

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 06.05.2019

Принята к печати 10.06.2019

Синдром Клерикучио (пойкилодерма с нейтропенией)

Е.А. Деордиева, О.А. Швеца, Е.С. Серова, А.В. Павлова, Е.В. Райкина, С.А. Плясунова,
А.И. Манджиева, А.В. Пшонкин, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Деордиева Екатерина Анатольевна,
канд. мед. наук, врач аллерголог-
иммунолог консультативного отделения.
НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: deor2005@yandex.ru

Синдром Клерикучио – редкое генетическое заболевание, относящееся к группе врожденных нейтропений, – впервые описано *C. Clericuzio* и *соавт.* в 1991 году у 14 пациентов из племени Навахо. Это заболевание характеризуется пойкилодермой и нейтропенией с рецидивирующими инфекциями и высоким риском развития миелодиспластического синдрома. Подходы к терапии не оптимизированы ввиду редкости данной патологии. В статье приведен обзор имеющихся на сегодняшний день данных об этом заболевании, обсуждается случай синдрома Клерикучио у мальчика 5 лет, с раннего возраста наблюдающегося в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Родители ребенка дали информированное согласие на использование персональных данных и фото ребенка в научных публикациях и исследованиях.

Ключевые слова: синдром Клерикучио, пойкилодермия, врожденная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, миелодиспластический синдром

Деордиева Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-96-103

© 2019 by NMRC PHOI

Received 06.05.2019

Accepted 10.06.2019

Clericusio syndrome (poikiloderm with neutropenia)

E.A. Deordieva, O.A. Shvets, E.S. Serova, A.V. Pavlova, E.V. Raykina, S.A. Plyasunova, A.I. Mandzhieva,
A.V. Pshonkin, A.Yu. Shcherbina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Catherine A. Deordieva, MD, PhD,
immunology department Dmitriy
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology Ministry of
Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: deor2005@yandex.ru

Clericusio syndrome is a rare genetic disease belonging to the group of congenital neutropenias, first described by *S. Clericuzio* et al. in 1991, in 14 patients from the Navajo tribe. It is characterized by poikiloderma and neutropenia, with recurrent infections and a high risk of developing myelodysplastic syndrome. Approaches to therapy are not optimized due to the rarity of this pathology. The article provides an overview of the data on the disease available to date, and discusses the case of Clericusio syndrome in a 5-year-old boy, from an early age observed in Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Parents gave their permission for using personal data for clinical research and publications.

Key words: Clericusio syndrome, poikiloderma, congenital neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, myelodysplastic syndrome

Deordieva E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (3): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-96-103

Синдром Клерикучио, или пойкилодермия с нейтропенией (ПН), – редкое, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящееся к группе врожденных нейтропений, характеризующееся пойкилодермией, тяжелой нейтропенией, рецидивирующими синопульмональными инфекциями, пахионихией, ладонно-подошвенным гиперкератозом, черепно-лицевым дисморфизмом [1, 2]. Пойкилодермия представляет собой изменения кожи, включая сетчатую гиперпигментацию, атрофию, телеангиэктазии, мелкие участки депигментации, шелушение и нередко милиарные лихеноидные папулы.

В статье представлены обзор литературы и описание клинического случая этого редкого заболевания.

Впервые ПН описали *C. Clericuzio* и *соавт.* в 1991 году у 14 пациентов из племени индейцев Навахо [1], коренных американцев юго-запада Атабаска, поэтому эту патологию называли «пойкилодерма Навахо» [2]. Позднее данный синдром был описан у пациентов, не являющихся потомками Навахо, в связи с чем *L.L. Wang* и *соавт.* [3] предложили переименовать его, назвав «пойкилодермия с нейтропенией». В 2005 году *Van Hove* и *соавт.* описали турецкую семью с ПН и предложили новое название для данной патологии – «пойкилодерма с нейтропенией типа Клерикучио» [4]. Во всех семьях заболевание соответствовало аутосомно-рецессивному типу наследования.

