

УДК 616.24-002+616.8-007.1]-056.7-053.2

О.Р. Боярчук

Інтерстиціальне захворювання легень та нейродегенеративні розлади при синдромі FINCA: нові знання змінюють старі судження

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 103-107. doi 10.15574/SP.2022.125.103

For citation: Boyarchuk OR. (2022). Interstitial lung disease and neurodegeneration in FINCA syndrome: new knowledge changes old judgments. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 103-107. doi 10.15574/SP.2022.125.103.

Синдром FINCA (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) — нове генетичне поліорганне захворювання, спричинене мутацією в NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Захворювання маніфестує в ранньому віці інтерстиціальним ураженням легень, нейродегенеративними розладами, гемолітичною анемією, гастроінтестинальними порушеннями, дисфункцією печінки та іншими мультиорганними змінами. Синдром уперше описано у 2018 р. у 3 дітей, які померли до дворічного віку. Дослідження останніх років значно розширили спектр клінічних симптомів при синдромі FINCA, а також показали велику варіабельність тяжкості перебігу синдромів, особливо ураження органів дихальної системи. Враховуючи неврологічні проблеми у всіх описаних пацієнтів, NHLRC2 доцільно включити до панелей секвенування неврологічних захворювань (нейродегенеративних, порушення розвитку, епілептичної). Рецидивні інфекції дихальних шляхів та епізодичний діарейний синдром, а також гіпогаммаглобулінемія в більшості пацієнтів потребує вивчення ролі NHLRC2 білка у функціонуванні імунної системи.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: FINCA-синдром, інтерстиціальне захворювання легень, нейродегенеративні розлади, гемолітична анемія, епізодична діарея.

Interstitial lung disease and neurodegeneration in FINCA syndrome: new knowledge changes old judgments

O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

FINCA syndrome (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) is a new genetic multiorgan disease caused by a mutation in NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Disease manifests at an early age by interstitial lung disease, neurodegenerative disorders, hemolytic anemia, gastrointestinal disorders, liver dysfunction and other multiorgan changes. The syndrome was first described in 2018 in three children who died before the age of two. Studies in recent years have significantly expanded the range of clinical symptoms of FINCA syndrome, and also showed great variability in the severity of the symptoms, especially respiratory lesions. Taking into account the neurological problems in all described patients, NHLRC2 should be included in the sequencing panels of neurological diseases (neurodegenerative, neurodevelopmental disorders, epilepsy). Recurrent respiratory infections and episodic diarrhea, as well as hypogammaglobulinemia in most patients require study of the role of NHLRC2 protein in the functioning of the immune system.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: FINCA syndrome, interstitial lung disease, neurodegenerative disorders, hemolytic anemia, episodic diarrhea.

Синдром FINCA (fibrosis, neurodegeneration, cerebral angiomas) — нове генетичне поліорганне захворювання, спричинене мутацією в NHLRC2 (NHL repeat-containing protein 2). Захворювання маніфестує в ранньому віці інтерстиціальним ураженням легень, нейродегенеративними розладами, гемолітичною анемією, гастроінтестинальними порушеннями, дисфункцією печінки та іншими мультиорганними змінами [6,11,18].

Синдром FINCA вперше описаний у 2018 р. у трьох фінських дітей із двох сімей [18]. Дослідники дали назву синдрому з урахуванням провідних клінічних ознак, що визначали перебіг і наслідки хвороби. На сьогодні є близько 10 публікацій у PubMed, присвячених синдрому FINCA, в яких описані 13 випадків захворювання у світі, один з яких — в Україні [1,6,16,18].

NHLRC2 ген розташований у 10-й хромосомі і кодує слабо вивчений NHLRC2 білок, що містить N-кінцевий тіоредоксинподібний домен разом із шістьма повторами амінокислотної послідовності NHL (названими на честь трьох оригінальних генів NCL1, HT2A і LIN-41) [2,14]. Білок NHLRC2 експресується в багатьох органах і клітинах, у тому числі в ділянках мозку людини. Його функції до сьогодні досліджені слабо. Він бере участь у клітинній організації та відповідає за регуляцію транспортування везикул та динаміки цитоскелета [15]. Деякі дослідники припускають, що NHLRC2 відіграє важливу роль у регулюванні апоптозу, індукованого активними формами кисню [14]. Мутації NHLRC2 гена можуть викликати неконтрольований фіброз тканин і диференціацію фібробластів до міофібробластів [15]. Дисфункція везикулярно-

го транспортування є причиною схильності до нейродегенерації при хворобі FINCA [10].

