

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-65-76

MECOM-ассоциированный синдром: обзор литературы и собственные клинические наблюдения

М.Х. Гуржиханова¹, Г.И. Шестопалов¹, М.С. Васильева¹, У.Н. Петрова¹, К.С. Антонова¹, Д.В. Федорова¹, Н.Н. Коцкая¹, С.А. Радыгина¹, Л.Б. Лубсанова², Е.К. Донуш³, О.С. Финк³, Е.А. Пристанкова³, Е.В. Скоробогатова³, А.В. Павлова¹, М.А. Курникова¹, Е.В. Сунцова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ

³Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Мутации в гене *MECOM* (локус комплекса *MDS1* и *EVI1*) являются одной из причин развития редкой комбинации врожденного радиоульнарного синостоза, приводящего к крайне ограниченной пронации и супинации предплечий, и амегакариоцитарной тромбоцитопении. Клинический спектр заболевания может варьировать от изолированного радиоульнарного синостоза без гематологических проявлений до тяжелой костномозговой недостаточности без скелетных аномалий. Также могут отмечаться другие фенотипические проявления: клинодактилия, брахидактилия, пороки развития сердца и почек, пресенильная тугоухость и В-клеточный дефицит. Принимая во внимание разнообразие фенотипических проявлений данного заболевания, предложено использование термина «*MECOM*-ассоциированный синдром» для всех пациентов с мутациями в гене *MECOM*. В статье представлено 3 случая пациентов детского возраста с *MECOM*-ассоциированным синдромом, имеющих различные клинические проявления, описаны процесс постановки диагноза, варианты терапии и исходы. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, врожденная апластическая анемия, панцитопения, радиоульнарный синостоз

Гуржиханова М.Х. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 65–76. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-65-76

MECOM-associated syndrome: a literature review and case reports

M.Kh. Gurchikhanova¹, G.I. Shestopalov¹, M.S. Vasilyeva¹, U.N. Petrova¹, K.S. Antonova¹, D.V. Fedorova¹, N.N. Kotskaya¹, S.A. Radygina¹, L.B. Lubsanova², E.K. Donyush³, O.S. Fink³, E.A. Pristanskova³, E.V. Skorobogatova³, A.V. Pavlova¹, M.A. Kurnikova¹, E.V. Suntsova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Mutations in the *MECOM* gene (*MDS1* and *EVI1* complex locus) may be one of the causes of a rare combination of congenital radioulnar synostosis resulting in extremely limited forearm pronation and supination, and amegakaryocytic thrombocytopenia. The clinical spectrum of the disease can range from isolated radioulnar synostosis with or without hematologic manifestations to severe bone marrow failure without skeletal abnormalities. Other phenotypic manifestations include clinodactyly, brachydactyly, cardiac and renal malformations, presenile hearing loss, and B-cell deficiency. In view of the heterogeneity of phenotypic manifestations of the disease, the term “*MECOM*-associated syndrome” was proposed for all patients with mutations in the *MECOM* gene. Here we report 3 pediatric cases of *MECOM*-associated syndrome with different clinical manifestations, diagnostic approaches, therapeutic options, and outcomes. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, inherited bone marrow failure, pancytopenia, radioulnar synostosis

Gurchikhanova M.Kh., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 65–76. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-65-76

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.01.2022

Принята к печати 04.02.2022

Контактная информация:

Гуржиханова Медина Хароновна, ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: medina.gurchikhanova@fccho-moscow.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 14.01.2022

Accepted 04.02.2022

Correspondence:

Medina Kh. Gurchikhanova, a resident at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: medina.gurchikhanova@fccho-moscow.ru

МЕCOM-ассоциированный синдром – редкое генетически детерминированное заболевание с вариабельными фенотипическими проявлениями, основными из которых являются врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (АТ) и радио-

ульнарный синостоз (РУС) [1]. В научной медицинской литературе этот термин впервые появился в 2018 г., дополнив существующий список врожденных тромбоцитопений (ВТ) [2]. ВТ представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, для которых

характерны врожденные количественные \pm качественные дефекты тромбоцитов и склонность к кровоточивости различной степени выраженности [3]. Отдельные формы ВТ обладают рядом характерных клинических и лабораторных особенностей, позволяющих дифференцировать их друг от друга [3–5]. По фенотипическим проявлениям ВТ подразделяют на 3 подгруппы [6]: 1) формы с изолированными дефектами тромбоцитов (количественные \pm качественные) и кровоточивостью; 2) синдромальные формы, при которых дефекты тромбоцитов сочетаются с дополнительными негематологическими признаками; 3) формы с предрасположенностью к прогрессированию в другие гематологические заболевания (миелодиспластический синдром, острый лейкоз, костномозговая недостаточность) или к развитию тяжелых негематологических состояний в течение жизни. Этиологическая роль при ВТ принадлежит генетическим факторам. Поскольку в процесс тромбоцито- и мегакариоцитопоэза вовлечено множество генов, кодирующих факторы транскрипции, белки цитоскелета, мембранные рецепторы и сигнальные белки, которые регулируют созревание и дифференцировку мегакариоцитов, а также образование и высвобождение тромбоцитов, то возникновение мутаций в любом из этих генов может приводить к развитию разнообразных форм ВТ [7–9]. Список генов, ответственных за развитие различных форм ВТ, постепенно пополняется, и на сегодняшний день известно более 40 таких генов [6, 9]. Для систематизации известных форм ВТ наиболее удобной представляется классификация, сопоставляющая обнаруженные молекулярно-генетические варианты с характерными клиническими и лабораторными особенностями [5]. В современной классификации представлено 4 формы ВТ, имеющие предрасположенность к прогрессированию до тяжелой костномозговой недостаточности, требующей проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5–9].

РУС с АТ (РУСАТ) – одна из генетически детерминированных форм ВТ, характеризующаяся врожденным проксимальным синостозом лучевой и локтевой костей, приводящим к крайне ограниченному пронации и супинации предплечий, и ВТ, которая может прогрессировать до панцитопении [10]. Описано 2 подтипа РУСАТ: РУСАТ1 и РУСАТ2. Первым идентифицированным генетическим дефектом при РУСАТ стал гетерозиготный вариант в гомеобоксном гене *HOXA11* (RUSAT1; MIM #605432) [11]. Известно, что ген *HOXA11* кодирует ДНК-связывающий транскрипционный фактор из группы гомеобоксных генов (кластер А). Гены *HOX* кодируют ДНК-связывающие белки, которые регулируют экспрессию генов, дифференцировку клеток и морфогенез [12, 13]. Позвоночные имеют 4 варианта кластеров *HOX*-генов

(*HOXA*, *HOXB*, *HOXC* и *HOXD*). Исследования показывают, что гены *HOX* участвуют в различных аспектах кроветворения, включая самообновление, пролиферацию, дифференцировку и лейкогенез [10]. Высокий уровень *HOXA10* приводит к тотальному блоку дифференцировки эритроцитов и мегакариоцитов путем активации *HOXA5*, результатом чего является накопление их общего предшественника – мегакариоцит-эритроидной клетки-предшественника. Также гиперэкспрессия *HOXA10* может приводить к недостаточности *Gata-1*, что, в свою очередь, тоже ведет к нарушению нормального эритро- и мегакариоцитопоэза [14]. Кроме того, в исследованиях на мышцах доказана связь мутаций *HOXA10* и *HOXD11* с развитием конечностей в эмбриогенезе, и у особей с мутациями имеются фенотипические аномалии в виде укорочения лучевой/локтевой кости и костей запястья [15]. В 2000 г. в литературе впервые было опубликовано описание патогенного варианта *HOXA11*, идентифицированного у 6 человек из 2 различных семей. Примечателен тот факт, что в обеих семьях у отцов отмечались скелетные аномалии верхних конечностей без гематологических нарушений, при этом 4 ребенка имели сходные скелетные аномалии в сочетании с тяжелой тромбоцитопенией, прогрессирующей у 3 из них до костномозговой недостаточности [11, 16]. Однако после выявления этих семей больше не был описан ни один пациент с патогенным вариантом гена *HOXA11*, приводящим к развитию РУСАТ.

