

Синдром Нунан: два клинических случая у детей

Н.А. Белых¹, доктор медицинских наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии (*nbelyh68@mail.ru*), ORCID: 0000-0002-5533-0205

М.Д. Кравец¹, студентка 5 курса педиатрического факультета (*maria.nevidimaya@yandex.ru*), ORCID: 0009-0008-1846-3798

И.В. Пизнюр¹, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии (*innaabramova@yandex.ru*), ORCID: 0000-0002-9267-439X

А.С. Жданкина², невролог, детское неврологическое отделение, ORCID: 0009-0005-3941-1020

В.В. Гаврилова³, педиатр, заведующая педиатрическим отделением № 2 (*valvad66@bk.ru*), ORCID: 0009-0001-6841-036X

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9);

² Государственное учреждение здравоохранения "Областная детская больница" (398055, г. Липецк, ул. Московская, д. 6 «а»);

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника №3» (390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д.1В).

Синдром Нунан — редкая врожденная патология, как правило, наследуется по аутосомно-доминантному типу, носит семейный характер, однако встречаются и спорадически. Клиническими проявлениями является низкий рост, типичная дисморфология лица и врожденные пороки сердца. Встречается данная патология с частотой от 1 : 1000 до 1 : 2500 живорожденных. Основными чертами лица являются гипертелоризм с антимоноголоидным разрезом глаз, птоз и низко посаженные уши с утолщенной спиралью. В статье приведены два клинических случая с различными клиническими проявлениями у пациентов в возрасте 5 и 11 лет.

Ключевые слова: синдром Нунан, дети, низкорослость.

Noonan Syndrome: two clinical cases in children

N.A. Belykh¹, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics (*nbelyh68@mail.ru*), ORCID: 0000-0002-5533-0205

M.D. Kravets¹, 5th year student of the Pediatric Faculty (*maria.nevidimaya@yandex.ru*), ORCID: 0009-0008-1846-3798

I.V. Piznyur¹, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics (*innaabramova@yandex.ru*), ORCID: 0000-0002-9267-439X

A.S. Zhdankina², Neurologist, Pediatric Neurological Department, ORCID: 0009-0005-3941-1020

V.V. Gavrilova³, Pediatrician, Head of Pediatric Department No. 2 (*valvad66@bk.ru*), ORCID: 0009-0001-6841-036X

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026)

² The state healthcare institution "Regional Children's Hospital" (6 "a", Moskovskaya str., Lipetsk, 398055);

³ The state budgetary institution of the Ryazan region "Urban Children's Polyclinic No. 3" (1B, Internatsionalnaya str., Ryazan, 390039).

Noonan syndrome is a rare congenital disease, usually inherited in an autosomal dominant manner, and is familial in nature, but it also occurs sporadically. Clinical manifestations include stunting, typical facial dysmorphology, and congenital heart defects. Noonan syndrome occurs with a frequency from 1 : 1000 to 1 : 2500 live births. The main facial features of Noonan syndrome are hypertelorism with an anti-mongoloid eye section, ptosis, and low-set ears with a thickened spiral. The article presents two clinical cases with different clinical manifestations of Noonan syndrome in patients aged 5 and 11 years.

Keywords: Noonan syndrome, children, stunting.

Актуальность: Синдром Нунан (СН) — это группа генетически гетерогенных заболеваний, большинство из которых характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Пациенты имеют характерные клинические симптомы, включающие низкорослость, лицевой дисморфизм и врожденные пороки сердца. Установление диагноза может быть сложным, особенно во взрослом возрасте, поскольку наблюдается большая вариабельность экспрессии, а фенотип с возрастом становится менее выраженным [1].

СН, ранее считавшийся вариантом синдрома Шершевского-Тернера, в 1968 г. был описан Жаклин Нунан, которая сообщила о 9 пациентах с характерной клинической симптоматикой, включавшей стеноз клапана легочной артерии, низкий рост, гипертелоризм, легкую умственную отсталость, птоз, крипторхизм и пороки развития скелета.

По данным медицинской литературы частота СН варьирует от 1 на 1000 до 1 на 2500, хотя мягкие проявления встречаются в общей популяции значительно чаще. Патология встречается у девочек и мальчиков с одинаковой частотой [10].

