

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЛУЧАЯ АТАКСИИ - ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

**А.С. Прилуцкий, И.А. Прилуцкая, К.Е. Ткаченко, А.М. Кит**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.*

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE CASE OF ATAXIA-TELANGIECTASIA**  
**A.S. Prilutsky, I.A. Prilutska, K.Y. Tkachenko, A.M. Kit**

### SUMMARY

The described case of ataxia-teleangiectasia (A-T) in a boy of 4 years old had a fairly typical course. Along with typical manifestations as cerebellar ataxia and ocular teleangiectasia there were quite marked changes in immune status. However, instead of the typical malignant tumor pathology there was benign tumor - scrotal hemangioma.

**КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИПАДКУ АТАКСІЇ-ТЕЛЕАНГІЕКТАЗІЇ**  
**О.С. Прилуцький, І.О. Прилуцька, К.Є. Ткаченко, А.М. Кит**

### РЕЗЮМЕ

Описаний випадок атаксії-телеангіектазії (А-Т) у хлопчика 4-х років мав досить типовий перебіг. Поряд з такими характерними проявами як мозочкова атаксія та телеангіектазії склер мали місце досить виражені зміни в імунному статусі. Проте, замість типової злоякісної пухлинної патології мала місце доброякісна пухлина – гемангіома калитки.

**Ключевые слова:** мозжечковая атаксия и телеангиэктазия склер, клинические и лабораторные особенности.

Атаксия-телеангиэктазия (А-Т) или синдром Луи-Бар – это аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, характеризующееся прогрессирующей нейродегенерацией, склеральными и кожными телеангиэктазиями, комбинированным иммунодефицитом, часто рецидивирующими инфекциями, высоким риском развития злокачественной опухоли патологии и повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению [1].

Общепринято считать, что частота встречаемости данной патологии составляет 1 случай на 40 000 – 88 000 живых новорожденных [2]. В тоже время, согласно данным ряда авторов, она может встречаться значительно реже с частотой 3: 1 000 000 [3]. В структуре заболевания нет расовых различий, а исходя из типа наследования следует, что мужчины и женщины поражаются одинаково часто.

В основе А-Т лежит мутация гена АТМ (локус 11q 22-23) [4,5,6], кодирующего одноименный белок, участвующий в репарации поврежденной двуниевой ДНК. При этом у 90% больных АТМ не определяется, а у 10% обнаруживаются следовые значения белка. До 1% больных А-Т имеют нормальные количества АТМ, однако, у таких пациентов значительно снижена активность серин-тиреонин киназы (так называемый киназа-мертвый тип) [1,7,8] Из прочих хромосомных аномалий у 5-15% больных А-Т регистрируются транслокации 7,14 пар хромосом, чаще всего 14q11 (локус Т-клеточного рецептора  $\alpha$ ) и 14q32 (локус В-клеточного рецептора) [9]. Продолжительность жизни при А-Т в сред-

нем составляет около 25 лет [10], однако, есть сведения, что некоторые больные доживали до 50-летнего возраста [11]. В связи с редкостью данной патологии и недостаточной осведомленностью врачей с клинико-лабораторными признаками А-Т приводим результаты собственного наблюдения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследован мальчик в возрасте 4-х лет (больной Ч.). Срок наблюдения за больным в виде нерегулярных врачебных осмотров составил 2 года. Лабораторные исследования включали в себя клинические анализы крови, мочи, определение ряда биохимических показателей, а также иммунологическое обследование. Показатели экспрессии кластеров дифференцировки мононуклеаров CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup> устанавливали с помощью соответствующих моноклональных антител фирмы «Ortho» в реакции прямой иммунофлюоресценции. Содержание иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови исследовали методом радиальной иммунодиффузии с использованием соответствующих антисывороток производства НИИ вакцин и сывороток.