Позднее, в 2010 г., был описан клинический случай младенца, у которого на 10-м месяце жизни диагностировали синдром костномозговой недостаточности и выявили РУС [17]. Ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование, но, несмотря на клиническую картину, схожую с описанными ранее случаями при РУСАТ1, мутаций в гене *HOXA11* обнаружено не было. Исследователями сделан вывод, что в основе РУСАТ могут лежать и другие генетические варианты, помимо мутаций в гене *HOXA11* [17]. Данная гипотеза была подтверждена в 2015 г. Т. Niihori и соавт. В целях поиска генетической причины развития заболевания было выполнено полноэкзомное секвенирование пациентке, имеющей клиническую картину РУСАТ, но без мутации в гене *HOXA11*, и ее здоровым родителями. В результате у ребенка была идентифицирована *de novo* миссенс-мутация в гене *MECOM* (*EVI1*), которая привела к замене аминокислоты p.Thr756Ala. Впоследствии целенаправленный анализ этого гена выявил еще 2 миссенс-мутации в гене *MECOM* – с.2252A>G (p.His751Arg) и с.2248C>T (p.Arg750Trp) – у двух других детей с РУСАТ. Все 3 идентифицированные мутации приводят к изменениям в 8-м цинковом пальце белка EVI1, что, в свою очередь,

нарушает процесс формирования его третичной структуры и взаимосвязи с другими белками. EVI1 содержит 7 Cys2His2 цинковых пальцев в N-концевом домене и 3 пальца в С-концевом домене (рисунк 1).

Таким образом, у 3 неродственных пациентов с РУСАТ была доказана связь с мутациями в локусе *MECOM* (комплексный locus генов *MDS1* и *EVI1*) (RUSAT2; MIM #616738) (рисунк 2) [18, 19].

Ген *MECOM* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в гемопоэзе, апоптозе, клеточной пролиферации и дифференцировке клеток [20]. Как уже было сказано, все 3 выявленные мутации в исследовании Т. Niihori и соавт. приводили к изменениям белка EVI1. Белок EVI1 является регулятором транскрипции и онкопротеином, участвует в кроветворении, апоптозе, развитии, дифференцировке и пролиферации клеток костного мозга, включая мегакариоциты. Этот ген может подвергаться транслокации с геном *AML1*, что приводит к его чрезмерной экспрессии и возникновению ряда гемобластозов и солидных новообразований [21].

В исследовании М. Germeshausen и соавт. описано 12 клинических случаев обнаружения мутаций в локусе *MECOM* у пациентов с ВТ. Все мутации затрагивали различные функциональные домены белка EVI1 [2]. Одновременно еще в серии статей было описано около 20 клинических случаев пациентов с синдромом костномозговой недостаточности, имеющих мутации в локусе *MECOM* [1, 2, 21–23]. Эти публикации демонстрируют, что, несмотря на врожденный характер РУСАТ, возраст постановки диагноза пациентам с мутациями в гене *MECOM* может варьировать от периода новорожденности до 13 лет [2]. Наличие характерных особенностей развития верхних конечностей, геморрагических проявлений и изменений в гемограмме у ближайших родственников пациента помогает заподозрить эту форму ВТ. Например, в исследовании А. Walne и соавт. упоминаются 3 ребенка из 1 семьи, в которой среди родственников имелись случаи РУС без эпизодов кровотечений (дед, прадед). У детей РУСАТ2 был предположен только после целенаправленных рентгенологических исследований предплечий и изучения гемограмм с ручным пересчетом количества тромбоцитов (варьировало от нормального значения до тяжелой тромбоцитопении). На основании выявленной мутации в гене *MECOM* диагноз был подтвержден на молекулярно-генетическом уровне [10]. Однако отсутствие характерного семейного анамнеза не исключает РУСАТ2, поскольку некоторые формы могут возникать *de novo*. Гетерогенность фенотипических проявлений РУСАТ2 также затрудняет своевременную диагностику этой формы ВТ. При гематологическом

Рисунок 1

Структура цинковых пальцев

Цинковый палец – название домена, связанное с его структурой: определенные аминокислотные остатки, взаимодействуя с ионом цинка, выпетливаются в виде пальца. В каждом цинковом пальце молекула цинка расположена между 2 цистеинами на одном конце и 2 гистидинами на другом конце (мотив Cys2His2(C2H2)), стабилизируя пространственную структуру белка. Домен типа «цинковый палец» часто встречается у белков, взаимодействующих с ДНК или РНК. В составе 1 белка число цинковых пальцев может варьировать в широких пределах, обеспечивая вариативность мишеней-последовательностей ДНК для связывания

Figure 1

Zinc finger structure

Zinc finger: the name of the domain is associated with its structure: certain amino acid residues interact with a zinc ion and bulge out in the form of a finger. In each zinc finger, a zinc molecule is located between 2 cysteines at one end and 2 histidines at the other end (the Cys2His2(C2H2) motif), stabilizing the spatial structure of the protein. The zinc finger domain is often found in proteins that interact with DNA or RNA. The number of zinc fingers can vary widely within a single protein, providing variability in target DNA sequences for binding

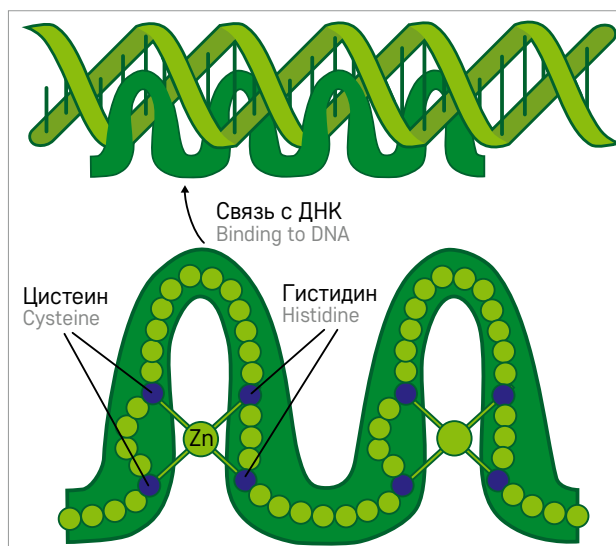


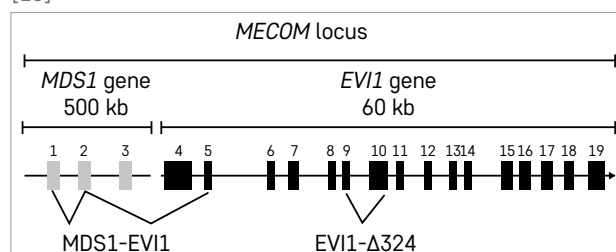
Рисунок 2

Схема локуса *MECOM*

Белок *MECOM* имеет ряд изоформ (EVI1-145kDa, EVI1-Δ324 и MDS1-EVI1), которые регулируют экспрессию друг друга. Так, EVI1-145kDa повышает экспрессию EVI1-транскриптов, а EVI1-Δ324 и MDS1-EVI1 снижают ее. Альтернативный сплайсинг между 2-м экзоном MDS1 и 2-м экзоном EVI1 (MDS1-EVI1), а также выпадение фрагмента EVI1 (EVI1-Δ324) обозначено линией [18]