За последнее десятилетие значительно расширилось понимание молекулярно-генетических причин синдрома Нунан, что позволило изучать патофизиологические механизмы и особенности проявления данной нозологии [2]. Причиной СН являются нарушения в системе универсального клеточного сигнального пути Ras/ MAPK, регулирующего клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток. До 50 % мутаций локализуются в гене PTPN11, кодирующем тирозиновую фосфатазу SHP-2. Помимо этого, продемонстрирована связь с геном SOS1 (11–13 %), RAF1, RIT1 (около 5 %), KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, SHOC2 и CBL (менее 2 %) [5]. Однако определить мутантный ген при исследовании реально только в 75 % случаев. Это значит, что отсутствие положительного результата не исключает диагноза СН [6].

Синдром Нунан является клинически вариабельным и генетически гетерогенным расстройством, влияющим на развитие и рост ребенка. Основные признаки СН включают характерный внешний вид лица, невысокий рост, наличие врожденных пороков сердца и сосудов, гипертрофическую кардиомиопатию, а также когнитивные нарушения различной степени выраженности [3]. СН связан с более высоким риском доброкачественных и злокачественных пролиферативных заболеваний, таких как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), а также солидных опухолей (нейробластома, твердые опухоли головного мозга и эмбриональная рабдомиосаркома) [9].

Фенотип варьирует от малосимптомных форм у взрослых без серьезных проблем со здоровьем до тяжелобольных новорожденных с угрожающими жизни заболеваниями сердца. Ранняя диагностика СН важна для определения индивидуальной тактики ведения пациента [4].

Низкорослость является одним из основных признаков СН и становится наиболее очевидной в дошкольном возрасте. Эндокринная причина низкорослости остается до конца не изученной. Предполагают, что в основе низкорослости лежат нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной оси, а также снижение чувствительности к соматотропному гормону. Другие эндокринные особенности СН связаны с задержкой пубертата и гипогонадизмом у мальчиков. Поэтому пациентам с СН в комплекс лечения включают проведение гормон-заместительной терапии (ГЗТ) аналогами соматотропина и половых стероидов [7].

Представляем два клинических случая СН у пациентов с различными мутациями генов.



Рис.1. Пациент Ф. 2 года 10 месяцев
Patient F. 2 years 10 months



Рис. 2, 3. Пациент Ф. 5 лет
Patient F. 5 years old

Клинический случай №1. Пациент Ф., славянской внешности, родился 18.09.2019 г. от 6 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 3-м триместре, гестозом, плацентарными нарушениями на 32–33 неделе, многоводием. Ребенок родился от 3 срочных самопроизвольных родов с массой тела 3650 г, длиной тела — 47 см ($SDS = -2,01$). Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В первые сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии недоношенных детей областной детской клинической больницы им. Н.В. Дмитриевой (ОПН ОДКБ) г. Рязани, с диагнозом: врожденная пневмония, дыхательная недостаточность 1 степени, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром угнетения ЦНС, открытое овальное окно (ООО), недостаточность аортального клапана 1 ст., двусторонний крипторхизм.

После выписки из стационара мальчик рос и развивался с отставанием в физическом и психомоторном развитии, находился на грудном вскармливании до 6 месяцев. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ 4–6 раз в год. Аллергологический и генеалогический анамнез не отягощены.

На протяжении первого года жизни мальчик значительно отставал в росте ($SDS = -3,59$). При этом сроки прорезывания зубов, динамика формирования статических и моторных функций соответствовали возрасту. С младенческого возраста обращал на себя внимание специфический фенотип: выступающий лоб, широкая запавшая переносица, гипертелоризм глаз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, диспластичные низко расположенные ушные раковины, короткая шея, брахидактилия кистей.

В возрасте 1 года 3 месяцев ребёнку была произведена орхопексия с обеих сторон.

В возрасте 1 г. 6 мес. пациент был обследован в ФБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (г. Москва), где был выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *PTPN11* в гетерозиготном состоянии. Был установлен диагноз: синдром Нунан и назначена ГЗТ препаратом рекомбинантного соматотропина (0,55 мг/сутки, внутримышечно).

