захворювань з хромосомною нестабільністю. Ця хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом [11, 16]. Ген NBS був відкритий R. Varon у 1998 р. [12]. Він знаходиться у довгому плечі 8-ї хромосоми t (8q21) [10]. У хворих з NBS виявляють ідентичну гомозиготну мутацію (657del5), названу слов'янською. У дослідженнях, проведених протягом наступних років, було виявлено поширеність слов'янської мутації у жителів різних країн Європи. Так, частота NBS у Чеській Республіці становить 1:129, у Польщі — 1:137, в Україні — 1:167. Зокрема, у гематологічному відділенні Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні, починаючи з 1998 р. ми спостерігали 4 хворих з NBS. Ця патологія є досить поширеною в Україні і повинна привертати увагу генетиків і гематоонкологів.

Імунodefіцит при NBS характеризується дефектною функцією Т- і В-лімфоцитів. У літературі описані часті випадки ускладнення NBS розвитком новоутворень, в основному лімфатичної системи [5, 14].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 4 дітей з NBS (табл. 1), перебіг хвороби у яких ускладнився розвитком новоутворень лімфатичної системи.

ГЕМАТООНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ З NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME

Резюме. У 4 дітей з синдромом Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) відзначали мікроцефалію, відставання у фізичному розвитку, птахоподібне обличчя, імунodefіцит за клітинним і гуморальним типом. Діагноз верифіковано за результатами молекулярно-генетичного дослідження, яке виявило наявність гомозиготної слов'янської мутації (657del5). У 3 дітей перебіг захворювання ускладнився розвитком негоджкінських лімфом (лімфобластна з ураженням кісткового мозку; дифузна В-великоклітинна; дифузна змішаноклітинна), а в 1 дитини — гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом. У хлопчика з лімфобластною лімфомою, якому призначали інтенсивну цитостатичну терапію згідно з протоколом BFM, досягнуто ремісії (медіана виживаності — 4 роки). Для ранньої діагностики гематоонкологічних ускладнень діти з NBS мають бути під спостереженням не тільки генетиків та імунологів, а й гематоонкологів.

Використовували клініко-лабораторні і молекулярно-генетичні методи дослідження.

Таблиця 1
 Гематоонкологічні захворювання у дітей з NBS

Прізвище	Рік народження	Рік встановлення діагнозу	Діагноз	Наслідок хвороби
М.	1989	1998	Лімфобластна лімфома з ураженням кісткового мозку	Ремісія
С.	1992	2001	Дифузна В-великоклітинна лімфома	Смерть у 2001 р.
П.	1990	2001	Негоджкінська дифузна змішаноклітинна лімфома	Смерть у 2001 р.
Ш.	1992	1998	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Смерть у 1998 р.

Спостереження 1. Хлопчик М. поступив до гематологічного відділення Львівської ОДСКЛ у лютому 1998 р. зі скаргами на фебрильну температуру тіла, збільшення периферичних лімфатичних вузлів. Хлопчик народився від 4-ї доношеної вагітності, з масою тіла 3800 г, довжиною 52 см. Перша вагітність завершилася народженням здорової дівчинки, друга вагітність — народженням дівчинки з мікроцефалією, яка померла у віці 1,5 року від кору.

Хлопчик до 5 років розвивався згідно з віковою нормою. Не хворів. У 5-річному віці був оперований з приводу утворення в правій аксиллярній ділянці, при гістологічному дослідженні якого ознак злоякісного росту не виявлено. З 6-річного віку почав часто хворіти — спостерігалися повторні респіраторні інфекції, отит, пневмонія. У жовтні 1997 р. мати звернула увагу на наявність пухлинного утвору на шиї дитини, лихоманку. Дитину лікував дільничний педіатр. Проте стан хворого не покращився, периферичні лімфатичні вузли значно

збільшилися. До гематолога звернулися вперше у лютому 1998 р.

