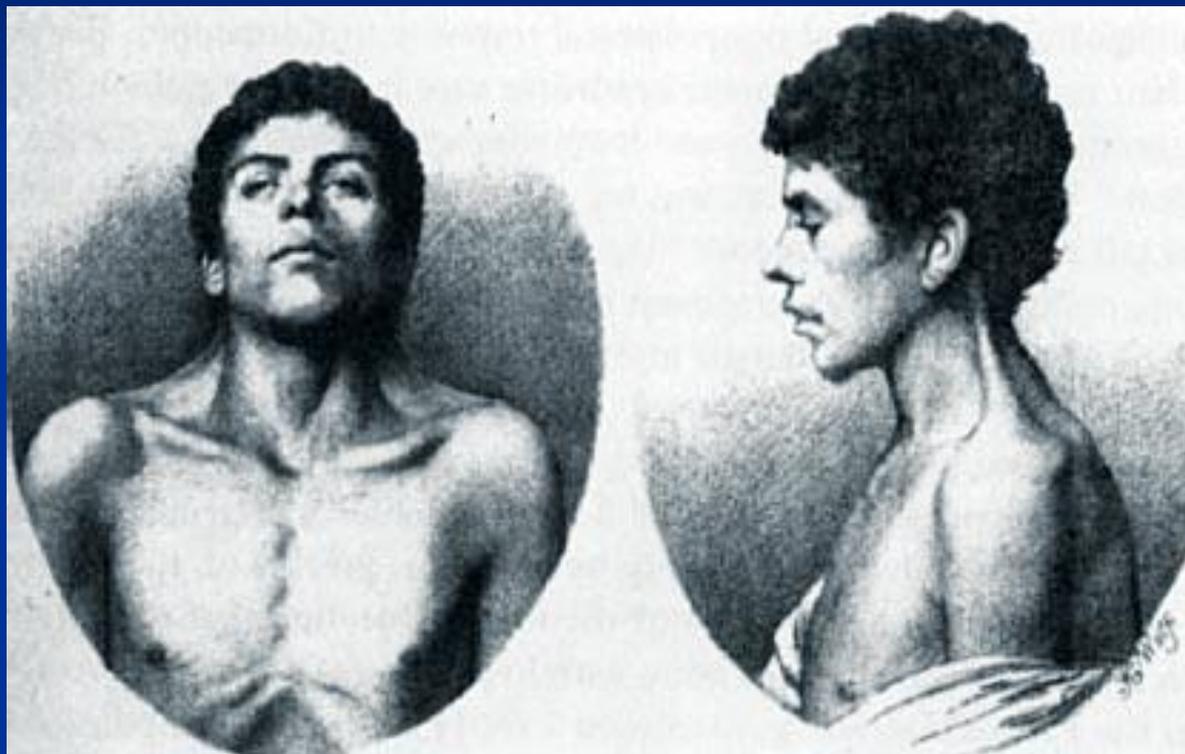


# Синдром Ульриха-Нунана



Синдром Нунан (синдром Ульриха – Нунан, тернероидный синдром с нормальным кариотипом) – редкая врожденная патология, наследуется по аутосомно-доминантному типу, носит семейный характер, однако встречаются и спорадические случаи. Синдром предполагает наличие фенотипа, характерного для синдрома Шерешевского – Тернера у особей женского и мужского пола с нормальным кариотипом.