На фоне заместительной терапии ребенок за год прибавил в росте 7 см, (норма — 10 см/год), SDS роста = $-3,36$. У ребенка отмечалась задержка формирования речевых навыков при удовлетворительном

МАЛЬЧИКИ: длина тела к возрасту (от рождения до 5 лет)

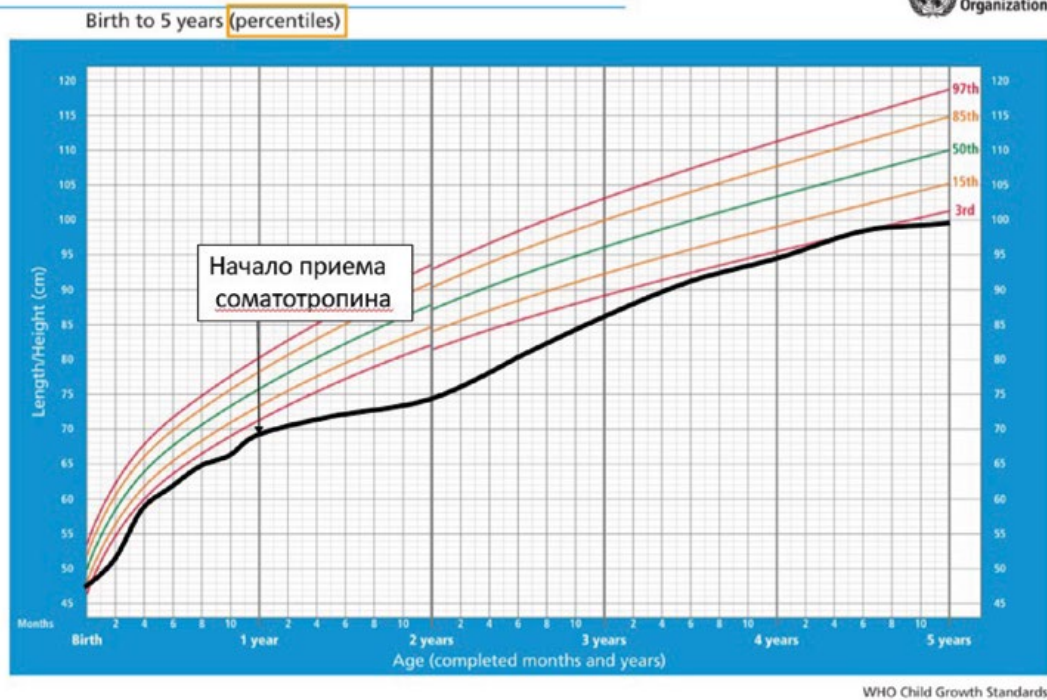


Рис. 4. Динамика длины тела пациента Ф.
Dynamics of patient's body length F.

моторном развитии. В 2022 г. осмотрен кардиологом в связи с жалобами на повышенную утомляемость. Отмечается, что тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 94 удара в минуту, систолический шум по левому контуру грудины. АД — 80/50 мм рт. ст. по данным ЭКГ от 24.11.22 г. — синусовый ритм, резкое отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней левой ветви ножки пучка Гиса, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭХО-КГ от 24.11.22 г. — узкая грудная аорта — PG — 21 мм рт. ст. Заключение: Кинкинг аорты. Бифасцикулярная блокада.

В возрасте 3 лет 3 месяца рост ребенка составил 86 см (SDS = -3,08), масса тела 13 кг (SDS = -1,06), индекс массы тела (ИМТ) — 17,58 м/см² (SDS = +1,53). Половое развитие: AX1, P1, G1, F1. Развитие дисгармоничное низкое.

Невролог отмечал у ребенка задержку психического развития, ортопед — двухстороннюю плосковальгусную деформацию стоп, воронкообразную деформацию грудной клетки,

В возрасте 5 лет (12.07.24 г.) рост ребенка составил 92 см (SDS = -2,64), масса тела — 15 кг, ИМТ — 17,4 м/см² (SDS = +1,52). Продолжена терапия гормоном роста (0,75 мг/сут.).

При осмотре 23.09.2024 г. рост — 99 см (SDS = -2,17), масса тела — 16 кг, ИМТ — 16,33 м/см²

(SDS = +0,5). Скорость роста остается сниженной (6,5 см/год). Костный возраст не соответствует паспортному (соответствует 2 годам).

В клиническом анализе крови и мочи патологии не выявлено, гликемия — 5,39 ммоль/л, ТТГ — 6,8 мМЕ/мл, и свТ₄ и ИФР-1 — в пределах референсных значений.

На данный момент проводится динамическое наблюдение, продолжается терапия соматотропином. Пациент посещает логопедическую группу детского сада.