На час госпіталізації до відділення стан дитини середньої тяжкості. Відстає у рості — 122 см (–2,3 центилі) та в масі тіла — 23 кг (–2,5 центилі). Окружність голови 45 см при нормі 51 см (–5,3 центилі). У дитини гіпертелоризм, антимонголоїдний розріз очей, коротка шия, збільшені всі групи периферичних лімфатичних вузлів до 35 мм, печінка — на 20 мм, селезінка — на 10 мм.

Аналіз крові: ер. — 3,81 Т/л, Нв — 108 г/л, л. — 4,8 Г/л, тр. — 380 Г/л, ШОЕ — 12 мм/год. Лейкоцитарна формула: п. — 2%, с. — 53%, лімф. — 44%, мон. — 1%. Протеїнограма: загальний білок — 83 г/л, альбуміни — 45,8%, глобуліни: α_1 — 3,2%, α_2 — 14%, β — 12,4%, γ — 25,1% (табл. 2). Імуноглобуліни: А — 1,71 г/л, М — 1,40 г/л, G — 11,60 г/л (табл. 3); ЦИК — 74 Од. Серед показників клітинного імунітету (табл. 4) відзначено значне зменшення абсолютної кількості Т-лімфоцитів — CD3+, CD4+, CD8+ та В-лімфоцитів — CD19+.

При УЗД черевної порожнини виявлена велика кількість збільшених до 30 мм мезентеріальних лімфатичних вузлів. Печінка — ехогенність звичайна, структура середньозерниста. Розмір селезінки — 108 x 35 мм. Жовчний міхур, підшлункова залоза — без суттєвих змін. Нирки розташовані типово, звичайних розмірів. Синуси ущільнені, чашково-мискова система без особливостей.

Під час цитологічного дослідження зразка видаленого лімфатичного вузла виявлено мономорфну популяцію лімфоїдних бластів L_1/L_2 . Проведена біопсія лімфатичного вузла. Патогістологічний діагноз — негоджкінська дифузна лімфобластна лімфома. Пунктат кісткового мозку: ербл. — 1, базофільні нормоцити — 10%, поліхроматофільні нормоцити — 6%, оксифільні нормоцити — 7%, промц. — 1%, мц. — 6%, ммц. — 5%, п. — 13%, с. — 16%, е. — 1%, лімфобл. — 16%, лімф. — 13%, мон. — 5%. Цитохімічне дослідження бластних клітин кісткового мозку: пероксидаза — реакція в субстратних клітинах — негативна, PAS-реакція — позитивна, зерниста; кисла фосфатаза — позитивна; неспецифічна естераза — позитивна. За результатами молекулярно-генетичних досліджень, проведених професором R. Varon у Берлінському університеті, встановлено, що хворий є гомозиготним за слов'янською мутацією 657de15.

На підставі клінічних даних (виражений лімфопроліферативний синдром), результатів дослідження біоптату лімфатичного вузла, цитологічних досліджень зразків вузла та кісткового мозку діагностовано лімфобластну лімфому (L_1/L_2) з ураженням кісткового мозку. У хворого також була виявлена симптоматика, характерна для NBS: мікроцефалія, комбінований імунний дефіцит.

Хворому призначили терапію згідно з протоколом ВФМ для лімфобластної лімфони, адаптованим до умов України. Було досягнуто ремісію. В процесі лікування у дитини відзначені часті респіраторні інфекції,

пневмонія, мукозит, гайморит, отит. Підтримувальне хіміотерапевтичне лікування закінчили у лютому 2000 р. Хворий перебуває у стані повної клініко-гематологічної ремісії. В останній рік після закінчення підтримувальної терапії частота респіраторних інфекцій значно знизилася.