Figure 2

The *MECOM* protein has several isoforms (EVI1-145kDa, EVI1-Δ324, and MDS1-EVI1) that regulate each other's expression. EVI1-145 kDa upregulates EVI1 transcripts and EVI1-Δ324 and MDS1-EVI1 downregulate EVI1 transcripts. Alternative splicing between the 2nd exon of MDS1 and the 2nd exon of EVI1 (MDS1-EVI1), and the loss of the EVI1 fragment (EVI1-Δ324) are indicated by a line [18]



обследовании изолированная тромбоцитопения часто отмечается уже с рождения, однако ее выраженность может варьировать в широком диапазоне: от клинически незначимой, выявленной случайно, до тяжелой, сопровождающейся развитием жизнеугрожающих кровотечений [1, 2, 10]. По данным мазка периферической крови тромбоциты имеют нормальные размеры [17, 24].

В течение первых 5 лет жизни у ~50% пациентов изолированная тромбоцитопения прогрессирует до панцитопении [2, 5]. На ранних сроках заболевания клеточность костного мозга может быть сохранена, но при проведении морфологического исследования аспирата костного мозга на более поздних сроках у пациентов с мутациями *MECOM* отмечено сниженное количество мегакариоцитов, вплоть до полного их отсутствия [2, 17, 21]. Также в литературе описаны случаи, когда у пациентов уже при рождении выявлялись панцитопения (без предшествующей тромбоцитопении), которая потребовала проведения ТГСК детям первого года жизни [2]. И, напротив, был случай, когда у ребенка с тяжелой костномозговой недостаточностью в первые дни жизни произошло спонтанное улучшение через несколько недель [2].

Более того, из публикаций видно, что классическое сочетание РУС с АТ имели не все пациенты, тем самым не полностью соответствуя аббревиатуре РУСАТ. При этом они могли иметь другие фенотипические проявления, такие как клинодактилия, порок сердца, патология почек, пресенильная тугоухость и нарушение в В-клеточном звене иммунной системы (таблица 1). Приняв во внимание все накопленные клинические и молекулярно-генетические данные, группой ученых под руководством М. Germeshausen в 2018 г. было предложено объединить всех пациентов, имеющих патогенную мутацию в гене *MECOM* (подтип РУСАТ2), вне зависимости от наличия или отсутствия у них аномалий верхних конечностей и/или костномозговой недостаточности, в одну группу, названную «*MECOM*-ассоциированный синдром» (*MECOM*-АС) [2].

Лечение *MECOM*-АС, как и при многих других ВТ, зависит от тяжести цитопении и клинических прояв-

лений. При нетяжелой изолированной тромбоцитопении пациенты находятся под наблюдением, при тяжелой тромбоцитопении используют гемостатическую терапию, включая заместительные трансфузии тромбоконцентратом. В случаях прогрессирования тромбоцитопении в костномозговую недостаточность единственным куративным методом терапии является аллогенная ТГСК (алло-ТГСК). В исследовании М. Germeshausen [2] из 12 пациентов один родился с панцитопенией, но в течение первых недель жизни у него произошло спонтанное улучшение показателей гемограммы и сохранилась только изолированная тромбоцитопения легкой степени, не требующая лечения (РУС у ребенка был диагностирован в возрасте 3 лет), второй пациент с тяжелой костномозговой недостаточностью и нарушением функции В-лимфоцитов умер от сепсиса до проведения алло-ТГСК. Остальным 10 детям была проведена алло-ТГСК в возрасте от 3 месяцев до 13 лет (от совместимого неродственного донора – 7, от совместимого родственного донора – 1, последовательно от совместимого родственного донора и неродственного донора – 1, неродственная пуповинная кровь – 1). Фенотипически 5 из них помимо РУС имели дополнительные аномалии скелета: гипоплазию фаланг пальцев, клинодактилию, дисплазию тазобедренных суставов; у 4 были отмечены нарушения слуха, вплоть до полной глухоты; у 3 – пороки сердца; у 1 – сочетание множества пороков (аномалии скелета, тетрада Фалло, глухота). В исходе ТГСК: 7 пациентов (в возрасте от 3 месяцев до 13 лет) трансплантированы успешно, 3 самых маленьких ребенка (от 3 до 10,5 месяца) умерли в посттрансплантационном периоде от инфекционных осложнений.

Другим относительно крупным исследованием является работа Р. Castillo-Caro [17], в которой сообщается о 9 пациентах с *MECOM*-АС. Семь детей получили алло-ТГСК (родственный донор – 2, неродственный донор – 5). Шестерым пациентам ТГСК была проведена в возрасте от 8 недель до 1 года. Трансплантат успешно прижился у 5 детей, а 2 умерли от инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде.

Также в литературе опубликованы отдельные клинические случаи пациентов с генетически подтвержденным *MECOM*-АС, которым проводилась алло-ТГСК. В общей сложности имеются данные о трансплантации еще 11 пациентов [19, 21, 22, 23], 9 из которых были успешны. Смерть одного из пациентов с диагностированной тетрадой Фалло наступила в раннем посттрансплантационном периоде от инфекционных осложнений и сердечной недостаточности [23]. Второй ребенок с пороком сердца умер от сердечной недостаточности спустя 13 лет после алло-ТГСК [23].

Таблица 1
Фенотипические проявления *MECOM*-АС

Table 1

Phenotypic manifestations of *MECOM*-AS

Частые Common	Более редкие Less common
Тромбоцитопения Thrombocytopenia Костномозговая недостаточность Bone marrow failure РУС Radioulnar synostosis	Аномалии кистей Hand anomalies Пороки сердца Heart malformations Нефропатия Nephropathy Тугоухость Hearing loss В-лимфопения B-lymphopenia Лейкемогенез Leukemogenesis

Помимо терапии гематологических проявлений пациентам с врожденными деформациями конечностей, приводящими к нарушению их функции, может потребоваться проведение реконструктивных ортопедических операций [25]. Детям с сердечными мальформациями проводят оперативные вмешательства, направленные на компенсацию и исправление пороков сердца, так как данная проблема может стать причиной летального исхода как до, так и после проведения успешной ТГСК [2, 21, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Приводим клинические наблюдения 3 пациентов с предварительным диагнозом «врожденная тромбоцитопения/костномозговая недостаточность», у которых при проведении молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) с использованием таргетной панели «Костномозговая недостаточность» были выявлены патогенные варианты в гене *MECOM*. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

В таблице 2 суммированы основные клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов.