Клинический случай №2. Пациент Г. родился 16.07.2013 г. от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на раннем сроке, внутриутробной гипоксией, вторых, самостоятельных, срочных родов с массой тела при рождении — 3500 г, длиной тела — 52 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

Мальчик рос и развивался с отставанием в физическом и психомоторном развитии, находился на грудном вскармливании до 8 месяцев. С возраста 1 год у ребенка отмечается нарушение пигментации кожи, очаги аллопеции на голове, плохая прибавка массы тела (8 кг, SDS ИМТ = -2,74). При этом динамика длины тела соответствовала задержке роста.

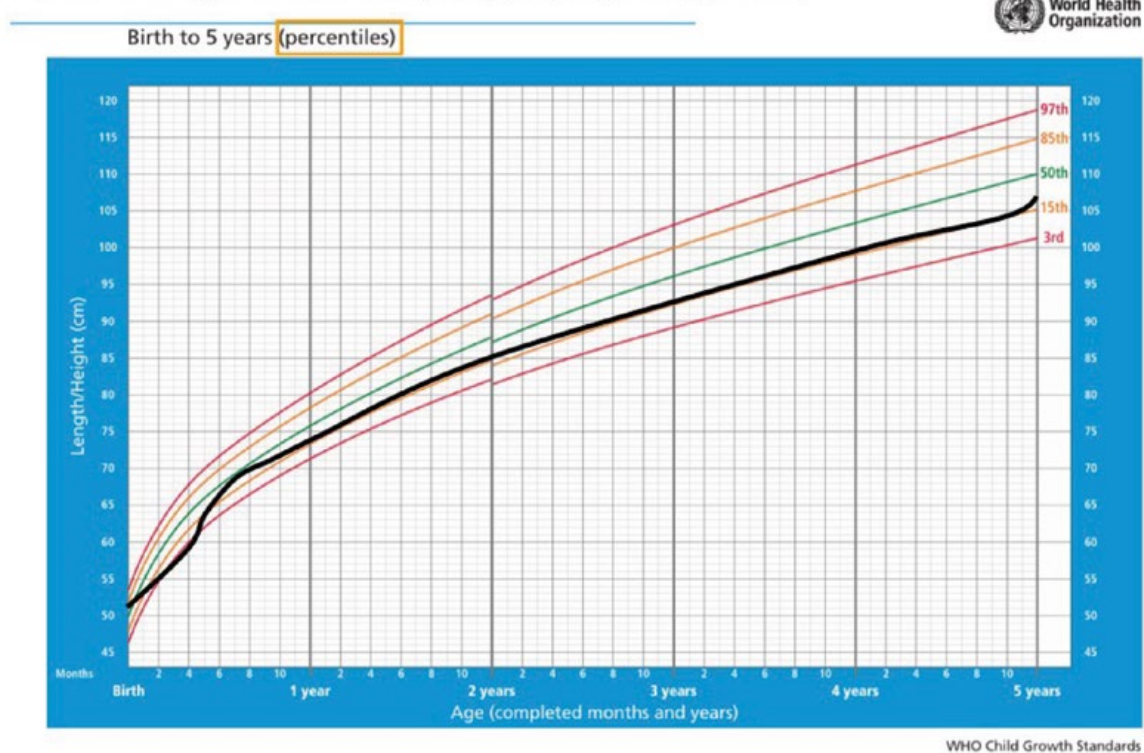
МАЛЬЧИКИ: длина тела к возрасту (от рождения до 5 лет)

Рис. 5. **Динамика длины тела пациента Г.**
Dynamics of patient's body length

Ребенок до 6-летнего возраста прививался согласно национальному календарю, а далее, из-за частых эпизодов респираторных инфекций, вакцинация проводилась по индивидуальному графику. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены.

У ребенка отмечались стигмы дисэмбриогенеза: микроцефалия, короткая шея, гипертелоризм, брахидактилия стоп, клинодактилия 5 пальцев кисти, утолщенный кончик носа, дугообразные брови, зоны серебристой депигментации волос.

Пациент наблюдался у невролога по поводу нарушения речи и чрезмерной возбудимости с диагнозом: Резидуальная энцефалопатия. Общее недоразвитие речи 1–2 уровня.

В связи с подозрением нарушения слуха (Из неврологического анамнеза: «На вопросы не отвечает, со слов начинает короткие фразы, имитирует звуки животных, мелкая моторика плохо развита») пациент был обследован сурдологом, однако патологии со стороны слуховой сенсорной системы выявлено не было.