Раніше не були встановлені асоціації мутації в NHLRC2 з будь-якими іншими захворюваннями людини [18].

Перші публікації про синдром FINCA описували захворювання як украй тяжке, з фіброзним ураженням легень і летальними наслідками, оскільки всі троє описаних дітей із двох сімей померли до 2-річного віку від прогресуючої дихальної недостатності [18]. Уперше описані діти із синдромом FINCA були хлопчиками, народженими від неспоріднених шлюбів. Захворювання маніфестувало у 2-місячному віці з неврологічних проявів, порушення харчування, гемолітичної анемії, респіраторних проблем, які мали прогресуючий перебіг і не нагадували жодного раніше відомого захворювання. Крім того, спостерігалася транзиторна печінкова дисфункція, затримка росту і розвитку. В однієї дитини був знижений імуноглобулін (Ig) G, в іншої – збільшений тимус. Дані комп'ютерної томографії показали інтерстиціальне захворювання легень, ателектази. Гістологічне дослідження підтвердило інтерстиціальний фіброз і раніше не описані гранульомоподібні ураження. З боку нервової системи виявлені церебральний ангіоматоз, вакуолярна дегенерація, втрата мієліну в білій речовині та нейронна дегенерація. Печінкові розлади проявлялися гепатомегалією, стеатозом і накопиченням колагену. Секвенування екзому (WES) виявило змішаний гетерозиготний варіант у NHLRC2 [18].

Четвертий випадок синдрому FINCA в дитини з України описаний нами разом із науковцями з генетичної лабораторії Єльського університету (США), у якій проводили WES [6]. Хлопчик народився доношеним із масою тіла 3050 г. Проте вже від народження в дитини спостерігалася інтерстиціальне запалення легень із вираженою дихальною недостатністю, гемолітична анемія, з приводу чого він до 6-місячного віку тричі перебував на стаціонарному лікуванні в медичних закладах різного рівня. З 6-місячного віку почали наростати неврологічні проблеми: м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, після року приєднався судомний синдром. З 8 місяців спостерігалися гастроентерологічні порушення у вигляді рецидивного гастроентериту, синдрому мальабсорбції. У хлопчика також відмічалася виражена деформація грудної клітки, білково-енергетична недостатність, рецидивні інфекції нижніх ди-

хальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, дефіцит IgG. Незважаючи на позитивні зміни з боку легень на комп'ютерній томографії, утримувалося тахіпноє. У віці 1 рік 9 місяців хлопчика прооперували з приводу деформації грудної клітки, одночасно провели біопсію легень, на якій підтвердили локальний фіброз. У післяопераційному періоді приєдналася респіраторна інфекція, з приводу чого хлопчик близько місяця лікувався стаціонарно, проте в подальшому почав добре набирати вагу, зменшилася частота і тяжкість епізодів респіраторних захворювань та розладів із боку шлунково-кишкового тракту, незначні позитивні зрушення були і в психомоторному розвитку. Проте гостре респіраторне захворювання в лютому 2020 року (не можна виключити COVID-19, підтвердити який на той час не було змоги) мало прогресуючий перебіг і призвело до смерті дитини віком 2 роки 5 місяців.

Загалом власний досвід підтвердив судження попередніх дослідників щодо фатальності синдрому FINCA від прогресуючої дихальної недостатності, незважаючи на те, що в нас з'явилася надія на життя дитини, враховуючи загальне поліпшення стану у 2-річному віці.

У 2021 р. опублікована робота німецьких науковців, які досліджували наявність NHLRC2 мутації в дітей з бази даних реєстру пацієнтів з інтерстиціальною хворобою легень у ранньому дитячому віці та додатковими неврологічними ознаками [16]. Загалом виявлені шість пацієнтів із трьох сімей з біалельними варіантами в NHLRC2. Двоє з цих дітей померли у віці до двох років (один хлопчик і одна дівчинка), а четверо інших були живими на момент дослідження, їхній вік становив від 4 до 14 років (один хлопчик і троє дівчаток). Інтерстиціальна хвороба легень була виражена майже у всіх пацієнтів у ранньому віці та стабілізувалася протягом захворювання, при цьому затримка нервово-психічного розвитку мала найбільш виражений клінічний результат. Окрім цього, в дітей також відмічались епізоди діареї, проте лише у двох пацієнтів спостерігалася анемія. У 3 із 4 дітей рівень IgG був зниженим. Практично всі діти мали труднощі при годуванні, недостатню вагу та порушення зору [16].