В 2010 году в Италии впервые была описана мутация в гене *USB1 (C16orf57)*, приводящая к развитию синдрома Клерикучио [5]. В том же году эту

мутацию выявили еще в двух семьях – марокканской [6] и европейской [7]. На сегодняшний день описаны 23 мутации у 77 пациентов с ПН, которые ведут к образованию усеченного, нефункционального белка USB1; регулярно появляются описания новых мутаций [5, 8–21]. Идентифицированы несколько типов мутаций, перечисленных здесь в порядке убывания распространенности: нонсенс-мутации (с.232C>T; с.243G>A; с.258T>A; с.267T>A; с.415C>T; с.541C>T; с.673C>T), делеции (с.176_177delG; с.179delC; с.489_492del4; с.496delA; с.531delA; с.683_893 + 1del12), изменения сайтов сплайсинга, включая замены в канонических соединениях сплайсинга или в консенсусных последовательностях сплайс-сайтов (с.265 + 2T >G; с.266-1G>A; с.450-2A>G; с.502A>G; с.504-2A>C; с.693 + 1G>T) [22]. Большая часть пациентов имеет мутации в гомозиготном состоянии (89%), и лишь некоторые (11%) являются компаунд-гетерозиготами [5]. Данные изменения наглядно представлены в исследовании E.A. Colombo в 2014 году (рисунки 1) [22].

Рисунок 1

Распределение известных мутаций гена USB1, приводящих к ПН (2014)



USB1	символ	мутация	белок
экзон1	★	c.176_177delGG	p.(Gly59Alafs*2)
	★	c.179delC	p.Pro60Leufs*55
	●	c.232C>T	p.Arg78*
	●	c.243G>A	p.(Trp81*)
	●	c.258T>A	p.(Tyr86*)
интрон2	▲	c.265+2T>G	p.Tyr89Trpfs*3
	▲	c.266-1G>A	?
экзон3	●	c.267T>A	p.(Tyr89*)
	●	c.415C>T	p.(Gln139*)
интрон3	▲	c.450-2A>G	?
экзон4	★	c.489_492del4	p.(Asn163Lysfs*101)
	★	c.499delA (c.496delA)	p.(Thr167Profs*98)
	▲	c.502A>G	p.Phe151_Arg168del
интрон4	▲	c.504-2A>C	p.Thr169Ilefs*61
экзон5	★	c.531delA	p.His179Metfs*86
	●	c.541C>T	p.(Gln181*)
экзон6	●	c.673C>T	p.(Gln225*)
	▲	c.683_693+1del12	p.D204_Q231del
интрон6	▲	c.693+1G>T	p.D204_Q231del

Примечание: в таблице представлены конкретные мутации и их влияние на белок (нонсенс-мутации отмечены красным шестиугольником; делеции – желтой звездой; сплайсинговые мутации – синим треугольником) [22, с модификацией].

Ген *USB1(C16orf57)* локализован на 16q21 хромосоме, содержит 7 экзонов и кодирует белок из 265 аминокислот, называемый USB1 или hMPN1. Помимо канонического транскрипта экспрессируются еще несколько изоформ, в том числе альтернативный транскрипт USB1-004 (ENST00000423271), который содержит первые три экзона и альтернативный терминальный четвертый экзон и кодирует белок из 186 аминокислот, который экспрессируется в кератиноцитах, меланоцитах и фибробластах [5, 7, 8, 11].

Белок USB1 представляет собой 3'-5'РНК-экзону-клеазу из семейства 2H-фосфодиэстеразы, присутствующей уже в бактериях, археях и эукариотах [5]. Функция белка USB1 до конца не изучена. Известно, что РНК-экзону-клеазы участвуют в посттранскрипционном удалении последних нуклеотидов в молекуле малой ядрышковой РНК (мяРНК) пре-U6, приводя к образованию зрелой мяРНК U6 с содержанием 2'-, 3'-циклического фосфата и ее стабилизации [23–25]. В свою очередь мяРНК играет ключевую роль в сплайсинге РНК [23, 24]. Следовательно, мутация в гене *USB1* приводит к неправильной обработке 3'-конца U6, ускоренному распаду U6 и дефекту сплайсинга пре-мРНК. Это было доказано в исследовании на дрожжах: истощение USB1 приводило к генерализованным дефектам сплайсинга пре-мРНК и более коротким теломерам. При исследовании клеточных линий от пациентов с ПН было подтверждено, что U6 – это субстрат USB1, однако при этом не обнаружено каких-либо явных дефектов в каноническом сплайсинге пре-мРНК, что позволяет предположить, что влияние неправильной обработки U6 варьирует среди разных организмов или, возможно, типов клеток [23–25].