Также отдельно исследовали уровни субклассов IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>. Концентрацию общего IgE, C3, C4 компонентов комплемента в сыворотке крови устанавливали методом иммуноферментного анализа. Помимо того, у больного определяли уровни СРБ и кортизола в сыворотке крови. Из инструментальных исследований было проведено УЗИ тимуса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Родился первым и единственным ребенком в семье. Анамнез по основному заболеванию не отягощен. С раннего возраста отмечалось некоторое отставание в росте и в физическом развитии, дефицит массы тела. На момент последнего осмотра рост составил 89 см, вес – 12,2 кг. Относится к 1 группе физического развития, 4 группе здоровья. Привит по возрасту, дополнительно была проведена вакцинация против пневмококка, менингококка и гемофильной палочки. Поствакцинальных реакций и осложнений не отмечалось. Первые симптомы заболевания проявились в возрасте около 1 года, в виде некоторого отставания в развитии двигательных функций (по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга единичные очаги демиелинизации появились у больного Ч. уже с 1-го месяца жизни). Позднее стали отмечаться частые падения и выраженная неустойчивость туловища, в связи с чем был диагностирован атаксический синдром.

Важно отметить, что при этом психическое развитие больного Ч. на протяжении всего периода наблюдения оставалось нормальным. Однако расстройства ходьбы и координации движений постепенно прогрессировали, а когда в возрасте 2-х лет впервые возникла телеангиэктазия в склере правого глаза, был выставлен диагноз А-Т. С течением

времени неврологическая симптоматика нарастала, и к клинической картине заболевания присоединились такие симптомы как замедление речи, мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов. При этом телеангиэктазии продолжали локализоваться преимущественно на склерах. Кроме всего прочего, начиная со второго полугодия жизни, имели место частые синопульмональные инфекции, сопровождающиеся, как правило, субфебрильной температурой. А именно, был диагностирован хронический бронхит с частыми, практически ежемесячными, обострениями, также было зафиксировано два эпизода пневмоний, обе в возрасте 2-х лет. Помимо этого, у больного Ч. была выявлена гемангиома левой половины мошонки, по поводу которой он наблюдался у детского хирурга.

Больной Ч. поступил в Центр клинической иммунологии, аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького в состоянии средней тяжести, с жалобами на очередной эпизод обострения хронического бронхита. Температура тела – 37,3°C, частота дыхания – 32 в минуту, пульс – 117 в минуту. Мальчик правильного телосложения, пониженного питания. Объективно кожа и видимые слизистые чистые, анемичные, хотя из анамнеза известно о периодически возникающих явлениях аллергического дерматита. В склере правого глаза латерально от зрачка – телеангиэктазия.



Рис. 1. Телеангиэктазия в склере правого глаза.

Рост волос и ногтей не нарушен. Периферические лимфоузлы пальпируются по типу микрополиаденита. Щитовидная железа не увеличена, однородной консистенции. При аускультации, на фоне жесткого дыхания над всей поверхностью лёгких множество рассеянных средне- и крупнопузырчатых хрипов. Тоны сердца чистые, ритмичные. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул оформленный, один раз в день. Дизурических явлений нет.

При проведении координационных проб выявлена неустойчивость в позе Ромберга, нарушения координации движений при выполнении

пальценосовой пробы.

Данные общего клинического анализа крови показали колебания содержания эритроцитов и гемоглобина с явлениями анемии легкой степени, а также наличие лимфопении. При иммунологическом исследовании у больного Ч. был выявлен дефицит IgA и IgG, с нормальными показателями Ig M. Определение субклассов иммуноглобулинов G выявило снижение уровней IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, и IgG<sub>4</sub>. Кроме того, исследование экспрессии ряда дифференцировочных антигенов мононуклеаров определило снижение процентного содержания CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, при этом значение CD8<sup>+</sup> соответствовало норме.

Таблица 1.

## Показатели иммунного статуса больного Ч.

Иммуноглобулины					Уровни экспрессии CD (%)					
G		A	M	E	3 <sup>+</sup>	4 <sup>+</sup>	8 <sup>+</sup>	20 <sup>+</sup>		
(г/л)				(нг/мл)						
3,68										
G1	G2	G3	G4	0,07	0,62	2,5	60	20	20	7
2,7	0,4	0,43	0,15							

Содержание C3, C4 компонентов комплемента, в сыворотке крови также определялось в пределах допустимых норм. В биохимическом анализе крови было зафиксировано повышение уровней  $\alpha$ -фетопротейна и СРБ. Уровень кортизола соответствовал возрастной норме. По результатам ультразвукового исследования тимуса – эхопризнаки гипоплазии вилочковой железы, данных в пользу очаговых изменений тимуса нет.