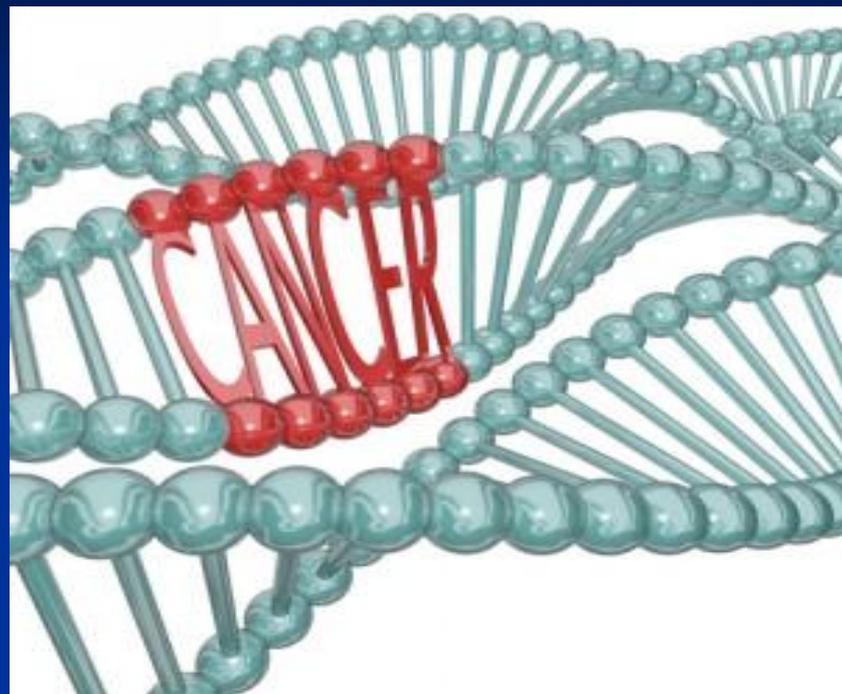


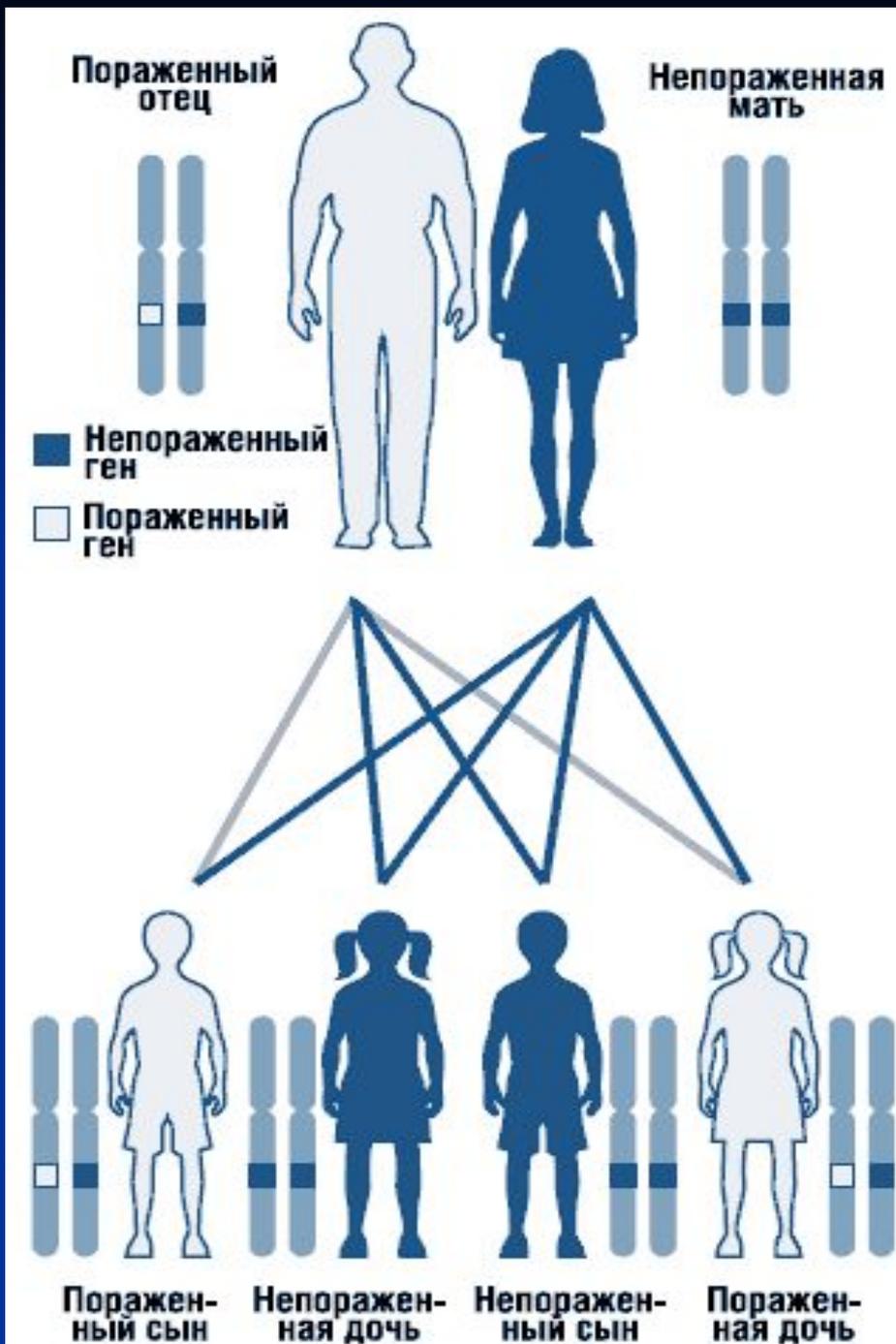
Старейший известный клинический случай синдрома Нунан, описан в 1883 году О. Kobylinski