Показано, що синдром FINCA може мати клінічні прояви різного ступеня тяжкості і, що найголовніше, захворювання не завжди є фатальним, як вважалося раніше, і діти мають шанси на виживання.

Таблиця

Клінічні ознаки живих і померлих пацієнтів із синдромом FINCA, описані в літературних джерелах

Симптоми	Пацієнти із синдромом FINCA		
	померлі (n=6)	живі (n=7)	усі (n=13)
Стать: ч/ж	5/1	1/6	6/7
Походження	фінське (3), українське (1), грецьке (2)	грецьке (1), бельгійське (1), йорданське (2), польське (3)	фінське (3), українське (1), грецьке (3), польське (3), йорданське (2), бельгійське (1)
Мутації: гомозиготна/гетерозиготний компаунд	0/5	4/3	4/8
Початок хвороби, місяці	0–7	0–12	0–12
Час останнього спостереження, роки	1–2,5 (13–29 місяців)	4–14	1–14
Ознаки ураження дихальної системи:			
Рецидивні інфекції дихальних шляхів	6/6	5/6	11/12
Прогресуючий перебіг дихальних розладів	5/6	3/7	8/13
Гістологічні зміни легень:			
фіброз	4/6	0	4/7
гранульомоподібні зміни	3/6	0	3/7
альвеолярний протеїноз	1/6	0	1/7
пневмонія, пневмоніт	1/6	1/1	2/7
Неврологічні порушення:			
Дратівливість	6/6	7/7	13/13
Гіпотонія	6/6	6/7	12/13
Затримка розвитку	6/6	7/7	13/13
Стереотипні рухи рук	0/0	3/3	3/3
Проблеми з годуванням	6/6	3/7	9/13
Поганий візуальний контакт	5/6	4/7	9/13
Судоми	5/6	3/7	8/13
Атрофія мозку	5/5	1/5	6/10
Ангіоматоз	3/5	0/5	3/10
Стоншення мозолистого тіла	4/5	2/5	6/10
Гастроентерологічні порушення:			
Епізодична діарея	6/6	2/5	7/11
Гепатомегалія	5/6	0/4	5/10
Транзиторна дисфункція печінки	3/6	3/7	6/13
Гемолітична анемія	4/6	3/7	7/13
Транзиторна панцитопенія	1/5	0/7	1/12
Кардіомегалія	2/6	0/4	2/10
Дефіцит IgG	4/5	4/5	8/10

Дещо іншим шляхом пішли дослідники з Польщі [1]. У 2022 р. вони опублікували наукову роботу, у якій вивчали наявність мутацій в NHLRC2 гені у пацієнтів із неврологічними та психологічними розладами. Дослідники описали трьох пацієнтів як з раніше відомими гетерозиготними варіантами мутаціями в гені NHLRC2, так і з новими варіантами міссенсу в цьому гені. У двох випадках виявили гомозиготну мутацію с.442G>T, р.(D148Y). Зазначене дослідження зруйнувало існуючий до тепер стереотип щодо ураження легень при синдромі FINCA, оскільки в описаних випадках не виявили інтерстиціального захворювання легень, також магнітно-резонансна томографія не показала виражених нейродегенеративних порушень. У клінічній картині перше місце посіли

проблеми з поведінкою (спалахи агресії, дефіцит уваги та дратівливість), інтелектуальна недостатність із вираженою затримкою мовлення при відносному збереженні розуміння мови. Враховуючи стереотипні рухи кінцівок, порушення дрібної моторики та мовлення, у двох дівчаток підозрювали атиповий синдром Ретта. Автори запропонували включити NHLRC2 до панелей секвенування наступного покоління для синдрому Ретта [1]. Отже, розширено нейропсихологічний фенотип, пов'язаний з геном NHLRC2.