Больной Ч. получал заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином, а также этиотропное и симптоматическое лечение по поводу обострения хронического бронхита. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, однако проявления атаксического синдрома и телеангиэктазии склер сохранялись.

Таким образом, нами выявлен больной Ч. с классической формой атаксии-телеангиэктазии. Вопреки отсутствию характерного семейного анамнеза, в целом течение заболевания носило типичный характер. Так, дебют болезни произошел в возрасте одного года, когда был диагностирован атаксический синдром. Склеральная телеангиэктазия, в свою очередь, впервые возникла в возрасте 2-х лет. Такая динамика развития А-Т полностью соответствует литературным данным относительно типичного начала проявлений атаксии на первом году жизни [12], и возникновения телеангиэктазий во временном промежутке от 2-х до 8-ми лет [12,13]. Важно указать, что помимо имеющихся у данного больного нарушений в виде частых падений и неустойчивости туловища, у таких пациентов, как правило, развивается ряд других патологических состояний. К наиболее частым проявлениям нейродегенеративных процессов при А-Т кроме мозжечковой атаксии также относятся окуломоторная апраксия, хореоатетоз, гипокинезия, дизартрия [1,14].

Другим весьма значимым проявлением описываемой патологии явилось наличие у представленного пациента иммунодефицитного состояния. Иммунодефицит регистрируется у 60-80% больных А-Т, и носит, как правило, комбинированный характер [1,15]. При этом наиболее часто (соответственно в 63-80% и 65% случаев) регистрируется снижение IgA и IgG<sub>4</sub> [1,15]. Вышеуказанные нарушения были зарегистрированы и у больного Ч. Кроме того, у данного пациента определялись низкие уровни общего IgG, субклассов IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>. Следует сказать, что если снижение содержания субкласса IgG<sub>2</sub> можно расценивать как достаточный характерный признак, встречающийся в 48% случаев А-Т [1], то снижение общего IgG и IgG<sub>1</sub> не типично для данной патологии. Так, в ряде исследований дефицит IgG выявлялся только у 18% больных, в то время как снижение IgG<sub>1</sub> вообще не регистрировалось [1]. Остается открытым вопрос о частоте снижения уровня IgE. Имеются сведения о том, что эти значения снижены примерно у 23% пациентов [1]. Важно отметить, что содержание IgM в сыворотке крови у рассматриваемого больного находилось в пределах нормы, что, согласно данным ряда публикаций, относится к типичным проявлениям А-Т [1,15].

Анализируя показатели клеточного иммунитета, следует отметить, что снижение уровня маркеров В и Т-клеток, зарегистрированных у больного Ч., достаточно характерно при А-Т [1,15]. Так, по данным некоторых авторов, сниженные уровни CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> определяются в 75%, 69% и 51% случаев соответственно [1]. При этом диагностированная у наблюдаемого пациента лимфопения встречается у 71% больных А-Т [1]. Следует отметить наличие сведений о том, что при данной патологии может определяться инверсия соотношения CD4/CD8, чего у больного Ч. не наблюдалось. Важ-

но подчеркнуть, что ультразвуковое исследование вилочковой железы определило гипоплазию тимуса, что полностью соответствует результатам ряда исследований, в которых на аутопсии больных А-Т у всех исследованных определялся гипоплазированный тимус эмбрионального типа [13,16].

Необходимо указать, что по данным отдельных авторов, характер нарушений иммунитета при А-Т весьма вариабелен, может не коррелировать с частотой, тяжестью и спектром переносимых инфекций, и, как правило, не прогрессирует со временем [1]. В тоже время, ряд исследований подчёркивают связь между тяжестью инфекционных осложнений и выраженностью иммунодефицита [13]. Кроме всего прочего, принципиально важным является тот факт, что оппортунистические инфекции у больных с А-Т как правило не развиваются. Наиболее часто в качестве этиологического фактора выступает различная бактериальная флора и вирусы. Поражения микотического генеза, в свою очередь, не характерны [13].

Обращает на себя внимание, что среди всех инфекций, являющихся ведущим проявлением иммунодефицитных состояний при А-Т, наиболее частыми являются синопульмональные [1,13,17]. На их долю приходится 80-83% инфекционных осложнений, при этом 52% составляют хронические бронхиты с бронхоэктазами или без них [18]. Поэтому наличие у больного Ч. хронического бронхита и эпизодов пневмонии в анамнезе является типичным при анализе рассматриваемой патологии. Нельзя также не отметить, что бронхолегочные инфекции при А-Т могут протекать достаточно тяжело, прогрессировать с развитием дыхательной недостаточности и летальным исходом [19].