## История:

Болезнь описана в 1963 году американским врачом-кардиологом Жаклин Нунан, сообщившей о девяти пациентах со стенозом клапана легочной артерии, малым ростом, гипертелоризмом, умеренным снижением интеллекта, птозом, крипторхизмом и скелетными нарушениями. Доктор Нунан, практиковавшая как детский кардиолог в университете Айовы, заметила, что у детей с редким типом порока сердца – стенозом клапана легочной артерии – часто наблюдались типичные физические аномалии в виде низкого роста, крыловидной шеи, широко посаженных глаз и низко расположенных ушей. Мальчики и девочки поражались одинаково. Доктор Джон Опиц, бывший студент Нунан, первым ввел в употребление термин «синдромом Нунан» для характеристики состояния детей, у которых отмечались признаки, похожие на описанные Нунан. Позже Нунан написала статью «Гипертелоризм с фенотипом Тернера», и в 1971 году на симпозиуме сердечнососудистых заболеваний название «синдром Нунан» стало официально признанным

Синдром Нунан представляет собой аутосомно-доминантное заболевание с варьирующей экспрессивностью. Ген синдрома Нунан локализован на длинном плече хромосомы 12. Не исключена генетическая гетерогенность синдрома. Описаны спорадические и семейные формы синдрома с аутосомно-доминантной формой наследования. В семейных случаях мутантный ген наследуется, как правило, от матери, так как из-за тяжелых пороков развития мочеполовой системы мужчины с этим заболеванием часто бесплодны. Большинство описанных случаев являются спорадическими, вызванными мутациями *de novo*.





Наиболее частая причина синдрома Нунан – мутация гена *RTPN11*, которая обнаруживается приблизительно у 50% больных. Белок, кодируемый геном *RTPN11*, относится к семейству молекул, регулирующих ответ эукариотических клеток на внешние сигналы. Наибольшее число мутаций при синдроме Нунан локализовано в экзонах 3,7 и 13 гена *RTPN11*, кодирующих домены белка, отвечающие за переход протеина в активное состояние.

Аутосомно-доминантный тип наследования

## Клиника характеристика:

Фенотип больных с синдромом Нунан напоминает синдром Тернера: короткая шея с крыловидной складкой или низким ростом волос, низкий рост, гипертелоризм глазных щелей (фото 2). Лицевые микроаномалии включают антимонголоидный разрез глазных щелей, опущенные вниз наружные углы глазных щелей, птоз, эпикантус, низко расположенные ушные раковины, складчатый завиток ушных раковин, аномалии прикуса, расщелину язычка мягкого неба, готическое небо, микрогнатию и микрогению. Грудная клетка щитовидной формы с гипоплазированными широко расставленными сосками, грудина выступает в верхней части и западает в нижней. Около 20% больных имеют умеренно выраженную патологию скелета. Наиболее часто встречаются воронкообразная деформация грудной клетки, кифоз, сколиоз; реже – уменьшение числа шейных позвонков и их сращение, напоминающее аномалии при синдроме Клиппеля – Фейля.



У больных с синдромом Нунан обычно светлые густые вьющиеся волосы с необычным ростом на темени, часто встречаются пигментные пятна на коже, гипертрихоз, дистрофия ногтевых пластинок, аномалии прорезывания и расположения зубов, склонность к образованию келоидных рубцов, повышенная растяжимость кожи. У трети больных отмечаются периферические лимфатические отеки, чаще лимфедема кистей и стоп проявляется у детей раннего возраста. Нередким признаком является патология зрения (миопия, косоглазие, умеренный экзофтальм и др.). Задержка роста встречается примерно у 75% больных, больше выражена у мальчиков и обычно незначительна. Отставание в росте манифестирует в первые годы жизни, реже отмечается незначительный дефицит роста и массы при рождении. С первых месяцев жизни отмечается снижение аппетита. Костный возраст обычно отстает от паспортного.

Характерным признаком синдрома является одно- или двусторонний крипторхизм, встречающийся у 70–75% больных мужского пола, у взрослых больных отмечается азооспермия, олигоспермия, дегенеративные изменения яичек. Тем не менее пубертат наступает спонтанно, иногда с некоторой задержкой. У девочек часто отмечается задержка становления менструации, иногда – нарушения менструального цикла. Фертильность может быть нормальной у больных обоих полов.

Умственная отсталость выявляется более чем у половины больных, как правило, незначительная. Часто отмечаются особенности поведения, расторможенность, синдром дефицита внимания. Речь обычно развита лучше, чем другие интеллектуальные сферы. Степень снижения интеллекта не коррелирует с тяжестью соматических нарушений. В единичных случаях описываются пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия, спинномозговые грыжи), тромбоэмболические инфаркты мозга, возможно, связанные с гипоплазией сосудов.

Пороки внутренних органов при синдроме Нунан достаточно характерны. Наиболее типичными являются сердечно-сосудистые аномалии: клапанный стеноз легочной артерии (около 60% больных), гипертрофическая кардиомиопатия (20–30%), структурные аномалии митрального клапана, дефекты предсердной перегородки, тетрада Фалло; коарктация аорты описана только у больных мужского пола.

