

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ НУНАН НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Ризничук М.О.

*К.мед.н., асистент кафедри педіатрії та медичної генетики  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

Ластівка І.В.

*К.мед.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

Резюме. У статті описаний синдром Нунан (син.: синдром Ульріха-Нунан, тернероїдний синдром з нормальним каріотипом) — рідкісна уроджена патологія, що успадковується за автосомно-домінантним типом, носить сімейний характер, проте трапляються і спорадичні випадки. Для синдрому характерний фенотип як при синдромі Шерешевського-Тернера в осіб жіночої та чоловічої статі з нормальним каріотипом. Представлено клінічне спостереження. Показані складності диференційної діагностики, недостатня інформованість клініцистів про даний синдром.

Ключові слова: синдром Нунан, діагностика, діти.

Вступ. Нунан синдром (НС) — це автосомно-домінантне захворювання, яке характеризується низьким зростом, типовими лицевими дизморфіями та уродженими вадами серця. Поширеність НС, становить 1 на 1000 і 1 на 2500 новонароджених [1].

Детально синдром описано у 1963 році американкою, лікарем-кардіологом Жаклін Нунан, яка повідомила про дев'ять пацієнтів із стенозом клапана легеневої артерії, малим зростом, гіпертелоризмом, помірним зниженням інтелекту, птозом, крипторхізмом і скелетними аномаліями. Цей фенотип був подібний до синдрому Шерешевського-Тернера, але каріотип у пацієнтів був нормальним. Лікар Нунан, помітила, що в дітей з рідкісною вадою серця — стенозом клапана легеневої артерії — часто траплялися певні фізичні аномалії у вигляді низького зросту, короткої шиї із крилоподібними складками, широко розставлені очі та низько розташовані та деформовані вушні раковини. Хлопчики і дівчатка хворіли однаково часто [1].

Причиною синдрому Нунан є мутація гена RTPN11, яка виявляється приблизно у 50% хворих. Найбільше число мутацій при даній патології локалізовано в екзонах 3,7 і 13 гена RTPN11, що кодують домени білка, які відповідають за перехід протеїну в активний стан. Білок, який кодується геном RTPN11, відноситься до регуляторів відповіді еукаріот на зовнішні сигнали. [3].

Ген синдрому Нунан локалізований на довгому плечі хромосоми 12. Не виключена генетична гетерогенність синдрому. Також описано спорадичні і сімейні форми синдрому з автосомно-домінантною формою спадкування. Мутантний ген успадковується, як правило, від матері, так як чоловіки із даною патологією, внаслідок наявності вад розвитку сечостатевої системи часто безплідні. Більшість описаних випадків є спорадичними, викликаними мутаціями de novo [2].

Фенотип хворих з синдромом Нунан подібний на синдром Тернера: коротка шия з крилоподібними складками, низьким ростом волосся на шиї, низький

зріст, гіпертелоризм очних щілин. Також синдром часто супроводжується наступними аномаліями: антимоноголоїдний розріз очних щілин, опущені вниз зовнішні кути очних щілин, птоз, епікантус, низько розташовані деформовані вушні раковини, аномалії прикусу, щілина язичка м'якого піднебіння, готичне піднебіння, мікрогнатія й мікрогенія. Грудна клітка широка із гіпоплазованими широко розставленими сосками, грудина виступає у верхній частині і западає в нижній. Близько 1/5 хворих мають патологію скелета. Найчастіше трапляється воронкоподібна деформація грудної клітки, кіфоз, сколіоз, іноді — зменшення числа шийних хребців та їх зрощення, що нагадує аномалії при синдромі Кліппеля-Фейля [4].

У хворих з синдромом Нунан зазвичай світле густе кучеряве волосся, часто трапляються пігментні плями на шкірі, гіпертрихоз, дистрофія нігтьових пластинок, аномалії прорізування і розташування зубів, схильність до утворення келоїдних рубців, підвищена розтяжність шкіри. У третини хворих відзначаються периферичні лімфатичні набряки, частіше лімфедема кистей і стоп проявляється у дітей раннього віку. Часто трапляється патологія зору (міопія, косоокість, помірний екзофтальм тощо). Найчастішим симптомом буде незначна затримка росту (трапляється приблизно у 75% хворих), більше виражена у хлопчиків. Відставання в рості маніфестує в перші роки життя, рідше відзначається незначний дефіцит росту і маси при народженні. З перших місяців життя відзначається зниження апетиту. Кістковий вік зазвичай відстає від паспортного.

Характерною ознакою синдрому є одно- або двобічний крипторхізм, що трапляється у 70-75% хворих хлопчиків, у дорослих хворих відзначається азооспермія, олігоспермія, дегенеративні зміни яєчок. Проте пубертат настає спонтанно, але з деякою затримкою. У дівчаток часто спостерігається порушення менструального циклу. Фертильність може бути нормальною у хворих обох статей.