При дальнейшем анализе течения заболевания у данного пациента следует отметить наличие у него доброкачественной опухоли – гемангиомы в области мошонки. Данный факт особо интересен, поскольку сопутствующие доброкачественные опухолевые процессы не типичны при А-Т, в отличие от злокачественных. В типичных случаях риск возникновения различных опухолей составляет до 38% пациентов, при этом на долю лейкозов и лимфом приходится 85% всех злокачественных неопластических процессов. Примечательно, что по данным аутопсии у таких больных неходжкинские лимфомы были обнаружены у 40% исследованных, а лейкозы и лимфогранулематоз у 20% и 10% соответственно [20,21]. Интересно отметить, что в структуре опухолевой патологии также имеются некоторые возрастные особенности. Так, дети более младшего возраста имеют тенденцию к развитию острого лимфолейкоза, в то время как у старших чаще диагностируются агрессивные Т-клеточные лейкозы и В-клеточные лимфомы. Следует, однако, сказать, что продолжительность жизни у детей с клас-

сическими формами неопластических процессов в целом выше, чем у больных А-Т с нетипичной опухолевой патологией (рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, меланома, лейомиомы и саркомы которые диагностируются у некоторых больных А-Т) [22,23].

Диагноз А-Т у больного Ч. нашел свое подтверждение наличием повышенного содержания  $\alpha$ -фетопротейна в сыворотке крови. Вышеуказанные нарушения регистрируются практически у всех больных А-Т [1]. Среди прочих диагностически значимых критериев заболевания отмечают снижение содержания внутриклеточного белка АТМ [1,8], и повышенную радиочувствительность культуры клеток *in vitro* [24]. Хромосомный анализ применяется для обнаружения транслокаций 7,14 пар хромосом, а генетический анализ позволяет диагностировать дефект гена АТМ [6,9]. К сожалению, вышеперечисленные методики диагностики относительно больного Ч. не применялись, и мы не имеем возможности оценить названные критерии.

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, синдром атаксии-телеангиэктазии был диагностирован на основании типичной клинической картины, с дебютом заболевания в возрасте одного года в виде атаксического синдрома, появлением в возрасте 2-х лет первой склеральной телеангиэктазии, частыми рецидивирующими синопульмональными инфекциями, подтверждаясь также данными лабораторных исследований, зафиксировавших: снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов класса А, субклассов  $G_2$ ,  $G_4$  при нормальных показателях  $IgM$ ; понижение экспрессии дифференцировочных антигенов  $CD20^+$ ,  $CD3^+$  и  $CD4^+$ , а также лимфопению и значительное повышение уровня  $\alpha$ -фетопротейна в сыворотке крови.

2. Течение заболевания у больного Ч. имело ряд не типичных особенностей, к которым следует отнести отсутствие семейного анамнеза, возникновение гемангиомы в области мошонки, а также снижение уровней как общего  $IgG$  так и его субкласса  $IgG_1$ .

3. Сведения по данной работе являются показательными относительно характерных клинических и лабораторных проявлений синдрома А-Т, и представляют интерес, как для специалистов практики здравоохранения, так и для научно-исследовательских работников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia/ A. Nowak-Wegrzyn, T.O. Crawford, J.A. Winkelstein [et al.]// J Pediatr. – 2004. – Vol.144. – P.505–511.
2. Boder E. Ataxia-telangiectasia/ E. Boder, R.P. Sedgwick// Psychiatr Neurol Med Psychol Beitr. – 1970. – Vol. 13-14. – P.8-16.
3. Woods C.G. Unusual features in the inheritance