Специфическая связь между мутациями гена *USB1* и признаками и симптомами ПН у человека также до конца неизвестна. Тем не менее наличие тканеспецифических изоформ фермента, возможно, поможет объяснить, почему это расстройство в основном влияет на кожу и иммунную систему. Как сказано выше, различные изоформы фермента USB1 продуцируются в разных тканях, где они, вероятно, играют различные роли. В гематопозитических клетках фермент USB1 важен в первую очередь для созревания нейтрофилов. В коже фермент USB1 находится в пигмент-продуцирующих меланоцитах, а также в кератиноцитах и фибробластах [8, 24]. Так, например, ключевая роль USB1 в нормальном кроветворении была предложена при моделировании пойкилодермии с нейтропенией у рыбок данио, так как эмбрионы с потерей функции USB1 демонстрировали нарушенную фиксацию и дифференцировку предшественников нейтрофилов [26]. Действительно, морфолино-опосредованное воздействие на USB1 у личинок рыбок данио вызывает aberrантный

сплайсинг пре-мРНК, кодирующих полипептиды, необходимые для дифференцировки и развития нейтрофилов. Инъекция сплайсированной мРНК устраняла дефекты развития нейтрофилов, указывая на то, что дефекты сплайсинга небольшого подмножества транскриптов ответственны за тканеспецифичные аномалии [26]. Кроме нейтропении, у некоторых исследуемых рыбок отмечали транзиторную тромбоцитопению и вариабельную анемию, это позволяет предположить, что у людей при ПН возможно более глобальное вовлечение костного мозга [8, 24]. Кроме того, исследования на рыбках данио показали, что дисфункция аппарата сплайсинга и нарушение тканеспецифического альтернативного сплайсинга влияют на экспрессию генов в определенных органах во время раннего эмбриогенеза [26]. Вероятно, это объясняет такие клинические признаки, как пойкилодерма и скелетные дефекты, включая остеопению и замедленное созревание скелета. У пациентов с ПН наблюдались также явные и массивные дефекты костей, образованных глоточными дугами, серьезное разрушение нескольких ветвистых дуг и связанных с ними хрящей, что проявляется в виде черепно-лицевых дефектов [26].

Клинические проявления синдрома Клерikuзио разнообразны; одна из его особенностей – лицевой дисморфизм. При рождении черты лица ребенка кажутся нормальными, однако со временем обычно развиваются черепно-лицевые особенности: выступающий лоб, седловидный нос, гипоплазия средней части лица, умеренный прогнатизм, низко посаженные уши, гипертелоризм [8, 14, 20, 27]. Изменения со стороны кожи сразу после рождения также не выражены, но в среднем в возрасте – от 6 до 12 мес. – у ребенка появляется воспалительная экзематозная сыпь, манифестируя на конечностях с прогрессированием на туловище, лице, а иногда и на ушных раковинах. Впоследствии, ближе к 2 годам, воспалительная сыпь исчезает, появляется сухость кожи, и пойкилодерма приобретает вид областей гипер- и гипопигментации, атрофии и телеангиэктазии (может быть субклинической и проявляться только при биопсии кожи) [8, 20, 27]. Пойкилодерма сохраняется на протяжении всей жизни, может наблюдаться повышенная фоточувствительность [20]. Для данного синдрома характерен ладонно-подошвенный гиперкератоз [20, 28], пахионихии – утолщенные, гиперкератотические ногти [20, 28]. У части пациентов отмечают кальциноз кожи – небольшие узелки, которые могут быть локализованы на локтях, коленях и ушных раковинах или более диффузно [20, 28, 29]. Описана эпифора (слезотечение) из-за обструкции слезного протока узелками кальциноза; возможно также образование узелков на голосовых связках с гиперкератинизацией [14]. Брови и ресницы могут

быть редкими, волосы – сухими и тонкими [20]. Для большинства пациентов характерны течение хронического гингивита и кариес, приводящий к ранней потере зубов [20].

Почти 90% пациентов с ПН имеют рецидивирующие легочные инфекции, сопровождающиеся развитием бронхоэктазов, абсцессов и гранулем легкого. Хронический рецидивирующий средний отит и синусит часто встречаются в раннем возрасте, описаны случаи снижения слуха у таких пациентов [20]. У детей старше 5–10 лет частота острых синопульмональных инфекций сокращается, но у большинства пациентов по-прежнему наблюдаются бронхоэктазии, хронический непродуктивный кашель и частые заболевания дыхательных путей [15–17, 20].