Клинический случай №1

Мальчик, 1 год. Родился на 40-й неделе беременности с нормальными весоростовыми показателями. При осмотре в родильном зале отмечены врожденные пороки развития лицевого скелета, характерные для синдрома Пьера Робена: широкая переносица, низко расположенные уши, микрогнатия, микрогlossия, глоссоптоз, расщелина твердого и мягкого неба. В первые сутки жизни обратили внимание на появление петехиальной сыпи на коже и снижение числа тромбоцитов до $32 \times 10^9/\text{л}$. При тщательном сборе семейного анамнеза среди родственников ребенка случаи тромбоцитопении или аномалий костной системы выявлены не были, старшие дети обоих родителей от предыдущих браков здоровы. В связи с нарастанием геморрагического синдрома на 3-и сутки жизни проведена заместительная гемотрансфузия тромбоконцентратом, отмечалось повышение числа тромбоцитов до $149 \times 10^9/\text{л}$. На 7-е сутки жизни ребенок был госпитализирован в детскую региональную клиническую больницу, где была продолжена заме-

Таблица 2
Клинические характеристики пациентов с мутациями в гене *MECOM*

Table 2
Clinical characteristics of the patients with *MECOM* mutations

Параметр Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female
Возраст диагностики <i>MECOM</i> -АС Age at the diagnosis of <i>MECOM</i> -AS	4 месяца 4 months	3 года 3 years	12 лет 12 years
Возраст обнаружения тромбоцитопении Age at the diagnosis of thrombocytopenia	При рождении At birth	При рождении At birth	2 года 2 years
Возраст развития апластической анемии Age of onset of bone marrow failure	2 месяца 2 months	3 года 3 years	12 лет 12 years
Семейный анамнез Family history	Нет No	Да Yes	Нет No
РУС Radioulnar synostosis	Нет No	Да Yes	Да Yes
Другие аномалии скелета Other skeletal malformations	Синдром Пьера Робена: широкая переносица, низко расположенные уши, микрогнатия, микрогlossия, глоссоптоз, расщелина твердого и мягкого неба Pierre Robin syndrome: broad nasal bridge, low-set ears, micrognathia, microglossia, glossoptosis, cleft hard and soft palates	Двусторонняя клинодактилия мизинцев Bilateral clinodactyly of the little fingers	Нет No
Пороки внутренних органов Internal organ anomalies	Врожденный порок сердца Congenital heart defect	Нет No	Нет No
Слух Hearing	Двусторонняя тугоухость Bilateral hearing loss	Норма Normal	Норма Normal
Мутации в гене <i>MECOM</i> <i>MECOM</i> gene mutation	c.985delA/p.(Ser329Valfs*13) – ранее не описана c.985delA/p.(Ser329Valfs*13) – not previously described	c.2286-2A>G – ранее не описана c.2286-2A>G – not previously described	c.2243T>C/p.(Leu748Pro) – ранее не описана c.2243T>C/p.(Leu748Pro) – not previously described
Лечение Therapy	Гаплоидентичная ТГСК от матери Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from the mother	Алло-ТГСК от неродственного совместимого донора Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated donor	Симптоматическое Symptomatic

стителная гемотрансфузионная и симптоматическая терапия. При наблюдении в динамике ко 2-му месяцу жизни у ребенка кроме тромбоцитопении стали нарастать лейкопения, нейтропения (ниже 100 клеток/мкл) и анемия (гемоглобин снизился до 77 г/л). Ввиду длительно сохраняющейся тромбоцитопении с прогрессией до панцитопении было принято решение о проведении диагностических костномозговых пункций (КМП). В миелограмме: пунктат со сниженной клеточностью, полиморфный по составу, содержит умеренное количество нейтрального жира и стромальных элементов; нейтрофильный росток сужен, с чертами диспоза (вакуолизация цитоплазмы); эритроидный росток сужен; мегакариоциты в редких полях зрения без «отшнуровки» тромбоцитов. К этому времени у мальчика диагностировали ряд сопутствующих заболеваний, таких как двусторонняя тугоухость I степени, врожденный порок сердца (надклапанный стеноз легочной артерии) и вторичный тубулоинтерстициальный нефрит. Проведены дополнительные обследования: тест с дизоксидом для исключения врожденной анемии Фанкони и исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* делеции региона 22q11.2 для исключения синдрома Диджорджи, результаты отрицательные. Кровь ребенка направлена на молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием таргетной кастомной панели «Костномозговая недостаточность». В период проведения обследования у пациента сохранялась панцитопения с минимальными значениями гемоглобина (до 64 г/л), тромбоцитов (до $4 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов (0 клеток/мкл). Ответа на введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не отмечалось, сохранялась трансфузионная зависимость (от эритроцитной массы 1 раз в 2 нед, тромбоконцентрата 1 раз в 3 дня). На фоне длительного агранулоцитоза у пациента развился парапроктит с высевом из раневого отделяемого *Pseudomonas aeruginosa*, который разрешился на фоне комбинированной антибактериальной терапии, заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и местной терапии. По результатам генетического исследования в 7-м экзоне гена *MECOM* обнаружена делеция 1 нуклеотида в гетерозиготном состоянии – с.985delA, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона р.(Ser329Valfs*13). Данный вариант отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в научной литературе. Также было выполнено генетическое обследование обоих родителей – патогенных вариантов в гене *MECOM* не обнаружено, таким образом, сделан вывод, что данная мутация возникла у ребенка *de novo*. По совокупности данных вариант был классифицирован

как патогенный. Мальчику установлен диагноз «АТ с развитием панцитопении, гетерозиготная мутация с.985delA/p.(Ser329Valfs*13) в гене *MECOM*». В возрасте 10 месяцев ребенок госпитализирован в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, где продолжил получать комплексное лечение в связи с прогрессией септических осложнений на фоне панцитопении и развитием полиорганной недостаточности. В период относительной стабилизации состояния по жизненным показаниям были проведены 2 повторные гаплоидентичные ТГСК от матери, однако приживления трансплантата не зафиксировано. Пациент умер от множественных осложнений основного заболевания и ТГСК.