В усіх трьох пацієнтів спостерігалися рецидивні інфекції дихальних шляхів і зниження рівня IgG. Враховуючи і більш ранні повідомлення про гіпогаммаглобулінемію в пацієнтів із синдромом FINCA, питання включення цьо-

го синдрому до вроджених помилок імунітету з дефектами антитілоутворення потребує подальшого вивчення. Крім того, практично в усіх описаних дітей відмічалися рецидивні інфекції дихальних шляхів незалежно від наявності інтерстиціального захворювання легень, що також може вказувати на порушення в функціонуванні імунної системи [3,13,17].

Кожне нове дослідження і описані випадки розширювали як спектр клінічних проявів синдрому FINCA, так і ступінь їхньої тяжкості, що підтверджує необхідність нових досліджень і поширення знань серед медичної спільноти щодо клінічних проявів рідкісних захворювань [4,5].

Підсумувавши відомі на сьогодні дані про клінічні прояви синдрому FINCA (табл.), можна зробити висновок, що цей синдром уражує різні органи і системи організму, передусім нервову, дихальну і травну, може мати різний ступінь тяжкості. Саме інтерстиціальне ураження легень і прогресуюча дихальна недостатність призводять до летальних наслідків. Звертає на себе увагу, що 6 (85,7%) із 7 живих пацієнтів були жіночої статі, тоді як серед померлих переважали особи чоловічої статі – 5 (83,3%) із 6, що може свідчити про легший перебіг захворювання в осіб жіночої статі. Проте ця гіпотеза потребує додаткового підтвердження в більших групах пацієнтів.

Серед живих пацієнтів частіше зустрічалися гомозиготні мутації NHLRC2 гена (4 з 7 пацієнтів). Серед симптомів, які зустрічалися частіше в померлих пацієнтів, можна виділити прогресуючий перебіг дихальних розладів і гістологічні зміни легень у вигляді фіброзу, гранульомоподібних змін; атрофію мозку, церебральний ангіоматоз, судоми; епізодичну діарею, гепатоспленомегалію.

У всіх пацієнтів спостерігалися неврологічні порушення із затримкою розвитку, порушенням поведінки. Причому затримка психомоторного розвитку також була різного ступеня вираженості: від кількох місяців до глибокої затримки (одна дитина не сиділа у віці 4 роки, інша – почала ходити в 4 роки). Значні проблеми спостерігали і в мовленнєвому розвитку. Більшість дітей мали затримку мовленнєвого розвитку, у віці 6–13 років вимовляли окремі слова. Окрім того, діти з польської когорти мали хитку ходу та стереотипні рухи верхніми кінцівками [1].

Проблемним є питання лікування синдрому FINCA. Оскільки найбільш критичним є ура-

ження легень, швидкий розвиток фіброзу, то саме лікування інтерстиціального захворювання легень потребує першочергового вирішення.

Європейський протокол діагностики та початкового лікування інтерстиціальних захворювань легень у дітей [7] базується на методі Дельфі для досягнення консенсусу провідних експертів. Лікування передбачає застосування внутрішньовенних і пероральних кортикостероїдів, а також додаткові методи лікування, такі як гідроксихлорохін та азитроміцин. Існуючі публікації щодо синдрому FINCA більше спрямовані на опис клінічних симптомів захворювання, ніж на лікування, тому неможливо оцінити відповідність проведеного лікування та його ефективність.

Враховуючи наявність фіброзних змін у легенях, які зумовлювали тяжкість перебігу та вплив білка NHLRC2 на формування неконтрольованого фіброзу тканин і диференціацію фібробластів до міофібробластів, як опцію лікування можна розглядати застосування антифібротичних препаратів, зокрема пірфенідону чи інгібітора протеїнтирозинкінази нінтеданібу. Ці препарати успішно призначаються дорослим пацієнтам з ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом, системною склеродермією з фіброзом легень, неklasифікованим прогресуючим інтерстиціальним захворюванням легень із фіброзом [8,9,12]. На цей час вказані препарати не застосовуються в дітей.