Среди гематологических изменений следует выделить нейтропению, которую, как правило, выявляют в раннем детстве. Снижение нейтрофилов варьирует от агранулоцитоза до умеренно выраженного [13, 15, 16, 18, 20, 22, 26]. Описана преходящая тромбоцитопения и вариабельная анемия (около 50% случаев), что, как было отмечено, предполагает глобальное вовлечение костного мозга (КМ) при ПН [4, 10, 11, 13]. При исследовании КМ наблюдается гипоцеллюлярность; возможно сужение нейтрофильного ростка с преобладанием ранних миелоидных предшественников [4, 8]. У пациентов с ПН повышен риск развития миелодиспластического синдрома и злокачественных образований кожи (карциномы) [15, 22, 26]. При исследовании клеточного и гуморального звеньев иммунитета выраженных отклонений не отмечено [13, 15, 16, 18, 20, 22, 26]. Практически все пациенты имеют повышенную сывороточную лактатдегидрогеназу (ЛДГ) – этиология этого феномена неизвестна. У некоторых пациентов имеется небольшое повышение аланиламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ферритина и креатинфосфокиназы (КФ) [13, 15, 16, 18, 20, 22, 26]. Гипогонадотропный гипогонадизм, вызывающий задержку полового созревания, – распространенное явление у пациентов с ПН [20]. К другим проявлениям относится задержка роста, резистентная к гормонам роста [14].

Во многих случаях диагноз ПН устанавливают на основании совокупности клинических и лабораторных данных, однако однозначное подтверждение диагноза ПН основано на молекулярно-генетическом тестировании, демонстрирующем биаллельные патогенные варианты гена *USB1* [8, 25, 28].

Стандартные терапевтические алгоритмы лечения пациентов с синдромом Клерikuзио отсутствуют, лечение индивидуально, направлено на коррекцию конкретных симптомов и может потребовать скоординированных усилий группы специалистов. Использование гранулоцитарно-колониестимулирующего

фактора (Г-КСФ) у пациентов с врожденной нейтропенией, в частности с ПН, увеличивает абсолютное количество нейтрофилов (АКН) [30], однако на сегодняшний день нет доказательств его клинического эффекта (например, снижение частоты инфекций) [3, 4, 8, 31]. Учитывая данный факт, использование Г-КСФ целесообразно только у пациентов с тяжелыми инфекционными эпизодами на фоне агранулоцитоза [3, 4, 8].

Основной проблемой для врача является дифференциальная диагностика: клинические проявления у пациентов с ПН, синдромом Ротмунда–Томсона (РТС) и врожденным дискератозом (ДК) схожи – это пойкилодермия, аномалия ногтей, ладонно-подошвенный гиперкератоз, дефицит роста, повышенный риск развития малигнизаций [2, 3, 10, 16, 18, 32]. Однако при ПН, в отличие от РТС, пациенты имеют значительную нейтропению, приводящую к рецидивам синопульмональных инфекций. Синдром Ротмунда–Томсона вызывает мутация в гене *RECQL4*, который, как полагают, взаимосвязан с *USB1* через белки SMAD4, что объясняет частичное клиническое совпадение ПН и РТС. В литературе встречаются описания случаев постановки диагноза ПН только после выявления дефектов гена *USB1* у пациентов с клинической картиной ДК и РТС [5, 10, 18].

Приводим описание клинического случая: мальчик, 5 лет, наблюдается в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева с 2014 года по настоящее время. Родители дали согласие на использование персональных данных в клинических исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Из анамнеза пациента, мальчика, 2013 г.р., известно, что это первый ребенок от неблизкородственного брака (сестра, 3 года, здорова). У мальчика с рождения диагностировали двустороннюю тугоухость; в 4 мес. отмечены эритематозные высыпания; с 10 мес. отчетливо проявились изменения кожи по типу пойкилодермии, а также деформация ногтевых пластин. После 2 лет присоединился распространенный рецидивирующий контагиозный моллюск. Среди других инфекционных заболеваний можно отметить у пациента рецидивирующие панариции, бронхиты, пневмонии, афтозные стоматиты, реактивный артрит, катаральные и гнойные отиты. С раннего возраста периодически наблюдался также лимфопролиферативный синдром (ЛПС) в виде лимфоаденопатии с тенденцией к нарастанию, потребовавшей в итоге проведения диагностической биопсии. Гистологически обнаружены признаки реактивной фолликулярной и паракортикальной гиперплазии. С 2019 года присоединилась умеренная гепатоспленомегалия. Среди сопутствующих патологий у ребенка имеются:

аутоиммунный тиреоидит и субклинический гипотиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, нефрокальциноз двусторонний, ангиопатия сетчатки, врожденный порок сердца ВПС (ДМЖП, ООП).