Незначна розумова відсталість виявляється більш ніж у половини хворих. Часто відзначаються особливості поведінки, розгалумування, синдром дефіциту уваги. Мова звичайно розвинена краще, ніж інші інтелектуальні сфери. Ступінь зниження інтелекту не корелює з тяжкістю соматичних порушень. У поодиноких випадках можуть бути вади розвитку центральної нервової системи (гідроцефалія, спинномозкові грижі), тромбоемболічні інфаркти мозку, можливо, пов'язані з гіпоплазією судин [4].

Серед вад внутрішніх найбільш типовими є серцево-судинні аномалії: клапанний стеноз легеневої артерії (60% хворих), гіпертрофічна кардіоміопатія (20-30%), структурні аномалії мітрального клапана, дефекти передсердної перегородки, тетрада Фалло; коарктація аорти описана виключно у хворих чоловічої статі.

У третини хворих реєструються аномалії сечовидільної системи (гіпоплазія нирок, подвоєння мисок, гідронефроз, мегауретер тощо).

Є повідомлення про поєднання синдрому Нунан із лейкемією і рабдіоміосаркомою, що може свідчити про деяке підвищення ризику малігнізації у цих хворих [5].

Специфічних біохімічних маркерів для діагностики синдрому Нунан не існує. У деяких хворих виявляється зниження спонтанної нічної секреції гормону росту при нормальному відповіді на фармакологічні стимулюючі тести (клофеліном і аргініном), зниження рівня соматомедину-С і зниження

реакції соматомединів на введення гормону росту.

Діагноз «синдром Нунан» ставиться на підставі клінічних ознак, в деяких випадках діагноз підтверджується результатами молекулярно-генетичного дослідження. Критерії діагностики синдрому включають наявність характерного фенотипу (при нормальному каріотипі) у поєднанні з певними аномаліями: патології серця, низький зріст або крипторхізм (у хлопчиків), затримка статевого дозрівання (у дівчаток). Для виявлення серцево-судинної патології необхідне проведення ультразвукового дослідження серця з динамічним визначенням розмірів порожнин і стінки шлуночків.

Диференціальна діагностика проводиться з: у дівчаток диференційний діагноз проводиться в першу чергу з синдромом Тернера; уточнити діагноз дозволяє цитогенетичне дослідження. Фенотипічні ознаки синдрому Нунан трапляються при ряді інших захворювань: синдромі Вільямса, синдромі LEOPARD, Дубовиця, кардіо-фаціо-шкірному синдромі, Корнелії де Ланге, Коена, Рубінштейна-Тейбі [6]. Точна ідентифікація цих захворювань буде можлива тільки при проведенні цитогенетичних досліджень.

Лікування хворих з синдромом Нунан спрямоване на усунення вад серцево-судинної системи, нормалізацію психічних функцій, стимуляцію росту і статевого розвитку.

#### Клінічне спостереження

Хлопчик Б., 14 років (рис. 1), спостерігався за місцем проживання лікарем-генетиком із діагнозом: затримка росту. Стигми дизембріогенезу. Амбліопія. Атрофія зорових нервів. Ністагм горизонтальний. Правобічний крипторхізм.



Рис. 1. Хлопчик Б., 14 років. Особливості фенотипу дитини з синдромом Нунан (подовжений лицевий скелет з «пухкими щічками», коротка шия, крилоподібні складки на шиї, ніс укорочений з відкритими вперед ніздрями, пухкі губи, кутики рота опущені, скошене підборіддя, антимонолоїдний розріз очних щілин, птоз, низько опущені та деформовані вуха, воронкоподібна грудна клітка, ромбоподібні брови)

Звернувся зі скаргами на низький зріст, погіршення пам'яті, швидку втомлюваність.

Анамнез сімейний: батьки українці за національністю, які не перебувають у близькоспорідненому шлюбі і не мають професійних шкідливостей, здорові. Зріст батька — 162 см, зріст матері — 154 см. У родоводі випадків психічних захворювань, епілепсії, затримки розвитку не виявлено. По материнській лінії родичі з малим зростом.

Анамнез життя і захворювання: хлопчик від першої вагітності, яка перебігала нормально. Пологи перші, у строк, стимульовані, маса при народженні — 3000 г, довжина — 51 см. Закричав відразу, оцінка за шкалою Апгар — 7/8 балів. При

народженні неонатологом звернуто увагу на незвичайний фенотип дитини, рекомендовано дослідження каріотипу, результат — 46, XY (нормальний чоловічий каріотип). Був запідозрений уроджений гіпотиреоз, проведено дослідження тиреоїдного профілю, результат — нормальний тиреоїдний статус. Далі дитина знаходилася під спостереженням генетика із затримкою росту з чотирьох років. Ранній постнатальний період — без особливостей. Моторний розвиток за віком, перші слова — до року.