Клинический случай №2

Мальчик, 3 года. Родился в срок, с нормальными весоростовыми показателями. На первые сутки жизни в гемограмме выявлены тромбоцитопения (тромбоциты $7 \times 10^9/\text{л}$) и анемия. Кровоизлияний на коже и кровоточивости из пупочной ранки не было. По данным нейросонографии диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние. С диагнозами «неонатальная тромбоцитопения» и «анемия средней степени тяжести» ребенок госпитализирован в гематологический стационар, где проведено лечение ВВИГ с положительным эффектом (тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$). В течение последующих 3 лет отмечались колебания числа тромбоцитов от $60 \times 10^9/\text{л}$ до $160 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 3 лет появились жалобы на ежедневные обильные носовые кровотечения. При обследовании обращали на себя внимание снижение количества тромбоцитов до $43 \times 10^9/\text{л}$ и уровня сывороточных иммуноглобулинов: IgA до 0,29 г/л, IgG до 5,93 г/л. Проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома Вискотта–Олдрича, патогенные варианты в гене *WAS* не выявлены. В дальнейшем стала нарастать бледность кожных покровов, в гемограмме появились признаки билинейной цитопении (гемоглобин до 40 г/л, тромбоциты $20 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $8,42 \times 10^9/\text{л}$). Пациент госпитализирован в стационар по месту жительства, были проведены КМП, данных за онкогематологическую патологию не получено. Проводилась заместительная терапия компонентами крови. Для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении жалобы на слабость, бледность, геморрагическую сыпь и периодические носовые кровотечения. При осмотре на коже лица, живота, нижних конечностей отмечался полиморфный геморрагический синдром. Со стороны костно-мышечной системы выявлено нарушение пронации–супинации

обоих предплечий и деформация V пальцев (клинодактилия) обеих кистей (рисунк 3). При сборе семейного анамнеза выяснено, что у мамы пациента отмечается склонность к образованию экхимозов после легких ушибов, эпизоды обильных носовых кровотечений, во время беременности отмечалось снижение количества тромбоцитов. Дедушка по материнской линии наблюдается гематологом с диагнозом «неуточненная тромбоцитопения». Также у матери, дяди и дедушки по материнской линии имеются изменения в виде деформации мизинцев и ограничения движений (пронация–супинация) рук (рисунк 4).

При лабораторном обследовании: лейкоциты $3,11 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 250 кл/мкл, гемоглобин 94 г/л, минимальное число тромбоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: пунктаты обеднены миелокариоцитами, нейтрофильный росток сужен, с умеренными чертами диспоза (гипосегментация нейтрофилов), содержание лимфоцитов увеличено, моноцитарный росток относительно расширен, эритроидный росток в точке 1 сужен, в точке 2 относительно сохранен, в точке 3 относительно расширен, эритропоэз нормобластический с чертами диспоза (тельца Жолли, кольца Кебота, базофильная пунктация, уродливость ядер), гемоглобинизация не нарушена, в точке 1 мегакариоциты не найдены, в точке 2 мегакариоцитарный росток сужен, в точке 3 сохранен (мегакариоциты без видимой «отшнуровки» тромбоцитов). Ввиду ограничения пронации–супинации предплечий пациенту выполнена рентгенография: на полученных рентгенограммах отмечается билатеральный РУС (рисунк 5). Учитывая данные анамнеза, предоставленных выписок, проведенных исследований был предположен диагноз «конгенитальная апластическая анемия с РУС». При проведении молекулярно-генетического исследования у пациента и его матери в акцепторном сайте сплайсинга 12-го экзона гена *MECOM* обнаружена однонуклеотидная замена в гетерозиготном состоянии – с.2286-2A>G. У отца данной замены не обнаружено. Пациенту проведена алло-ТГСК от 9/10 HLA-совместимого неродственного донора с TCR- $\alpha\beta$ /CD19-деплецией. Приживление тромбоцитарного ростка зафиксировано на +14-е сутки, лейкоцитарного – на +22-е сутки от ТГСК. Признаков течения острой реакции «трансплантат против хозяина» не было.

Клинический случай №3

Девочка, 13 лет. Перинатальный период и наследственный анамнез без особенностей. Начало заболевания с 2 лет с появления изолированной тромбоцитопении (тромбоциты до $22 \times 10^9/\text{л}$). По данным миелограммы костный мозг нормоклеточный, нарушена «отшнуровка» тромбоцитов. Диагностиро-

Рисунок 3
Верхние конечности пациента 2 и его матери

Figure 3
The upper limbs of patient 2 and his mother



Рисунок 4
Генеалогическое древо пациента 2

Figure 4
Family tree of patient 2

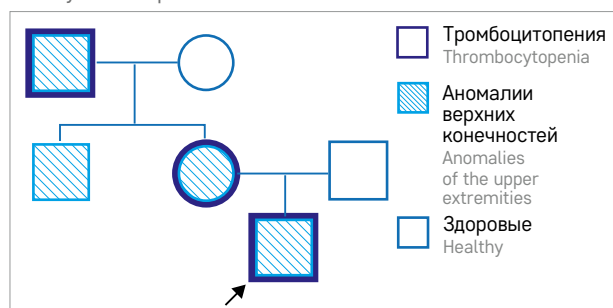


Рисунок 5
Рентгенограмма правого и левого предплечья пациента 2, синостоз лучевой и плечевой костей

Figure 5
X-rays of the right and left forearm of patient 2 showing radioulnar synostosis



вана иммунная тромбоцитопения. Проведена терапия ВВИГ с достижением полного тромбоцитарного ответа. В течение последующих 10 лет количество тромбоцитов составляло около $100 \times 10^9/\text{л}$, другие показатели гемограммы были в норме. В возрасте 12 лет признаки заболевания возобновились, вырос кожный геморрагический синдром, в гемограмме кроме снижения числа тромбоцитов до $40 \times 10^9/\text{л}$ появилась макроцитарная анемия (гемоглобин 110 г/л, средний объем эритроцитов 112 фл), лейкоциты $4 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без изменений. Терапия: 2 курса ВВИГ без достижения тромбоцитарного ответа. Учитывая длительный анамнез заболевания, присоединение анемии, отсутствие ответа на ВВИГ, проведено повторное обследование в целях дифференциальной диагностики между иммунной тромбоцитопенией, миелодиспластическим синдромом, дефицитными состояниями и синдромами костномозговой недостаточности. В 3 последовательно выполненных миелограммах и при трепанобиопсии выявлены признаки 3-ростковой гипоплазии кроветворения. При кариотипировании обнаружен нормальный кариотип без хромосомных перестроек. У пациентки исключена анемия Фанкони (тест с диэпоксидом отрицательный). Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не обнаружен. Исключены инфекционная и аутоиммунная этиология процесса (вирусологический скрининг, маркеры антифосфолипидного синдрома, ревматоидный фактор, проба Кумбса, фракции иммуноглобулинов – в норме). Исключены B_{12} -дефицитная анемия и тромбоцитопатия. Кровь пациентки направили для проведения молекулярно-генетического исследования методом NGS с использованием таргетных кастомных панелей «Тромбоцитопении/тромбоцитопатии» и «Костномозговая недостаточность». Примерно в этот же период времени девочка пожаловалась на боль в области предплечий, при осмотре впервые обратили внимание на нарушение пронации и супинации в обоих предплечьях, а на рентгенограмме – билатеральный РУС (рисунки 6). По результатам NGS выявлена мутация в гене *MECOM*, представляющая собой гетерозиготную миссенс-мутацию с.2243T>C, приводящую к замене аминокислоты р.(Leu748Pro). Данный вариант оценивается как «вероятно патогенный». Родители пациентки не обследованы. По совокупности клинико-лабораторных признаков установлен диагноз «врожденная костномозговая недостаточность, *MECOM*-АС». В динамике показатели гемограммы вновь самостоятельно восстановились (лейкоциты $4,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 131 г/л, тромбоциты $169 \times 10^9/\text{л}$), но периодически беспокоят носовые кровотечения и слабость. Пациентка получает симптоматическую терапию по месту жительства.