При осмотре наблюдаются множественные стигмы дизэмбриогенеза: эпикант, антимонголоидный разрез глаз, выпуклый лоб, диспластичные низко расположенные ушные раковины, уплощенная переносица, вздернутые ноздри, высокое небо, удлинённый фильтр, треугольный рот, микрогнатия, гипоплазия средней части лица, «двузубец» на стопах (рисунок 2). Среди других особенностей фенотипа ребенка: О-образная деформация голеней, низко расположенное пупочное кольцо, гиперэластичность кожных покровов, переразгибание в суставах. Изменения кожи у ребенка представлены пойкилодермией, подошвенным кератозом, кальцинозом кожи, наблюдается также деформация ногтевых пластин (рисунок 3).

Основные лабораторные показатели за время наблюдения пациента в условиях НМИЦ ДГОИ пред-

Рисунок 2

Фенотипические особенности лицевого скелета у ребенка с синдромом Клерикюзио (фотографии ребенка предоставлены с согласия родителей)



Рисунок 3

Изменение кожи и придатков у пациента с ПН: **А, Б** – пойкилодермия; **В** – подошвенный кератоз; **Г** – кальциноз кожи; **Д** – пахионихия (деформация ногтевых пластин). Фотографии ребенка предоставлены с согласия родителей



Таблица 1

Лабораторная характеристика пациента с синдромом Клеркузио, 2014–2019 гг.

Показатель	04.04.2014	09.06.2015	12.07.2016	31.10.2018	20.05.2019 терапия Г-КСФ	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,75	3,28	3,92	7,7	12,49	6,05–9,85
АКН, $\times 10^9/\text{л}$	0,07	0,65	0,47	0,27	5,45	2,0–7,0 \times
АКМ, $\times 10^9/\text{л}$	0,81	0,36	0,313	1,155	2,123	0,2–1,8 \times
АКЭ, $\times 10^9/\text{л}$	0	0,032	0,039	0,07	0	0,02–0,5 \times
АКЛ, $\times 10^9/\text{л}$	5,872	2,82	3,96	4,31	2,498	1,0–3,0 \times
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	352	258	97	121	30	150–400 \times
Гемоглобин, г/л	118	119	101	99	58	115–138
T-cells (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	3,464	3,46	1,706	2,2	2,194	1,46–5,44
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	2,12	1,208	0,977	1,2	1,334	1,02–3,6
CD8 +, $\times 10^9/\text{л}$	1,24	0,599	0,663	0,95	0,676	0,57–2,23
B-cells, $\times 10^9/\text{л}$	1,91	1,401	1,1908	1,16	1,393	0,5–1,5
NK cells, $\times 10^9/\text{л}$	0,39	0,145	0,17	0,25	0,591	0,246–0,896
IgA, г/л	0,228	0,72	0,67	0,96	0,789	0,80–2,80
IgM, г/л	0,499	0,73	1,21	1,38	1,77	0,3–1,8
IgG, г/л	4,94	5,52	4,55	5,52	6,95	4,6–14,6
АСТ, ед./л	63,3	58,9	58	62	40	0–96
АЛТ, ед./л	28,1	40,5	26	52	26	0–44
ЛДГ, ед./л	583	1042	794	662	636	108–430
Ферритин, ед./л	–	109	113	79,7	1702	10–60

ставлены в *таблице 1*, в том числе прогрессирующая инициальная нейтропения, тромбоцитопения и анемия, нарастание ферритина, повышенное содержание ЛДГ, при этом сывороточные иммуноглобулины и основные субклассы лимфоцитов крови находятся в пределах возрастной нормы.

При проведении костномозговой пункции (КМП) в возрасте 18 мес. отмечено обеднение клеточного состава с повышенным содержанием бластных клеток до 11%, сужение нейтрофильного ростка за счет снижения содержания молодых форм, а также сужение эритроцитарного ростка и эритропоэз с чертами мегалобластности. При повторном исследовании КМП в возрасте 36 мес. зафиксировано снижение бластных клеток до 0,5%; отмечен сохранный нейтрофильный росток с омоложением и чертами диспоза; сохраняется эритропоэз с чертами мегалобластности. При проведении последующих КМП в динамике (1 раз в год) показатели оставались без существенных изменений. Нейтрофильный росток представлен в *таблице 2*.

