

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.31:616–056.7

Ждан В.М., Катеренчук О.І.

### ВАДИ СЕРЦЯ ПРИ СИНДРОМІ НУНАН: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*В статті представлено літературний огляд описаних вад серця при синдромі Нунан та наведено випадок з власної практики. Синдром Нунан належить до групи захворювань RAS-опатій, в основі яких генетичний дефект кодування внутрішньоклітинних месенджерів інформаційного сигналу. Синдром Нунан характеризується клінічною картиною вроджених вад з боку різних органів і систем та підвищеною схильністю до онкологічних захворювань. Найвагомим фактором, що визначає тривалість життя при даному захворюванні, є характер та вираженість вроджених вад серця. Найчастішою вродженою вадою серця є стеноз легеневої артерії, що виявляється більше ніж у половині хворих. На другому місці - гіпертрофічна кардіоміопатія (приблизно кожен третій хворий), на третьому - патологія мітрального клапана, серед яких домінуючими є стеноз легеневої артерії та гіпертрофічна кардіоміопатія. В статті описано клінічний випадок синдрому Нунан у дорослої жінки, що звернулась за плановою консультацією. Спадковий характер захворювання в даному випадку не доведено. У хворої наявні стигми, характерні для тернеровського фенотипу, зі збереженням фертильної здатності. Виявлено поєднану ваду серця: двостулковий аортальний клапан та пролапс мітрального клапана. Визначити характер функціональних порушень виявилось неможливо внаслідок наявності вираженої м'язової дистрофії. Ступінь компенсації гемодинамічних порушень за даними об'єктивного огляду та ехокардіоскопії дозволив утриматись від скерування хворої на кардіохірургічне лікування. Відповідно, зроблено висновок про необхідність індивідуального підходу у виборі клінічної тактики при синдромі Нунан, що характеризується різноманітністю вроджених серцевих вад*

Ключові слова: синдром Нунан, вроджені вади серця, комбіновані вади серця, діагностика, кардіохірургічна корекція.

*Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини і терапії "Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів" (№ 0118U 004461)*

У своїй професійній діяльності практикуючі лікарі часто надають допомогу пацієнтам з вадами серця, однак майже не зустрічаються з синдромом Нунан [1]. Це обумовлено, перш за все, низькою захворюваністю на RAS-опатії у світовій популяції та складною діагностикою, що потребує виконання генетичного аналізу. Синдром Нунан практично завжди діагностується у дитинстві. Протягом життя ці пацієнти звертаються за медичною допомогою переважно внаслідок прогресування клінічної симптоматики зі сторони вроджених вад розвитку та приєднання коморбідних станів. Хоча для даного захворювання типовим є поліорганне ураження, найістотнішим фактором, що визначає тривалість життя, є характер та ступінь вираженості вроджених вад серця.

Наукових робіт, присвячених синдрому Нунан, у світовому масштабі зовсім незначна кількість. Так, станом на 2018 рік в системі PubMed проіндексовано лише трохи більше 3000 наукових статей, присвячених цьому захворюванню, з

яких лише близько 700 мають відношення до вивчення вроджених вад серця та, з них зокрема, менше 100 робіт, виконаних на дорослій популяції.

В даній статті нами представлено літературний огляд нинішніх уявлень про синдром Нунан, з акцентом на описаних вроджених вадах серця та інших аномаліях серцево-судинної системи, а також нами подано опис пацієнтки з синдромом Нунан з власної практики.

Історія вивчення синдрому Нунан бере свій початок з початку 60-тих років ХХ століття, коли Жаклін Нунан, дитячий кардіолог університету Айови помітила, що як хлопчики, так і дівчатка з вродженим стенозом легеневої артерії мали низький зріст, перепончасту складку на шиї, широко розставлені очниці, птоз та низько розташовані вушні раковини. Іншими словами, для цих дітей характерним був фенотип захворювання Шерешевського-Тернера, однак кількість хромосом була незмінна.