Польський досвід показав, що в однієї дитини з когорти FINCA-синдрому діарея була тимчасово усунена за допомогою кромогліцевої кислоти [1]. Це лікування було пробним як рішення «останнього шансу» і не мало жодних підстав із боку маркерів алергії. Відомо, що кромогліцева кислота перешкоджає активації тучних клітин і дегрануляції, а також пригнічує хемотаксис нейтрофілів. Тому необхідно подальше вивчення потенційного зв'язку дисфункції в NHLRC2 гені та порушення функції тучних клітин і нейтрофілів.

Висновки

Отже, дослідження останніх років значно розширили спектр клінічних симптомів при синдромі FINCA, а також показали велику варіабельність тяжкості перебігу симптомів, особливо ураження органів дихальної системи. Враховуючи неврологічні проблеми у всіх описаних пацієнтів, NHLRC2 доцільно включити до пане-

лей секвенування неврологічних захворювань (нейродегенеративних, порушення розвитку, епілептичних). Рецидивні інфекції дихальних шляхів та епізодичний діарейний синдром, а також гіпогаммаглобулінемія в більшості пацієнтів потребують вивчення ролі NHLRC2 біл-

ка у функціонуванні імунної системи. Подальші дослідження на більшій когорті виявлених пацієнтів дадуть змогу визначити предиктори тяжкості та життєвозагрозливих станів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Badura-Stronka M, Śmigiel R, Rutkowska K et al. (2022). FINCA syndrome-Defining neurobehavioral phenotype in survivors into late childhood. *Mol Genet Genomic Med.* 10 (4): e1899. doi: 10.1002/mgg3.1899.
- Biterova E, Ignatyev A, Uusimaa J, Hinttala R, Ruddock LW. (2018). Structural analysis of human NHLRC2, mutations of which are associated with FINCA disease. *PLoS One.* 13 (8): e0202391. doi: 10.1371/journal.pone.0202391.
- Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology.* 7 (3): 113–119.
- Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union.* 54 (1): 11–19.
- Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrica Polska.* 93 (3): 221–228.
- Brodsky NN, Boyarchuk O, Kovalchuk T et al. (2020). Novel compound heterozygous variants in NHLRC2 in a patient with FINCA syndrome. *J Hum Genet.* 65 (10): 911–915. doi: 10.1038/s10038-020-0776-0.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. (2015). European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 70 (11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. (2019). Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 380 (26): 2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. (2019). Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 381 (18): 1718–1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Hiltunen AE, Kangas SM, Ohlmeier S et al. (2020). Variant in NHLRC2 leads to increased hnRNP C2 in developing neurons and the hippocampus of a mouse model of FINCA disease. *Mol Med.* 26 (1): 123. doi: 10.1186/s10020-020-00245-4.
- Horvath B, Kloesel B. (2022). FINCA syndrome, a novel interstitial lung and multiorgan disease. *Paediatr Anaesth.* doi: 10.1111/pan.14475.
- Maher TM, Corte TJ, Fischer A et al. (2020). Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 8 (2): 147–157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
- Marunchyn TA, Volokha AP. (2019). Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review). *Modern Pediatrics.Ukraine.* 5(101): 123132. doi: 10.15574/SP.2019.101.123.
- Nishi K, Iwaihara Y, Tsunoda T et al. (2017). ROS-induced cleavage of NHLRC2 by caspase-8 leads to apoptotic cell death in the HCT116 human colon cancer cell line. *Cell Death & Disease.* 8: 3218.
- Paakkola T, Salokas K, Miinalainen I et al. (2018). Biallelic mutations in human NHLRC2 enhance myofibroblast differentiation in FINCA disease. *Hum Mol Genet.* 27 (24): 4288–4302. doi: 10.1093/hmg/ddy298.
- Rapp CK, Van Dijck I, Laugwitz L et al. (2021). Expanding the phenotypic spectrum of FINCA (fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomas) syndrome beyond infancy. *Clin Genet.* 100 (4): 453–461. doi: 10.1111/cge.14016.
- Thalhammer J, Kindle G, Nieters A et al. (2021). European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 148 (5): 1332–1341. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015.
- Uusimaa J, Kaarteenaho R, Paakkola T et al. (2018). NHLRC2 variants identified in patients with fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomas (FINCA): characterisation of a novel cerebropulmonary disease. *Acta Neuropathol.* 135 (5): 727–742. doi: 10.1007/s00401-018-1817-z.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2022 р., прийнята до друку 17.09.2022 р.