Таблица 2

Костномозговая пункция пациента с синдромом Клерукизио в возрасте 18 мес., 36 мес., 5 лет (нейтрофильный росток)

Показатель	Норма, %	18 мес.	36 мес.	5 лет
Недиф. бластные клетки	0,6–3,5	11	0,5	3,2
Миелобласты	0,7–2,8	–	–	–
Промиелоциты	4,2–7,5	3	2,5	5,6
Миелоциты	7–11,5	7	19,5	15,6
Метамиелоциты	4,6–7,7	5	6,5	5,2
П/я нейтрофилы	13–19,8	12	8,5	11,2
С/я нейтрофилы	6,1–9,9	10,5	24,5	20,4
Сумма нейтрофилов	35–56	37,5	25	58,0

В 2019 году пациенту выполнена трепанобиопсия в связи с наросшей трехростковой цитопенией: в пределах исследованного материала выявлены морфологические признаки гиперплазии гранулоцитарного ростка гемопоэза, вероятно, вследствие предшествующего длительного использования Г-КСФ, и признаки гемофагоцитоза.

В рамках имеющейся клинической картины ребенку провели дополнительные обследования:

- цитогенетическое исследование костного мозга – патологии не выявлено;

- прямая и непрямая пробы Кумбса – отрицательные;
- TREC/KREC – в норме.

Учитывая наличие у пациента раннего дебюта нейтропении, мы исключили ряд первичных иммунодефицитных состояний и гематологических патологий с характерной клинической картиной. Путем секвенирования по Сэнгеру были исключены мутации в следующих генах: *HAX1*, *ELANE*, *KRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *CBL*, *WAS*, *FOXp3*, *TINF2* (6 экзон), *TERC* (1 экзон), *DKC1*, *SBDS*; исключена делеция 22q11.2.

На основании нарастающих проявлений пойкилодермы в сочетании с лабораторными изменениями в итоге был заподозрен синдром Клерукизио, который подтвердился при молекулярно-генетическом исследовании (прямое секвенирование по Сэнгеру): выявлена мутация в гене *USB1* 2 Ex. с.395_406delACCACTGGATCCTCC, p.His132_Leu135del, в гомозиготном состоянии.

Для уточнения происхождения выявленных изменений проведено генетическое обследование родителей: у отца ребенка в гене *USB1* выявлена делеция с.395_406delACTGGATCCTCC p.His132_Leu135del, в гетерозиготном состоянии; у матери в гене *USB1* мутация не выявлена. Эти данные послужили основанием для проведения хромосомного микроматричного исследования крови пациента, по результатам которого выявлена однородительская дисомия хромосомы 16 (на которой находится ген *USB1*) – феномен, при котором пара хромосом унаследована от одного родителя и ни одной соответствующей хромосомы – от другого [33].

С декабря 2015 года в качестве патогенетического лечения нейтропении ребенок получает Г-КСФ в дозе 5–10 мкг/кг/сут, 1 раз в 3 дня, однако на фоне данной терапии сохранялись тяжелые синопульмональные заболевания, требовавшие госпитализации и назначения антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. В 2018 году, учитывая наличие тяжелых инфекционных заболеваний, инициирована терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). Неоднократно ребенок получал трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата в связи с нарастанием двух- или трехростковой цитопении. В 2019 году в связи с наличием трехростковой цитопении, сохранностью ростков кроветворения в костном мозге, отсутствием данных за гемобластоз, наличием ЛПС в качестве иммуносупрессии ребенку проведена пульс-терапия солус-медролом в дозе 10 мг/кг в течение 3 суток, а также инициирована базовая иммуносупрессия препаратом сиролimus в дозе 1,25 мг/сут, ежедневно, под контролем концентрации препарата в крови, принимая во внимание положительный ответ со стороны ЛПС и цитопении у пациентов с АЛПС [34]. На этом фоне отмечена