- of ataxia-telangiectasia/ C.G. Woods, S.E. Bunday, AMR Taylor// *Hum Genet.* – 1990. – Vol. 84. – P.555-562.
4. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23/ R.A. Gatti, I. Berkel, E. Boder [et al.] // *Nature.* – 1988. – Vol. 336. – P.557-580.
5. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PL-3 kinase/ K. Savitsky, A. Bar-Shira, S. Gilad [et al.] // *Science.* – 1995. – Vol. 268. – P.1749-1753.
6. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects/ C Campbell, M. Mitui, L. Eng [et al.]// *Hum Mutat.* – 2003. – Vol.21. – P. 80–85.
7. Residual ataxia telangiectasia mutated protein function in cells from ataxia telangiectasia patients, with 5762ins137 and 7271T→G mutations, showing a less severe phenotype/ G.S. Stewart, J.I. Last, T. Stankovic [et al.]// *J Biol Chem.* – 2001. – Vol.276. – P.30133–30141.
8. Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression/ H.H. Chun, X. Sun, S.A Nahas [et al.]// *Mol Genet Metab.* – 2003. – Vol.80. – P.437–43.
9. Taylor A.M. Malignancy. DNA damage and chromosomal aberrations in ataxia-telangiectasia/ A.M. Taylor, M.J. Edwards// *IARC Sci Publ.* – 1982. – Vol. – 39. – P. 119-126.
10. Dork T. Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame splice mutations/ T. Dork, R. Bendix-Waltes, R.D. Wegner, M. Stumm// *Am J Med Genet.* – 2004. – Vol.126A. – P.272–277.
11. Survival probability in ataxia Telangiectasia/ T.O. Crawford, R. Skolasky, R. Fernandez [et al.]// *Arch Dis Child.* – 2006. – Vol.91. – P.610–611.
12. Boder E. Ataxia-telangiectasia: an overview / E. Boder// NY Alan R. Liss Kroc Foundation Series. – 1985. – Vol. 19. – P.1-63.
13. McFarlin D.E. Ataxia-telangiectasia/ D.E. McFarlin, W Strober, T.A. Waldmann// *Medicine.* – 1972. – Vol. 51. – P.281-314.
14. Purkinje cells in posterior cerebellar vermis encode motion in an inertial reference frame/ T.A. Yakusheva, A.G. Shaikh, A.M. [et al.]// *Green Neuron.* – 2007. – Vol.54. – P.973–985.
15. Intact T cell responses in ataxia telangiectasia. F. Pashankar , V. Singhal, I. Akabogu [et al.]// *Clin Immunol.* – 2006. – Vol.120. – P.156–162.
16. Boder E. Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. A preliminary report on 7 children, an autopsy, and a case history/ E. Boder, R.P. Sedgwick// *Univ S Calif Med Bull.* – 1957. – Vol. 9. – P.15-28.
17. Andrews B.F. A syndrome of ataxia, oculocutaneous telangiectasia, and sinopulmonary infection/ B.F. Andrews, F.M. Kopack, O.C. Bruton // *US Armed Forces Med J.* – 1960. – Vol. 11. – P.587-593.
18. Waldmann T.A. Immunological abnormalities in ataxia-telangiectasia. A Cellular and Molecular Link Between Cancer Neuropathology and Immune Deficiency/T.A. Waldmann // N.Y.: Wiley. – 1982. – P.37-51.
19. Sedgwick R.P. Ataxia-telangiectasia (208900; 208910; 208920). Hereditary Neuropathies and Spinocerebellar Atrophies/ R.P. Sedgwick, E. Boder// Amsterdam: Elsevier Science. – 1991. – P. – 347-423.
20. Spector B.D. Epidemiology of cancer in ataxia-telangiectasia. Ataxia-telangiectasia/ B.D. Spector, A.H. Filipovich, G.S. Perry III// Chichester: Wiley. – 1982. – P.103.
21. Hecht F. Cancer in ataxia-telangiectasia patients/ F. Hecht, B.K. Hecht// *Cancer Genet Cytogenet.* – 1990. – Vol. 46. – P.9-19.
22. Functional and computational assessment of missense variants in the ATM gene: mutations with increased cancer risk/ M. Mitui, S.A. Nahas, L.T. Du [et al.]// *Hum Mutat.* – 2009. – Vol.30. – P.12–21.
23. Australian Cancer Study; Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer/ S.V. Tavtigian, P.J. Oefner, D. Babikyan [et al.]// *Am J Hum Genet.*–2009.–Vol.85.– P.427–446.
24. Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing/ X. Sun, S.G. Becker-Catania, H.H. Chun [et al.]// *J Pediatr.* – 2002. – Vol.140. – P.724–731.