Спостереження 2. Хворий С. у серпні 2001 р. госпіталізований до реанімаційного відділення Львівської ОДСКЛ у дуже тяжкому стані. Скарги на виражену загальну слабкість, задишку, кашель, гіпертермію. За даними анамнезу відомо, що у лютому 2001 р. перехворів на грип, перебіг якого ускладнився розвитком пневмонії. Стационарне лікування в пульмонологічному та фтизіатричному відділеннях було малоефективним. У травні 2001 р. хворому проведено санаційну бронхоскопію, діагностовано гнійний лівобічний ендобронхіт. Під час подальших обстежень виявлено гіперплазію внутрішньогрудних та периферичних лімфатичних вузлів, комбінований імунний дефіцит. Запропоновано проведення біопсії лімфатичного вузла та кістковомозкової пункції, від яких батьки відмовилися і продовжували лікування дитини у спеціалістів нетрадиційної медицини. Хвороба прогресувала, і у тяжкому стані хворого госпіталізовано до лікарні. Хлопчик народився від першої доношеної вагітності з масою тіла 2400 г. Відзначено часті респіраторні інфекції, стоматит, відставав у психомоторному розвитку. На момент госпіталізації до реанімаційного відділення стан дитини дуже тяжкий, різко зниженого харчування. Ріст — 117 см, маса тіла — 18 кг, окружність голови — 45 см.

Шкіра землісто-сірого відтінку, суха, наявні множинні пароніхії, гінгівіт, афтозний стоматит. Конгломерати щільноеластичних, неболючих периферичних лімфатичних вузлів (шийно-підщелепних, пахових, пахвинних) діаметром до 30 мм, міжреберні лімфатичні вузли — до 10 мм. Грудна клітка — бочкоподібної конфігурації, в диханні беруть участь допоміжні м'язи. Частота дихання — 48 за 1 хв. Дихання жорстке, провідні хрипи. Тони серця приглушені, тахікардія до 133 за 1 хв, систолічний шум функціонального характеру над верхівкою та у V точці. При пальпації живіт м'який, край печінки визначається нижче реберної дуги на 20 мм, селезінки — на 50 мм.

Аналіз крові: ер. — 3,94 Т/л, Нв — 109 г/л, л. — 2 Г/л, тр. — 220 Г/л, ШОЕ — 38 мм/год. Лейкоцитарна формула: мц. — 2%, ммц. — 6%, е. — 1%, п. — 16%, с. — 25%, лімф. — 35%, мон. — 15%. Мієлограма: бл. — 13%, промц. — 5%, мц. — 21,5%, ммц. — 4,5%, п. — 3,2%, с. — 2%, е. — 0,3%, б. — 0,3%, лімф. — 22,7%, мон. — 3%, ербл. — 0,5%, нбл. — 24,5%, наявні ознаки вираженого дисмієлопоезу, дистромбоцитопоезу. Результати дослідження імунного статусу наведені в табл. 3, 4. Рентгенографія органів грудної порожнини: лівосторонній пневмоторакс, знижена пневматизація верхньої частки правої легені за рахунок гіповентиляції, зліва пристінково і над верхівкою — смужка повітря; легенева тканина ущільнена з поси-

леним інтерстиціальним малюнком, конгломерати збільшених паратрахеальних та бронхопупмональних лімфатичних вузлів з ознаками погіршення бронхіальної прохідності, тінь серця на фоні описаних змін не візуалізується. ЕхоКГ: гідроперикард, помірна легенева гіпертензія. З діагностичною метою виконано біопсію правого пахового лімфатичного вузла. Висновок гістологічного дослідження: дифузна В-великоклітинна лімфома (за REAL-класифікацією). Імунофенотипування видаленого лімфатичного вузла: CD10+ (позитивні клітини) — 46%, HLA-DR — 71%, CD34 — 46%, CD19 — 20%, CD22 — 93%, CD24 — 63%, κ (легкі ланцюги імуноглобулінів) — 29%, λ — 99%.