положительная динамика: нарастание содержания гемоглобина, тромбоцитов, отсутствие потребности в заместительных гемотрансфузиях. Таким образом, несмотря на отсутствие серологического подтверждения, нельзя исключить иммунный генез цитопении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Клерикучио – редкое заболевание из группы первичных иммунодефицитных состояний, а именно врожденных нейтропений. В силу редкости этого заболевания, схожести его клинических проявлений с другими гематологическими патологиями возникают сложности в правильной постановке диагноза. Данное заболевание стоит рассматривать при проведении диагностического поиска у пациентов с цитопениями в сочетании с поражением кожи и ее производных. Однозначные терапевтические подходы при ведении пациентов с ПН не разработаны, не определены также прогностические маркеры заболевания. Интересная особенность представленного

случая состоит в сочетании типичных клинических признаков ПН с дополнительными синдромальными чертами – врожденным пороком сердца и тугухостью, ранее не описанных у пациентов с данным заболеванием. Возможно, это связано с наличием у пациента дополнительной цитогенетической аномалии – однородительской дисомии, которая нередко сопровождается различными пороками развития.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Serova E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5333-6718>

Pavlova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-5662>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Mandzhieva A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-430X>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Clericuzio C., Hoyme H.E., Aase J.M. Immune deficient poikiloderma: a new genodermatosis. *Am J Hum Genet* 1991; 49: A661.
- Erickson R.P. Southwestern Athabaskan (Navajo and Apache) genetic diseases. *Genet Med* 1999; 1: 151–7.
- Wang L.L., Gannavarapu A., Clericuzio C.L., Erickson R.P., Irvine A.D., Plon S.E. Absence of RECQL4 mutations in poikiloderma with neutropenia in Navajo and non-Navajo patients. *Am J Med Genet Part A* 2003; 118A: 299–301.
- Van Hove J.L., Jaeken J., Proesmans M., Boeck K.D., Minner K., Matthijs G., et al. Clericuzio type poikiloderma with neutropenia is distinct from Rothmund-Thomson syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 152–8.
- Volpi L., Roversi G., Colombo E.A., Leijsten N., Concolino D., Calabria A., et al. Targeted next-generation sequencing appoints C16orf57 as Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 72–6.
- Mostefai R., Morice-Picard F., Boralevi F., Sautarel M., Lacombe D., Stasia M.J., et al. Poikiloderma with neutropenia, Clericuzio type, in a family from Morocco. *Am J Med Genet A* 2010; 146A (21): 2762–9.
- Arnold A.W., Itin P.H., Pigors M., Kohlhase J., Bruckner-Tuderman L., Has C. Poikiloderma with neutropenia: a novel C16orf57 mutation and clinical diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 2010; 163: 866–9.
- Colombo E.A., Bazan J.F., Negri G., Gervasini C., Elcioglu N.H., Yucelten D., et al. Novel C16orf57 mutations in patients with poikiloderma with neutropenia: bioinformatic analysis of the protein and predicted effects of all reported mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 7.
- Tanaka A., Morice-Picard F., Lacombe D., Nagy N., Hide M., Taieb A. McGrath J. Identification of a homozygous deletion mutation in C16orf57 in a family with Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1347–8.
- Walne A.J., Vulliamy T., Beswick R., Kirwan M., Dokal I. Mutations in C16orf57 and normal-length telomeres unify a subset of patients with dyskeratosis congenita, poikiloderma with neutropenia and Rothmund-Thomson syndrome. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4453–61.
- Clericuzio C., Harutyunyan K., Jin W., Erickson R.P., Irvine A.D., McLean W.H., et al. Identification of a novel C16orf57 mutation in Athabaskan patients with poikiloderma with neutropenia. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 337–42. DOI: 10.1002/ajmg.a.33807
- Piard J., Holder-Espinasse M., Aral B., Gigot N., Rio M., Tardieu M., et al. Systematic search for neutropenia should be part of the first screening in patients with poikiloderma. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 8–11.
- Farruggia S., Indaco C., Dufour T., Lanza C., Mosa A., Macaluso M., et al. LanciottiPoikiloderma with neutropenia: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (4): 297–300.
- Koparir A., Gezdirici A., Koparir E., Ulucan H., Yilmaz M., Erdemir A., et al. Poikiloderma with neutropenia: genotype-ethnic origin correlation, expanding phenotype and literature review. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 2535–40.
- Patiroglu T., Akar H.H. Clericuzio-type