Рисунок 6

Рентгенограмма предплечий, синостоз лучевой и плечевой костей в 2 проекциях

Figure 6

X-rays of the right and left forearm of patient 3 showing radioulnar synostosis (AP and lateral views)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВТ – группа редких генетически детерминированных заболеваний, которые наряду с инфекциями, иммунными нарушениями, приобретенными злокачественными и незлокачественными заболеваниями системы крови необходимо включать в круг дифференциально-диагностического поиска причин снижения числа тромбоцитов у детей разных возрастов [5–9]. Выявление детей с ВТ среди всей когорты пациентов с тромбоцитопенией во многих случаях оказывается длительным и трудоемким процессом. Прежде всего генетическую причину тромбоцитопении следует предполагать в случаяхотягощенного семейного анамнеза, выявления тромбоцитопении с рождения, если невозможно установить факт наличия нормального числа тромбоцитов до момента заболевания или проследить четкую связь с каким-либо триггером, вызывающим снижение числа тромбоцитов, а также когда тромбоцитопения является необъяснимым проявлением предполагаемого приобретенного заболевания и не корректируется на фоне проводимой специфической терапии [26]. В последние десятилетия наши знания в области биологии врожденных заболеваний, в том числе ВТ, значительно улучшились, идентифицировано несколько новых генов, ответственных за развитие редких форм ВТ, подробнее описаны их клинические характеристики. Тщательный сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания ребенка, внимательный физикальный осмотр и оценка лабораторных данных позволяют охарактеризовать фенотип пациента и предположить вероятную форму ВТ. Для точной вери-

фикации формы ВТ необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования.

Согласно современным классификациям [5, 6], 4 формы ВТ – АТ с мутациями в гене *MPL*, 2 подтипа АТ с РУС (мутации в *HOXA11* и *MECOM*) и врожденная АТ с биаллельной мутацией *THPO* – часто относятся как к группе ВТ с предрасположенностью к прогрессии до панцитопении, так и к врожденным синдромам костномозговой недостаточности, или врожденным апластическим анемиям (ВАА). Действительно, эти 4 формы ВТ имеют сходные гематологические проявления с заболеваниями из группы ВАА: часто манифестируют с изолированной цитопенией и постепенно прогрессируют в тяжелую костномозговую недостаточность. Кроме того, клиническая картина некоторых форм ВТ и ВАА может быть более комплексной и разнообразной, чем только гематологические изменения. При ряде нозологий гематологические проявления ассоциируются с аномалиями развития костей скелета, пороками развития различных органов и другими негематологическими особенностями. Наиболее хорошо известно такое заболевание как врожденная анемия Фанкони, при которой пациенты имеют характерные черты лица, часто – врожденные аномалии костей скелета, в том числе верхних конечностей, мальформации внутренних органов, пигментацию кожи, патологию эндокринной системы, органов зрения, слуха и др. Гематологические проявления могут презентировать с односторонней цитопенией, а костномозговая недостаточность, как правило, проявляется позднее. Для врожденной анемии Даймонда–Блекфена помимо тяжелой арегенераторной анемии характерны низкий рост пациентов, аномалии развития верхних конечностей, твердого неба, сердца и мочеполовых путей. Синдромальная форма ВТ – тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (ТАР-синдром), как правило, уже с рождения определяется визуально, при этой форме ВТ также описаны другие органые мальформации, однако характерно постепенное самостоятельное восстановление числа тромбоцитов в течение первых лет жизни. АТ без костных аномалий и ряд заболеваний, относящихся к первичным иммунодефицитным состояниям – синдром Вискотта–Олдрича, Х-сцепленная врожденная тромбоцитопения, синдром Диджорджи (пациенты с этим синдромом также имеют особенности фенотипа), могут манифестировать у детей с тромбоцитопенией, в связи с чем их также включают в круг дифференциальной диагностики ВТ. Редким и менее знакомым заболеванием является РУСАТ.

В настоящей статье представлены клинические случаи пациентов с подтипом РУСАТ2, или *MECOM*-АС, для которого классически описано сочетание врожденной костной аномалии (РУС) с тромбоцитопе-

нией, склонной к прогрессии до костномозговой недостаточности. Аналогично с описанными в литературе случаями, клиническая картина заболевания у представленных в статье пациентов отличалась значительной гетерогенностью. В семье пациента 2 были родственники (мать, бабушка и дядя) с аналогичными костными аномалиями и гематологическими проявлениями, что могло помочь более ранней диагностике заболевания у ребенка, но выраженность этих проявлений у взрослых членов семьи была более легкой, они не обследовались и не получали специфическую терапию. В 2 других случаях сбор семейного анамнеза не выявил родственников с похожими клиническими проявлениями. Возраст обнаружения тромбоцитопении у 3 пациентов сильно варьировал и составил от 1 дня до 2 лет, а панцитопения постепенно прогрессировала к возрасту от 2 месяцев до 12 лет. Тяжесть тромбоцитопении также варьировала, самому маленькому ребенку (пациент 1) уже с рождения потребовались регулярные заместительные трансфузии тромбоконцентрата; у пациента 2 тяжелая тромбоцитопения, выявленная с рождения, имела тенденцию к временному улучшению, и он не нуждался в терапии в течение 3 лет; у пациентки 3 тромбоцитопения носит флюктуирующий характер с периодами ухудшения и улучшения. Тяжесть геморрагических проявлений у всех пациентов в целом коррелировала с тромбоцитопенией, однако у пациентки 3 кровоточивость периодически возникает при удовлетворительном числе тромбоцитов. Исследование аспирата костного мозга проводилось всем пациентам: пациенту 1 КМП была выполнена в возрасте 2 месяцев, уже после развития панцитопении, и выявила сужение 3 ростков кроветворения; пациенту 2 КМП также проведена в связи с развитием выраженной 3-ростковой цитопении в периферической крови, но результаты миелограммы сильно различались по 3 точкам (от картины 3-ростковой аплазии кроветворения с признаками диспоэза до практически нормально представленных ростков кроветворения с изолированным нарушением «отшнуровки» тромбоцитов); у пациентки 3 результат первой КМП не противоречил диагнозу «иммунная тромбоцитопения», а повторные миелограммы, исследованные через 10 лет в связи с развитием панцитопении, соответствовали 3-ростковой гипоплазии кроветворения. Типичными проявлениями РУС по результатам рентгенографии верхних конечностей были выявлены у пациентов 2 и 3, в обоих случаях костные аномалии были обнаружены спустя некоторое время после начала обследования по поводу цитопении. У пациента 1 по данным рентгенографии РУС не описан, однако он имел другие множественные аномалии развития.