УЗД: печінка збільшена за рахунок двох часток, права — на 25 мм, ліва — на 25 мм виступають з-під реберної дуги, строма ущільнена, структура однорідна, підшлункова залоза гіперехогенна; селезінка значно збільшена, нижній край на рівні пупка, перипортальна аденопатія до 30 мм у діаметрі, в ілеоцекальній ділянці — два лімфатичні вузли діаметром 22 мм та 42 мм, нирки звичайних розмірів, паренхіма незначно потовщена, чашково-мискова система без дилатації.

Хворому призначено антибактеріальну терапію, введення сандоглобуліну, дезінтоксикаційну коригувальну інфузійну, цитостатичну терапію (преднізолон, циклофосфан) згідно з програмою В-НХЛ-ГЛЛУ-2000. Відзначено зменшення периферичних лімфатичних вузлів. Проте на фоні виснаження вітальних функцій через тиждень перебування у відділенні реанімації хворий помер. Аутопсію і патологоанатомічне дослідження не проводили через категоричну відмову батьків.

Спостереження 3. Дівчинка П. госпіталізована до Львівської ОДСКЛ у жовтні 2001 р. Дитина народилася від першої доношеної вагітності з масою тіла 2300 г. У дитинстві перенесла кашлюк, часто хворіла на респіраторні інфекції. З анамнезу відомо, що дитина хворіла протягом місяця, відколи з'явилися сухий кашель і загальна слабкість. Призначена антибактеріальна терапія була неефективною, симптоми хвороби прогресували.

Тяжкість стану під час госпіталізації була зумовлена проявами дихальної недостатності: виражена задишка, шумне дихання з частотою 40 за 1 хв. Дитина відставала у фізичному розвитку (до 3 центилів): ріст — 118 см, маса тіла — 16,5 кг, мікроцефалія (окружність голови — 46 см). Виявлено пакет надключичних лімфатичних вузлів справа. Дихання жорстке, у нижніх відділах — ослаблене, відзначаються поодинокі сухі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень 140 за 1 хв. При пальпації живіт м'який, край печінки на 20 мм, селезінки — на 10 мм виступає з-під реберної дуги. Під час рентгенологічного дослідження виявлено гіперплазію лімфатичних вузлів середостіння. УЗД черевної порожнини: гепатолієнальний синдром та дистопія правої нирки. Аналіз крові: ер. — 4,62 • Т/л,

Нв — 125 г/л, л. — 6,9 Т/л, тр. — 406 Г/л, ШОЕ — 8 мм/год. Лейкоцитарна формула: е. — 1%, п. — 1%, с. — 69%, лімф. — 19%, мон. — 10%. Імуноглобуліни: А — 0,18 г/л, М — 0,88 г/л, G — 3,93 г/л. З метою верифікації діагнозу під загальним наркозом проведено біопсію правого шийного лімфатичного вузла. Висновок гістологічного дослідження: негоджкінська дифузна змішаноклітинна лімфома. Після анестезії самостійне дихання не відновилося. Стан залишався екстремально тяжким, хвора перебувала на штучній вентиляції легень. Через 15 год після госпіталізації дитина померла. Патологоанатомічний діагноз: негоджкінська дифузна змішаноклітинна лімфома переднього середостіння та шиї з початком генералізації процесу у вигляді пухлинних інфільтратів під плеврою, у печінці та селезінці. Компресія стравоходу і трахеї. Фокальна емфізема легень. Гнійний трахеобронхіт з ознаками бронхоспазму, двобічна дрібновогнищева гнійна пневмонія. набряк-набухання головного мозку. Мікроцефалія. Ектопія та гіпоплазія правої нирки.