- Poikiloderma with neutropenia syndrome in a Turkish family: a three report of siblings with mutation in the C16orf57 gene. Iran J Allergy Asthma Immunol 2015; 14: 331–7.
16. Kilic S.S., Cekic S. Juvenile idiopathic inflammatory myopathy in a patient with dyskeratosis congenita due to C16orf57 mutation. J Pediatr Hematol Oncol 2016; 38 (2): e75–7.
 17. Suter A.A., Itin P., Heinimann K., Ahmed M., Ashraf T., Fryssira H., et al. Rothmund-Thomson Syndrome: novel pathogenic mutations and frequencies of variants in the RECQL4 and USB1 (C16orf57) gene. Mol Genet Genomic Med 2016; 4: 359–66.
 18. Walne A.J., Collopy L., Cardoso S., Ellison A., Plagnol V., Albayrak C., et al. Marked overlap of four genetic syndromes with dyskeratosis congenita confounds clinical diagnosis. Haematologica 2016; 101: 1180–9.
 19. Aglaquel A., Abdelghaffar H., Ailal F., Habti N., Hesse S., Kohistani N., et al. Poikiloderma with neutropenia in Morocco: a report of 4 cases. J Clin Immunol 2017; 37: 357–62.
 20. Wang L., Clericuzio C., Larizza L. Poikiloderma with Neutropenia Synonym: Clericuzio-Type Poikiloderma with Neutropenia. GeneReviews [Internet] 2017.
 21. Colombo E.A., Elcioglu N.H., Graziano C., Farinelli P., Di Fede E., Neri I., et al. Insights into Mutation Effect in Three Poikiloderma with Neutropenia Patients by Transcript Analysis and Disease Evolution of Reported Patients with the Same Pathogenic Variants. J Clin Immunol 2018; 38 (4): 494–502.
 22. Colombo E.A. USB1 (U6 snRNA biogenesis 1) Atlas Genetics Oncolo. 2014. DOI: 10.4267/2042/54037
 23. Mroczek S., Krwawicz J., Kutner J., Lazniewski M., Kuciński I., Ginalska K., et al. C16orf57, a gene mutated in poikiloderma with neutropenia, encodes a putative phosphodiesterase responsible for the U6 snRNA 3' end modification. Genes Dev 2012; 26: 1911–25. DOI: 10.1101/gad.193169.112
 24. Shchepachev V., Wischniewski H., Missiaglia E., Sonesson C., Azzalin C.M. Mpn1, mutated in poikiloderma with neutropenia protein 1, is a conserved 3'-to-5' RNA exonuclease processing U6 small nuclear RNA. Cell Rep 2012; 2: 855–65.
 25. Hilcenko C., Simpson P.J., Finch A.J., Bowler F.R., Churcher M.J., Jin L., et al. Aberrant 3' oligoadenylation of spliceosomal U6 small nuclear RNA in poikiloderma with neutropenia. Blood 2013; 121: 1028–38.
 26. Colombo E.A., Carra S., Fontana L., Bresciani E., Cotelli F., Larizza L. A zebrafish model of poikiloderma with neutropenia recapitulates the human syndrome hallmarks and traces back neutropenia to the myeloid progenitor. Scientific Reports 2015; 5: 15814.
 27. Concolino D., Roversi G., Muzzi G.L., Sestito S., Colombo E.A., Volpi L., et al. Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia syndrome in three sibs with mutations in the C16orf57 gene: delineation of the phenotype. Am J Med Genet A. 2010; 152A: 2588–94.
 28. Concolino D., Sestito S., Falvo F., Romano G., Cervolo M., Anastasio M., et al. Assessment of intrafamilial clinical variability of poikiloderma with neutropenia by a 10-year follow-up of three affected siblings. Eur J of Med Genet Jan 2019; 73–6.
 29. Chantorn R., Shwayder T. Poikiloderma with neutropenia: report of three cases including one with calcinosis cutis. Pediatr Dermatol 2012; 29: 463–72.
 30. Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропения в практике детского гематолога/онколога. Онкогематология 2015; 1: 46–52.
 31. Rodgers W., Ancliff P., Ponting C.P., Sanchez-Pulido L., Burns S., Hayman M., et al. Squamous cell carcinoma in a child with Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia. Br J Dermatol 2013; 168: 665–7.
 32. Larizza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 2.
 33. Kotzot D. Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. Journal of Medical Genetics 2001; 38: 497–507.
 34. Швец О.А., Дерипапа Е.В., Абрамова И.Н., Викторова Е.А., Родина Ю.А., Деордиева Е.А. и др. Эффективность сиролимуза в терапии аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 7 (1): 7–25.