У віці 14 років консультований генетиком з приводу зниження росту, втомлюваності, зниженої пам'яті. Враховуючи невизначеність діагнозу за місцем проживання, дитина направлена у Львівський міжбласний медико-генетичний центр з метою уточнення діагнозу.

Дані об'єктивного обстеження:

Зріст — 138 см, вага – 30 кг.

Фізичний розвиток нижче середнього, гармонійний. Sds зросту відповідає -2 (норма — -2 + 2). Особливості фенотипу (рис.1): подовжений лицевий скелет з «пухкими щічками», коротка шия, крилоподібні складки на шиї, ніс укорочений з відкритими вперед ніздрями, пухкі губи, кутики рота опущені, скошене підборіддя, антимонголоїдний розріз очних щілин, птоз, низько опущені та деформовані вуха, воронкоподібна грудна клітка, ромбоподібні брови. По внутрішніх органах — без особливостей. Статевий розвиток за Tanner — I (що відповідає допубертатному періоду).

Дані лабораторних та функціональних досліджень:

Клінічний аналіз крові і сечі - норма. Біохімічний аналіз крові - показники в межах норми.

Тиреоїдний профіль (ТТГ) – 2,2 ммоль / л (норма - 0,3-3,5). Рівень тестостерону – 2,2 нг/мл (норма – 2,5-6,5 нг/мл). Соматотропний гормон (СТГ) базальний рівень – 2,2 нг / мл (норма - 0-10), після стимуляції клофеліном (0,000075 мг) – 8,5 нг/мл (норма – 7-10).

УЗД щитовидної залози та внутрішніх органів — без патології.

ЕКГ — синусова тахікардія, нормальне положення електричної вісі серця.

ЕхоКГ — ПМК I ступеня з мінімальною регургітацією, міксоматозна потовщення стулок мітрального клапана, додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка.

Ро-графія кистей рук - кістковий вік 10-11 років.

ЕЕГ-патернів епілептичної активності не зареєстровано.

МРТ головного мозку — без патологічних змін.

Аудіограма — без патології.

Консультації спеціалістів:

Ендокринолог – затримка росту та статевого розвитку. Правобічний крипторхізм.

Окуліст — амбліопія. Атрофія зорових нервів. Ністагм горизонтальний.

Невролог — вегетосудинна дистонія. Невротичні реакції.

Кардіолог — функціональна кардіопатія.

Хірург-ортопед — порушення постави. Деформація грудної клітки.

Генетик — синдром Нунан.

Враховуючи фенотип дитини, дані анамнезу, результати додаткових досліджень, поставлено діагноз «синдром Нунан».

Лікування: дитині рекомендований прийом йодомарину 200 мкг / добу; віт. Е та фолієвої кислоти, контроль показників тиреоїдного профілю; спостереження хірурга-ортопеда, кардіолога.

Висновок. Таким чином, представлене клінічне спостереження демонструє складності диференційно-діагностичного пошуку, необхідність інтегрувати окремі ознаки в загальний фенотип того чи іншого патологічного стану для цілеспрямованої своєчасної діагностики окремих форм спадкових захворювань. Своєчасна діагностика, уточнення генезу кожного синдрому особливо важливі, тому що дозволяють знайти оптимальний підхід до лікування цих станів, профілактиці можливих ускладнень; попередженню повторного виникнення спадкових хвороб в уражених сім'ях (медико-генетичне консультування). Це диктує необхідність лікарям різних спеціальностей чітко орієнтуватися в потоці спадково зумовленої патології.

### *Література:*

1. Клинико-молекулярно-генетический анализ синдрома Нунана / Т.В.Федотова, В.А.Кадникова, О.А.Щагина [и др.] // Материалы VI-го съезда Российского общества медицинских генетиков. Медицинская генетика, приложение к №5. – 2010. - С.184.
2. Симптоми и синдромы в эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева. - 1-е изд. - X.: ООО «С.А.М.», Харьков, 2006. - С. 116-117.
3. Baird P. Noonan's syndrome (XX and XY Turner phenotype) in three generations of a family / P.Baird, B.De Jong // J. Pediatr. – 1972. – V. 80. - P. 110–114.
4. Clinical variability in a Noonan syndrome family with a new PTPN11 gene mutation / D.R. Bertola, A.C. Pereira, P. S. L. de Oliveira [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2004. V. 130A. - P. 378-383.
5. Hasegawa T. Coarctation of the aorta and renal hypoplasia in a boy with Turner/Noonan surface anomalies and a 46, XY karyotype: a clinical model for the possible impairment of a putative lymphogenic gene(s) for Turner somatic stigmata / T.Hasegawa, T. Ogata et al. // Hum. Genet. – 1996. - V. 97. – P. 564-567.
6. Ward K.A., Moss C., McKeown C. The cardio-facio-cutaneous syndrome: a manifestation of the Noonan syndrome? / Ward K.A., Moss C., McKeown C. // Br. J. Dermatol., 1994, vol. 131, p. 270–274.