Спостереження 4. Цей випадок NBS був описаний нами у 2000 р. [13]. У хворого III. визначено типовий симптомокомплекс NBS. Родовід хворого обтяжений. У матері до народження пробанда було три мертвородження, якими завершилися дві вагітності у термін 30 тиж гестації. Впродовж багатьох поколінь родини батька та матері хворого мешкали в одній місцевості (в одному селі). У дитини в анамнезі часті інфекційні бронхолегеневі захворювання. На час госпіталізації до гематологічного відділення відзначено значне відставання у рості та масі тіла (показники фізичного розвитку нижче 3 центилів), мікроцефалія (окружність голови — 45 см, у нормі — 52 см). Відзначені висока фебрильна температура тіла (лихоманка), виражений лімфопроліферативний та гепатолієнальний синдроми, зниження рівня імуноглобулінів усіх класів та показників клітинного імунітету. На підставі цитологічного дослідження кісткового мозку крижової кістки і шийного лімфатичного вузла, де виявлено гістіоцити з ознаками еритрофагії, у хворого одночасно з NBS діагностовано гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Хіміотерапевтичне лікування (преднізолон, вінбластин, етопозид) виявилось ефективним, регресували збільшені лімфатичні вузли, зменшилися розміри печінки та селезінки. Незважаючи на застосування у лікувальному комплексі антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, антимікотиків, а також проведення гемотрансфузій, перебіг захворювання впродовж усього часу спостереження ускладнювався інфекціями тяжкого ступеня — пневмонією, обструктивним бронхітом, лімфаденітом, ентероколітом, порушенням водно-електролітного обміну. Наростала дистрофізація хворого, поглиблювався гіпоімунний стан, що спричинило летальне завершення хвороби.

Слід зазначити, що цитотоксична та імуносупресивна терапія на фоні вже існуючого імунодефі-

циту різко підвищує ризик розвитку як банальних, так і опортуністичних інфекцій, що вимагає інтенсивної антибактеріальної терапії.

Проводили диференціальну діагностику первинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу як первинного захворювання і вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, який ускладнив тяжкі інфекційні процеси на фоні імунodefіциту. Незважаючи на складність диференціальної діагностики, різко виражена проліферація периферичних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія та результати гістологічного дослідження лімфатичного вузла дали нам підстави визначити гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз як первинний процес. Підтвердженням цього є той факт, що призначена поліхіміотерапія була ефективною, лімфопроліферативний синдром регресував, стан дитини залишався стабільним впродовж деякого часу. Дані інших авторів [1, 2] також свідчать про складність диференціальної діагностики первинного і вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, незважаючи на відсутність принципових відмінностей клінічних проявів, морфологічної та імунологічної характеристик. У дослідженнях останніх десятиріч [2] з'ясовані механізми розвитку гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, що свідчать про складності його лікування.

Показники протеїнограми у дітей з NBS

Показник	Хворі			
	М.	С.	П.	Ш.
Заг. білок, г/л	83,0	71,5	74,2	46,5
Альбумін, %	45,8	60,7	48,0	58
α_1 -глобулін, %	3,2	7,1	—	8
α_2 -глобулін, %	14	14,0	—	16
β -глобулін, %	12,4	15,3	—	15
γ -глобулін, %	25,1	2,9	—	3

Таблиця 2

Показники вмісту імуноглобулінів у дітей з NBS

Показник	Хворі				
	Норма (г/л)	М.	С.	П.	Ш.
IgA	0,69–3,82	1,71	0,1	0,18	0,91
IgM	0,63–2,77	1,40	1,05	0,88	0,6
IgG	0,723–16,82	11,60	1,7	3,93	2,9

Таблиця 3

Результати імунологічних досліджень у хворих з NBS

Імунофенотипові популяції лімфоцитів	Норма	Хворі			
		М.	С.	Ш.	
CD3	%	38–53	60	53	51
	Г/л	2,9–5,1	0,688	0,47	0,382
CD4	%	30–40	23	16	29
	Г/л	1,0–1,8	0,263	0,14	0,217
CD8	%	25–32	35	36	20
	Г/л	0,8–1,5	0,401	0,324	0,150
CD19	%	21–29	3	21	3
	Г/л	0,8–1,5	0,034	0,189	0,022
CD16/56	%	8–15	24	16	1
	Г/л	0,2–0,6	0,25	0,14	0,007