В клиническом случае №2 заболевание имело практически классический фенотип РУСАТ: тромбоцитопения у мальчика впервые была выявлена при рождении и с возрастом прогрессировала до панцитопении вследствие костномозговой недостаточности. Присутствовала типичная клиничко-рентгенологическая картина РУС, аналогичные гематологические и негематологические признаки имелись у родственников. В 2 других случаях клиническая картина заболевания не была такой очевидной. Несмотря на то, что у пациента 1 (самого маленького) тяжелая трансфузионнозависимая тромбоцитопения и органные мальформации, выявленные при рождении, однозначно указывали на врожденную причину заболевания, спектр предполагаемых нозологий был шире: предполагались как синдромы врожденной костномозговой недостаточности, так и первичные иммунодефицитные состояния. У пациентки 3 тромбоцитопения впервые диагностирована только в возрасте 2 лет, была непостоянной и только через 10 лет прогрессировала до панцитопении, которая также носила вариабельный характер. В дифференциально-диагностический поиск причин заболевания этой пациентки включался широкий спектр как приобретенных, так и врожденных заболеваний. Практически одновременное выявление РУС и получение результата молекулярно-генетического исследования позволили установить пациентке точный диагноз.

Во всех случаях пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием кастомной таргетной панели генов «Костномозговая недостаточность», включающей 197 генов, в том числе *MECOM* и *HOXA11*, и выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты в гене *MECOM* (таблица 2). Ранее считалось, что патогномичным признаком *MECOM*-АС является проксимальный РУС [19, 21, 22]. Однако по результатам различных исследований выяснилось, что многие из пациентов с генетически верифицированными вариантами *MECOM* не имеют РУС [2, 23]. *MECOM* специфично экспрессируется в формирующихся зачатках конечностей во время эмбриогенеза. В течение короткого периода эмбрионального развития лучевая и локтевая кости имеют общий перихондрий, и нарушение процесса сегментации под влиянием генетических или тератогенных факторов может привести к более или менее выраженному синостозу [27]. Ряд исследований демонстрирует, что патогенными являются миссенс-мутации в *MECOM*, имеющие эффект приобретения/изменения функции (gain-of-function), либо мутации с частичной потерей функции (partial loss-of-function) [19]. Выделен критический регион локализации мутаций при РУС – это участок мотивов 8–9-го цинковых пальцев в С-концевом фрагменте белка. При этом мутации при других скелетных

аномалиях, таких как гипоплазия средних фаланг мизинцев, дисплазия тазобедренных суставов (также описанные при РУСАТ1 и РУСАТ2), могут быть связаны с локализацией вне этих мотивов, но также в С-концевом фрагменте белка [16, 19, 22].

На примере наших пациентов прослеживаются вышеописанные гено-фенотипические корреляции. У пациента 1 мутация локализована в 7-м экзоне (NM_001105078.4), который кодирует 6–7-й цинковые пальцы, именно у него не было РУС. В то же время у пациентов 2 и 3 есть РУС, а мутации локализованы соответственно в акцепторном сайте сплайсинга 12-го экзона (кодирует 9–10-й цинковые пальцы) и 11-го экзона (кодирует 8-й цинковый палец) (рисунок 7).

Сенсоневральная глухота описана у пациентов как с РУСАТ1, так и с РУСАТ2 [16, 19, 21]. Механизм ее развития до конца неизвестен, однако есть данные о выявлении дисплазии костей среднего уха у пациента с мутацией в *MECOM*, возможно, это может играть роль в патогенезе глухоты [21].

По данным литературы, для пациентов с *MECOM*-АС и тяжелой костномозговой недостаточностью единственным радикальным методом терапии является ТГСК от совместимого донора. В среднем в 75% случаев проведение ТГСК имело благоприятный исход. В наших случаях 2 пациентам в связи с развитием костномозговой недостаточности также были выполнены ТГСК (от гаплоидентичного и неродственного доноров). В результате терапии самый маленький пациент умер от множественных осложнений; у второго – успешно прижился трансплантат, осложнений в ранний посттрансплантационный период не было.

Литературные данные и собственные клинические наблюдения свидетельствуют о значительной гетерогенности фенотипов у пациентов с патогенными мутациями в гене *MECOM*, при этом не удается выявить какой-либо клинический признак, который бы встретился у всех больных. На наш взгляд, предложение называть заболевание *MECOM*-АС [2] является рациональным, поскольку этот термин включает в себя не только классический фенотип с АТ и РУС, но и другие различные органые мальформации (аномалии конечностей, пороки сердца и почек, нарушение слуха и др.) с их вариабельной пенетрантностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время метод NGS, позволяющий одновременно исследовать широкий спектр генов, сокращает время и повышает эффективность дифференциально-диагностического поиска. Своевременное выявление детей с конкретными формами

Рисунок 7

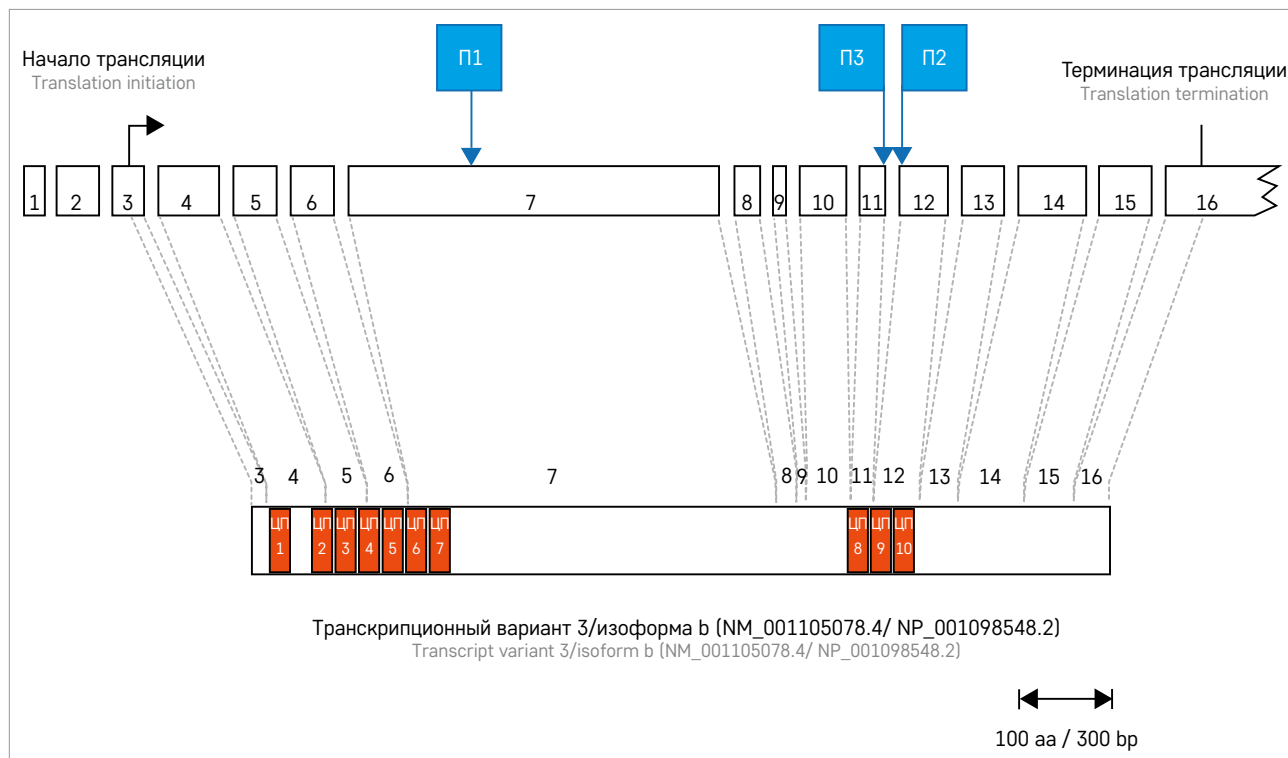
Локализация мутаций в гене *MECOM* у пациентов 1–3

