

СЕМЕЙНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ СИНДРОМА НУНАН: КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТАХ В ГЕНЕ PTPN11

Румянцева Наталья Владимировна, Зобикова Ольга Леонидовна, Голубева Светлана Владимировна

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

rumiantseva@inbox.ru

Ключевые слова: синдром Нунан; ген PTPN11; аутосомно-доминантное наследование; врожденный порок сердца.

Введение. Синдром Нунан (СН) — заболевание группы Расопатий, обусловленное мутациями в генах, кодирующих компоненты RAS-MAPK сигнального пути. Данный сигнальный путь опосредует процессы, связанные с делением, ростом и дифференцировкой клеток. Частота СН оценивается 1:1000–2500. Мутации в гене PTPN11 выявляются в 50% случаев, доля семейных форм составляет до 60%. СН проявляется низкорослостью, типичным паттерном лицевых дисморфий, врожденным пороком сердца (ВПС), аномалиями скелета. Витальный прогноз, как правило, зависит от наличия и типа ВПС, инвалидизация определяется тяжестью олигофрении и нарушением слуха.

Цель. оценить кардиологический статус пациентов в семейных наблюдениях СН с мутациями в гене PTPN11.

Материалы и методы. Проведен клинико-генеалогический анализ, выполнены инструментальные, цитогенетическое (GTG-banding), молекулярно-генетическое (секвенирование по Сенгеру) исследования.

Результаты и обсуждение. Пробанды — дети с ВПС и сочетанными аномалиями развития, имеющие нормальный кариотип. По результатам секвенирования у пробандов и их родителей с признаками СН идентифицированы патогенные варианты в гене PTPN11.

Наблюдение 1. В семье 2-летняя девочка и ее мать имеют признаки СН: лицевые дисморфии, низкий рост, короткую шею, деформацию грудной клетки. У ребенка установлены ВПС: множественные дефекты межпредсердной перегородки, гипертрофия миокарда, дилатация правого желудочка, сужение устья правой ветви легочной артерии, дисфункция аортального клапана (АоК); атриовентрикулярная блокада 3 степени. В 1 год 10 месяцев имплантирован кардиостимулятор. Также диагностированы гипоплазия поджелудочной железы, лимфостаз, миело-моноцитарный лейкоз. У матери определялись пограничный интеллект, микроцефалия, тетрада Фалло. По данным секвенирования гена PTPN11 выявлена мутация с.182A>G (p.Asp61Gly).

Наблюдение 2. Клинические проявления СН наблюдались у 10-летней девочки и ее матери. Общими признаками были нормальный интеллект, лицевые дисморфии, короткая шея с птеригиями, крыловидные лопатки, поясничный лордоз, клинодактилия IV-V кистей. У девочки физическое развитие соответствовало средним возрастным значениям; установлен ВПС: стеноз легочной артерии (СЛА), дисплазия митрального клапана (МК); определялись аномалии развития: нефроптоз, гипоплазия матки, пупочная грыжа. У матери рост составлял 144 см, ВПР не выявлены. По результатам молекулярно-генетического исследования в гене PTPN11 идентифицирована мутация с.922A>G (p.Asn308Asp).

Наблюдение 3. Трехлетняя девочка и ее отец имеют сходные проявления СН: лицевые дисморфии, множественные гиперпигментированные пятна, скелетные нарушения. У девочки наблюдались короткая шея, клинодактилия V кистей; определялись гипертрофия межжелудочковой перегородки, регургитация на МК; по данным ЭКГ диагностированы миграция водителя ритма в пределах правого предсердия; признаки гипертрофии миокарда желудочков. При осмотре отца отмечен нормальный интеллект и физическое развитие (рост 176 см), воронкообразная

деформация грудной клетки, кифоз; кардиологические нарушения: гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки обструкции выносящего тракта; регургитация 1–2 степени на МК, АоК и клапане легочной артерии. По результатам ДНК-исследования установлена мутация с.1403 C>T (p.Thr458Met).

Наблюдение 4. В семье мальчик и его мать имеют фенотип СН. При рождении у ребенка выявлены лицевые дисморфии, ВПС, пневмоторакс, асцит, лимфедема стоп, двусторонний крипторхизм. В 3,5 года физическое, психомоторное и речевое развитие соответствовало возрасту. Отмечались короткая шея, бочкообразная деформация грудной клетки, паховая грыжа, крипторхизм. По данным ЭхоКГ установлен надклапанный СЛА, дисфункция ТК, гипертрофия миокарда левого желудочка. Рост матери — 154 см, определились лицевые дисморфии, множественные гиперпигментированные пятна, сколиоз, ВПС: надклапанный СЛА. При ДНК-анализе обнаружена мутация с1516 T>A (p.Ser502Thr).

Таким образом, частота кардиологической патологии в представленной группе пациентов составила 7/8 (87,5%). Потомство имеет более тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы, 3 детям проведено оперативное лечение ВПС.

Заключение. Спектр ВПС в представленных семьях соответствует опубликованным данным: СЛА, ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, изменения клапанов, кардиомиопатия. Ввиду высокого (50%) риска наследования заболевания при семейных формах СН целесообразно проведение УЗ мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы плода. В семьях с установленным дефектом гена возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики генотипа плода.