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

NBS, як і інші хвороби хромосомної нестабільності, до яких відносять атаксію-телеангіектазію, синдром Блума, анемію Фанконі, пігментну ксеродермію, характеризується підвищеним ризиком розвитку у молодому віці онкологічної патології [4]. Проте частота

новоутворень у хворих з NBS особливо висока. Так, Chrzanowska та співавтори [8] відзначають, що частота онкологічних захворювань при NBS більше ніж удвічі вища у порівнянні з атаксією-телеангіектазією. Seemanova наводить результати спостереження 8 пацієнтів з NBS, 4 з яких померли у віці 9–19 років від онкологічних захворювань [15]. Згідно з даними Chrzanowska [9], з 11 дітей з NBS тільки в 1 дівчинки перебіг хвороби ускладнився розвитком В-лімфоми.

Міжнародна NBS-студія, у реєстрі якої нараховується 55 пацієнтів з NBS, повідомляє, що у 40% із них онкологічні захворювання були діагностовані у віці до 21 року [7]. У хворих з NBS розвиваються переважно злоякісні пухлини лімфатичної системи, серед яких основне місце належить негоджкінським лімфомам [17]. Більшість NBS-асоційованих лімфом мають В-лінійне походження, проте в окремих хворих також діагностують Т-лімфобластні лімфоми, незважаючи на те, що клінічні ознаки захворювання [14] досить різноманітні і найчастіше ураження зазнають шийні лімфатичні вузли, приносіві пазухи, носова частина глотки [17]. У доступній нам літературі ми знайшли лише одне повідомлення про розвиток гострої мієлоїдної лейкемії у дитини з NBS [3].

З розширенням арсеналу медикаментів та підвищенням ефективності лікування дітей з NBS з інфекційними ускладненнями злоякісні пухлини стають найчастішою причиною смерті. Отже, у дітей з імунodefіцитним станом набув актуальності пошук оптимальної терапії новоутворень. У цьому аспекті цікавим є повідомлення Seidmann і співавторів [17], які наводять результати застосування поліхіміотерапії з приводу негоджкінської лімфоми у BFM-студії у 9 хворих з імунodefіцитом (5 — з атаксією-телеангіектазією та 4 — з NBS). Серед них 5 (55%) знаходились у першій повній ремісії з медіаною виживаності 5 років. Автори акцентують увагу на індивідуальному підході до визначення інтенсивності терапії з урахуванням факторів ризику у кожного хворого з можливою корекцією арсеналу та дозування хіміотерапевтичних препаратів.

ВИСНОВКИ

Наведені спостереження є цікавими з точки зору діагностики NBS та розвитку можливих ускладнень новоутворень лімфатичної системи.