На рисунке (адаптирован из [2]) схематично представлены экзоны гена *MECOM* (NM_001105078.4), мотивы цинковых пальцев соответствующего белка (NP_001098548.2) и локализация мутаций у пациентов, представленных в описываемых клинических случаях. ЦП – цинковый палец; П1 – пациент 1; П2 – пациент 2; П3 – пациент 3

Figure 7

The localization of mutations in the *MECOM* gene in patients 1–3

The figure (adapted from [2]) shows the exons of the *MECOM* gene (NM_001105078.4), the zinc finger motifs of the corresponding protein (NP_001098548.2), and the localization of mutations in the patients. ЦП – zinc finger; П1 – patient 1; П2 – patient 2; П3 – patient 3



ВТ способствует определению прогноза течения заболевания и, соответственно, адекватному выбору дальнейшей тактики ведения пациента: от динамического наблюдения до проведения куративной терапии, в том числе ТГСК, а также медико-генетическому консультированию семьи. Однако, несмотря на современные достижения в молекулярной биологии, почти в половине случаев у пациентов с признаками ВТ пока не удается установить генетическую причину заболевания [6], что в клинической практике значительно затрудняет определение необходимого объема и интенсивности их терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность врачам детского онкогематологического отделения ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер».

ORCID

Gurzhikhanova M.Kh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0411-9485>
 Shestopalov G.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-2867>
 Vasilyeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-5286>
 Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
 Antonova K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6603-5749>
 Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
 Kotskaya N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2787-6005>
 Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
 Donyush E.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4252-8829>
 Fink O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>
 Pristanskova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
 Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
 Pavlova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-5662>
 Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
 Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Литература

- Loganathan A., Munirathnam D., Ravikumar T. A novel mutation in the *MECOM* gene causing radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia (RUSAT-2) in an infant. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (4): e27574.
- Germeshausen M., Ancliff P., Estrada J., Metzler M., Ponstingl E., Rütschle H., et al. *MECOM*-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2 (6): 586–96.
- Noris P., Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017 (1): 385–99.
- Noris P., Klersy C., Gresele P., Giona F., Giordano P., Minuz P., et al. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. *Br J Haematol* 2013; 162 (1): 112–9.
- Pecci A., Balduini C.L. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev* 2021; 48: 100784.
- Almazni I., Stapley R., Morgan N.V. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 80.
- Balduini C.L., Melazzini F., Pecci A. Inherited thrombocytopenias-recent advances in clinical and molecular aspects. *Platelets* 2017; 28 (1): 3–13.
- Greinacher A., Eekels J.J.M. Diagnosis of hereditary platelet disorders in the era of next-generation sequencing: “primum non nocere”. *J Thromb Haemost* 2019; 17 (3): 551–4.
- Bury L., Falcinelli E., Gresele P. Learning the Ropes of Platelet Count Regulation: Inherited Thrombocytopenias. *J Clin Med* 2021; 10 (3): 533.
- Walne A., Tummala H., Ellison A., Cardoso S., Sidhu J., Sciuccati G., et al. Expanding the phenotypic and genetic spectrum of radioulnar synostosis associated hematological disease. *Haematologica* 2018; 103 (7): e284–7.
- Thompson A.A., Nguyen L.T. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with *HOXA11* mutation. *Nat Genet* 2000; 26 (4): 397–8.
- Magli M.C., Largman C., Lawrence H.J. Effects of *HOX* homeobox genes in blood cell differentiation. *J Cell Physiol* 1997; 173 (2): 168–77.
- Thorsteinsdottir U., Sauvageau G., Hough M.R., Dragowska W., Lansdorp P.M., Lawrence H.J., et al. Overexpression of *HOXA10* in murine hematopoietic cells perturbs both myeloid and lymphoid differentiation and leads to acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol* 1997; 17 (1): 495–505.
- Magnusson M., Brun A.C., Miyake N., Larsson J., Ehinger M., Bjornsson J.M., et al. *HOXA10* is a critical regulator for hematopoietic stem cells and erythroid/megakaryocyte development. *Blood* 2007; 109 (9): 3687–96.
- Goyama S., Yamamoto G., Shimabe M., Sato T., Ichikawa M., Ogawa S., et al. *Evi-1* is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3 (2): 207–20.
- Thompson A.A., Woodruff K., Feig S.A., Nguyen L.T., Schanen N.C. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: a new familial syndrome. *Br J Haematol* 2001; 113 (4): 866–70.
- Castillo-Caro P., Dhanraj S., Haut P., Robertson K., Dror Y., Sharathkumar A.A. Proximal radio-ulnar synostosis with bone marrow failure syndrome in an infant without a *HOXA11* mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32 (6): 479–85.
- Maicas M., Vázquez I., Alis R., Marcotegui N., Urquiza L., Cortés-Lavaud X., et al. The *MDS* and *EVI1* complex locus (*MECOM*) isoforms regulate their own transcription and have different roles in the transformation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2017; 1860 (6): 721–9.
- Niihori T., Ouchi-Uchiyama M., Sashihara Y., Kaneko T., Hashii Y., Irie M., et al. Mutations in *MECOM*, Encoding Oncoprotein *EVI1*, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2015; 97 (6): 848–54.
- Tang Z., Tang G., Hu S., Patel K.P., Yin C.C., Wang W., et al. Deciphering the complexities of *MECOM* rearrangement-driven chromosomal aberrations. *Cancer Genet* 2019; 233–234: 21–31.
- Ripperger T., Hofmann W., Koch J.C., Shirmeshan K., Haase D., Wulf G., et al. *MDS1* and *EVI1* complex locus (*MECOM*): a novel candidate gene for hereditary hematological malignancies. *Haematologica* 2018; 103 (2): e55–8.
- Lord S.V., Jimenez J.E., Kroeger Z.A., Patrick C.S., Sanchez-Pena I., Ziga E., et al. A *MECOM* variant in an African American child with radioulnar synostosis and thrombocytopenia. *Clin Dysmorphol* 2018; 27 (1): 9–11.
- Bluteau O., Sebert M., Leblanc T., Peffault de Latour R., Quentin S., Lainey E., et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood* 2018; 131 (7): 717–32.
- Tsang H.C., Bussell J.B., Mathew S., Liu Y.C., Imahiyerobo A.A., Orazi A., Geyer J.T. Bone marrow morphology and disease progression in congenital thrombocytopenia: a detailed clinicopathologic and genetic study of eight cases. *Mod Pathol* 2017; 30 (4): 486–98.
- Pei X., Han J. Efficacy and feasibility of proximal radioulnar derotational osteotomy and internal fixation for the treatment of congenital radioulnar synostosis. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14 (1): 81.
- Pecci A. Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. *Clin Genet* 2016; 89 (2): 141–53.
- Simmons B.P., Southmayd W.W., Riseborough E.J. Congenital radioulnar synostosis. *J Hand Surg Am* 1983; 8 (6): 829–38.