У трети больных регистрируются пороки мочевыделительной системы (гипоплазия почек, удвоение лоханок, гидронефроз, мегауретер и др.).



NB!

Достаточно часто при синдроме Нунан отмечается повышенная кровоточивость, особенно при оперативных вмешательствах в ротовой полости и носоглотке. Обнаруживаются различные дефекты коагуляции: недостаточность тромбоцитарной системы, снижение уровня факторов свертывания, особенно XI и XII, увеличение тромбопластинового времени. Имеются сообщения о сочетании синдрома Нунан с лейкемией и рабдомиосаркомой, что может свидетельствовать о некотором повышении риска малигнизации у этих больных.

## Критерии диагноза

Диагноз «синдром Нунан» ставится на основании клинических признаков, в некоторых случаях диагноз подтверждается результатами молекулярно-генетического исследования. Критерии диагностики синдрома включают наличие характерного лица (при нормальном кариотипе) в сочетании с одним из следующих признаков: патологии сердца, низкий рост или крипторхизм (у мальчиков), задержка полового созревания (у девочек). Для выявления сердечно-сосудистой патологии необходимо проведение ультразвукового исследования сердца с динамическим определением размеров полостей и стенки желудочков. Возможна пренатальная диагностика заболевания при помощи ультразвукового мониторинга, позволяющего выявить пороки сердца и аномалии строения шеи.

	<b>Сердечнососудистая система</b>	<b>Рост</b>	<b>Развитие</b>	<b>Кожа и волосы</b>	<b>Другое</b>
<b>PTP N11</b> (примерно 50%)	<b>Более выражен стеноз легочного ствола; меньше – гипертрофическая кардиомиопатия и дефект межпредсердной перегородки</b>	<b>Более низкий рост; ниже концентрация IGF1</b>	<b>Пациенты с N308D и N308S имеют слабое снижение или нормальный интеллект</b>	–	<b>Больше выражен геморрагический диатез и ювенильная миеломоноцитарная лейкемия</b>
<b>SOS 1</b> (примерно 10%)	<b>Меньше дефект межпредсердной перегородки</b>	<b>Более высокий рост</b>	<b>Меньше снижение интеллекта, задержка развития речи</b>	<b>Подобны сердечно-кожно-лицевому синдрому</b>	–
<b>RAF 1</b> (примерно 10%)	<b>Больше тяжелая гипертрофическая кардиомиопатия</b>	–	–	<b>Больше родимых пятен, лентиго, пятен кофе с молоком</b>	–
<b>KRAS</b> (<2%)	–	–	<b>Более тяжелая задержка когнитивного развития</b>	<b>Подобны сердечно-кожно-лицевому синдрому</b>	–
<b>NRAS</b> (<1%)	–	–	–	–	–

## Дифференциальная диагностика

У девочек дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с синдромом Тернера; уточнить диагноз позволяет цитогенетическое исследование. Фенотипические признаки синдрома Нунан встречаются при ряде других заболеваний: синдроме Вильямса, синдроме LEOPARD, Дубовица, кардиофацио-кожном синдроме, Корнелии де Ланге, Коэна, Рубинштейна – Тейби и др. Точная идентификация этих заболеваний будет возможна только при проведении молекулярногенетических исследований каждого синдрома при значительном клиническом материале, что в настоящее время активно развивается.

Фенотипические признаки синдрома Нунан встречаются при ряде других заболеваний: синдроме Вильямса, синдроме LEOPARD, Дубовица, кардиофацио-кожном синдроме, Корнелии де Ланге, Коэна, Рубинштейна – Тейби и др. Точная идентификация этих заболеваний будет возможна только при проведении молекулярногенетических исследований каждого синдрома

## Дифференциально-диагностические признаки синдромов Нунан и Шерешевского — Тернера

Клинический признак	Синдром Нунан	Синдром Шерешевского — Тернера
Пол	Любой	Женский
Половое развитие	Чаще нормальное	Дисгенезия гонад
Умственное развитие	Чаще отстает	Чаще нормальное
Лимфостаз нижних конечностей	Часто	Не встречается
Неправильный прикус	Часто	Редко
Стеноз легочного ствола	Часто	Редко
Кариотип	Нормальный	Патологический
Семейные формы	Частые	Не встречаются



Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности дифференциально-диагностического поиска, необходимость интегрировать отдельные признаки в общий фенотип того или иного патологического состояния для целенаправленной своевременной диагностики отдельных форм наследственных заболеваний, важность молекулярно-генетических методов для уточнения диагноза. Своевременная диагностика, уточнение генеза каждого синдрома особенно важны, так как позволяют найти оптимальный подход к лечению этих состояний, профилактике возможных осложнений (вплоть до инвалидности ребенка); предупреждению повторного возникновения наследственных болезней в пораженных семьях (медико-генетическое консультирование).

Благодарю за внимание!