Для оцінки імунного стану у хворих з мікроцефалією та частими інфекційними ускладненнями необхідно проводити імунологічні дослідження. За умов виявлення гіпоімунного стану діагноз NBS необхідно підтвердити результатами молекулярно-генетичного дослідження. Для раннього виявлення можливих гематоонкологічних ускладнень діти з NBS мають перебувати під спостереженням не тільки імунологів та генетиків, а й гематоонкологів. Слід зазначити, що дітям з NBS, який супроводжується розвитком негоджкінської лімфоми, слід призначати хіміотерапевтичне лікування одночасно з інтенсивною антибактеріальною терапією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Масчан АА, Богачева НЮ, Куликова ОВ и др. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз при синдроме Чедиака–Хигаси. Гематол трансфузиол 1997; **42** (2): 44–7.
2. Лукина ЕА. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (обзор литературы). Гематол трансфузиол 2001; **46** (3): 47–50.
3. Резник ИБ, Тогоев ОО, Кондратенко ИВ и др. Молекулярные и иммунные дефекты при синдроме хромосомных поломок Ниймеген. Гематол трансфузиол 1999; (6): 48.
4. Козлова СИ, Семанова Е, Демикова НС, Блишников ОЕ. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Л.: Медицина, 1987. 122.
5. Стинич ОА, Серденко ББ, Кохан ЮМ. Синдром мікроцефалії, нормального інтелекту, незвичайного обличчя, імунного дефіциту та ризику малігнізації лімфоретикулярної тканини. Педіатрія, акушерство, гінекологія 2001; **4**: 59–60.
6. Weemaens C, Hustinx T, Scheres J, et al. A new chromosome instability disorder: the Nijmegen Breakage Syndrome. Acta Paediatr Scand 1981; **70**: 557–64.
7. Nijmegen Breakage Syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Arch Dis Child 2000; **82** (5): 600–6.
8. Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Bernatowska E. Zespół Nijmegen—Diagnostyka kliniczna, cytogenetyczna i molekularna. Pediatr Polak 1999; **6**: 254.
9. Chrzanowska K, Kleijer W, Lrajewska-Walasek M, et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency and chromosomal instability: the Nijmegen Breakage Syndrome. Am J Med Gen 1995; **57** (3): 462–71.
10. Cerosaletti KM, Lange E, Stringham HM, et al. Fine localization of the Nijmegen Breakage Syndrome gene to 8q21: evidence for a common founder haplotype. Am J Hum Gen 1998; **63** (1): 125–34.
11. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorders, 11 ed. Baltimore London: The Johns Hopkins University Press, 1994: 3009 p.
12. Varon R, Vissinga C, Platzer M, et al. Nibrin, a novel DNA double — strand break repair protein, is mutated in Nijmegen Breakage Syndrome. Cell 1998; **93**: 467–76.
13. Поліщук РС, Гнатейко О, Гаврилюк ЮЙ та ін. Nijmegen Breakage Syndrome, ускладнений гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом у хлопчика 6 років. Педіатр акуш гінекол 2000; **4**: 59–62.
14. Paulli M, Viglio A, Boveri E, et al. Nijmegen Breakage Syndrome — associated T-cell-rich B-cell lymphoma: case report. Pediatr Develop Pathol 2000; **3** (3): 264–70.
15. Seemanova E. An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelli-

gence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability. Mutat Res 1990; **238** (3): 321–4.

16. Teebi AS, Al-Awadi SA, White AG. Autosomal recessive nonsyndromal microcephaly with normal intelligence. Am J Med Gen 1987; **26** (2): 355–9.

17. Seidemman K, Tiemann M, Henze G, et al. Therapy for non-hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. Med Pediatr Oncol 1999; **33** (6): 536–44.

HEMATOONCOLOGIC DISEASES IN CHILDREN WITH NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME

R.S. Polischuk, O.O. Troyanovska, N.I. Kitsera,
I.P. Tsymbaliuk, Yu.J. Gavryliuk, R. Varon,
N.V. Markevich, L.L. Skoropad, O.V. Lyga,
O.I. Stepaniuk

Summary. Four children with NBS are reported. Each of them showed: microcephalia, delayed physical development, bird face, cellular and humoral immunodeficiencies. The diagnosis was verified by molecular/genetic study which showed homozygous Slavonic mutation (657del5). The status of 3 patients was complicated by non-Hodgkin lymphomas (lymphoblastic lymphoma with affection of the bone marrow; diffuse B large cell lymphoma; diffuse mixed cell lymphoma), and in one case by hemophagocytic lymphohystocytosis. The boy with lymphoblastic lymphoma who was subjected to intensive cytostatic therapy (BFM protocol) is currently in a relapse (survival median — 4 years). For early diagnosis of hematooncologic complications, children with NBS must be observed not only by geneticists and immunologists but also by hematooncologists.

Key Words: Nijmegen Breakage Syndrome, children, hematooncologic diseases

Адреса для листування:

Поліщук Р.С.
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня,
відділення дитячої гематології