При следующем динамическом осмотре невролога отмечается ухудшение нервно-психического и моторного развития: отмечается скудный

словарный запас к 5 годам, речевое развитие задержано, неусидчивость, мышечная гипотония при оживленных сухожильных рефлексах, продуктивный контакт затруднен, стереотипность в движениях, гиперпигментация кожи без отрицательной динамики.

В 2022 г. пациент направлен в «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) для дифференциального диагноза с группой факотомозов, микроструктурной хромосомной патологией (Синдром Кулена де Фриза).

В результате массового параллельного секвенирования определялись мутации в генах: NF1 (Нейрофиброматоз 1 типа), NF2 (Нейрофиброматоз 2 типа), SMARCB1 (Коффина-Сируса), LZTR1 (Синдром Нунана), SPRED1 (Синдром Легиуса). Выявлена однонуклеотидная гетерозиготная замена в гене LZTR1 в 16 экзоне. При параллельном секвенировании родителей и старшего ребенка патологии не выявлено.

После идентификации диагноза, пациент был направлен в ГУЗ «Областная детская больница» г. Липецка, где проводилось его дообследование. На ЭЭГ выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга

с признаками вовлечения неспецифических структур без эпиактивности.

По данным МРТ головного мозга данных за наличие изменений очагового характера в веществе головного мозга не выявлено.

Заключение медицинского психолога: органический патопсихологический симптомокомплекс с общим недоразвитием речи 3 уровня, умеренным интеллектуально-мнестическим снижением, эмоционально-волевыми нарушениями.

Заключение логопеда: Отставание нервного развития 3 уровня на фоне снижения интеллекта.

После проведенного лечения (алимемазина тартрат 0,005 по 2 табл. 2 раза в день, гопантенат кальция 0,25 по 1 табл. 2 раза в день) поведенческие расстройства стали менее выражены, а эмоциональный фон стал более стабильным.

На данный момент у ребенка отмечается задержка формирования речевых навыков при удовлетворительном моторном развитии. Для улучшения социальной адаптации и речевого развития ребенок оформлен в коррекционную школу.

Таким образом, в представленных клинических случаях синдрома Нунан у пациентов мужского по-

ла имеют место фенотипические отличия, обусловленные генетическими особенностями. Синдром Нунан с поломкой в гене LZTR1 может иметь как аутосомно-доминантное наследование, так и аутосомно-рецессивное, а также встречаются случаи *de novo*. Среди пациентов с синдромом Нунан частота встречаемости мутации в гене LZTR1 составляет около 3 %, низкорослость не является обязательным признаком. При мутации в гене PTPN11 пациенты значительно отстают в росте с раннего возраста, что требует назначения ГЗТ соматотропином, а в период пубертата — половыми стероидами.

Выводы: Представленные клинические случаи продемонстрировали, что синдром Нунан имеет вариативности клинической картины. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Нунан важна для индивидуального подхода к ведению пациентов. Множество мутаций при синдроме Нунан может реализовываться стертой симптоматикой не патогномичных вариантов заболевания, с несвоевременной диагностикой данной патологии. Информированность педиатров о различных вариантах синдрома Нунан будет способствовать улучшению диагностики данных случаев.

Литература

1. Chen Q, Hong D, Huang Y, et al. Phenotypic and genotypic spectrum of noonan syndrome: A retrospective analysis of 46 consecutive pediatric patients presented at a regional cardiac center in China. *Heliyon*. 2024 Feb 28;10(5):e27038. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27038>.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):333-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X).
3. Alfieri P, Cumbo F, Serra G, et al. Manic and Depressive Symptoms in Children Diagnosed with Noonan Syndrome. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):233. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020233>.
4. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child*. 2022 Dec;107(12):1073-1078. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>.
5. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., и др. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене LZTR1. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023;4(3):120-129. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129>. [Gandaeva L.A., Kaverina V.G., Basargina E.N. et al. A rare case of Noonan syndrome associated with biallelic variants in the LZTR1. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2023;4(3):120-129. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129>].
6. ФаАссен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(6):45-52. [FaAssen MV. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):45-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460645-52>].
7. Dahlgren, J.; Noordam, C. Growth, Endocrine Features, and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 2034. <https://doi.org/10.3390/jcm11072034>
8. Tiemens, D.K.; van Haften, L.; Leenders, E. et al. Feeding Problems in Patients with Noonan Syndrome: A Narrative Review. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 754. <https://doi.org/10.3390/jcm11030754>
9. Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, Priolo M, Tartaglia M. Inside the Noonan "universe": Literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 18;13:951331. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.951331>.