В 1963 році Жаклін Нунан опублікувала ре-

зультати своїх спостережень у статті "Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease" ("Поєднання некардіальних аномалій у дітей з вродженим захворюванням серця") [2]. На усе наступне десятиліття за описаним захворюванням закріпилась назва "Гіпертелоризм з тернеровським фенотипом". В 1971 році на симпозиумі, присвяченому вадам серця, завдяки клопотанню учнів Жаклін Нунан, захворюванню було присвоєно ім'я першовідкривача.

Синдром Нунан належить до орфанних захворювань, але в цілому, генетичні дефекти RAS-системи не є в популяції рідкістю. Так, за даними М.В. Фаасена, поширеність синдрому Нунан складає 1:1000 - 1:2500 осіб [3]. Варто відмітити, що показники захворюваності та клінічна картина не мають суттєвих відмінностей між різними націями і расами [4].

Синдром Нунан належить до захворювань з генетичним дефектом, має сімейний характер наслідування, однак простежуються і спорадичні випадки. Традиційно, захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом мінливою пенетрантністю. Чоловіки з синдромом Нунан завжди безплідні, тому генетичний дефект передається потомству від матері. Патоморфологічна основа захворювання - дефект гену, що кодує месенджери RAS-системи, а саме сполуки, залучені до передачі інформації з поза- та внутрішньоклітинного простору до ядра. RAS-механізм – шлях передачі інформаційного сигналу від гормонів, цитокінів, молекул міжклітинної взаємодії з позаклітинного простору до клітинного ядра з метою регуляції процесів клітинного росту, диференціації та метаболізму. Саме в зв'язку з порушенням вказаних функцій клітини у хворих на синдром Нунан значно частіше, аніж у загальній популяції, виявляються онкологічні захворювання.

Тривалий час вважалось, що патологічний ген знаходиться на довгому плечі хромосоми 12, як було встановлено в роботі Jamieson C.R. et al. в 1994 році [5]. Водночас, згодом були виявлені генетичні мутації і інших локацій. Так, у хворих з синдромом Нунан та фіброматозом виявлявся генний дефект в 17 хромосомі, у хворих з супутньою гіпофункцією гіпофіза - в 22. Найчастіше ж при синдромі Нунан виявляється мутація гена RPTN11 [2].

Діагноз синдрому Нунан зазвичай встановлюється ще в дитячому віці на підставі характерного фенотипу, що спонукає до аналізу каріотипу і при незмінній кількості хромосом - до подальшого генетичного обстеження. Зовнішній вигляд пацієнтів з синдромом Нунан характеризується короткою шийою з перепончатою складкою на ній, низькою зоною волоссяного покриву на голові, малим зростом, широко розведеними очницями, птозом, анти-монголоїдним розрізом очей, міопією, косоокістю, низько розташованими вушними раковинами, аномаліями будови

щелеп та порушенням прикусу, патологією хребта (кіфоз, сколіоз, інші типи складних деформацій). Практично завжди синдром Нунан супроводжується розладами з боку статевої сфери. Серед осіб чоловічої статі найчастіше діагностується крипторхізм, серед жіночої - порушення менструального циклу, однак нерідко зі збереженою фертильністю.

Вади розвитку нервової системи зустрічаються відносно нечасто, однак затримка розумового розвитку є типовою особливістю, нерідко поєднуючись з психоемоційною лабільністю. Крім того, часто ще у дитячому віці виявляється дефіцит уваги, імпульсивність, гіперактивний розлад, тривожний та депресивний розлади, аутизм. Припускається, що в основі широкого спектру психокогнітивних порушень лежить дисфункція гіпокампу [6].

Серед усіх вад внутрішніх органів найбільшою мірою впливає на прогноз ураження серцево-судинної системи. Найчастішою вродженою вадю серця є стеноз легеневої артерії, що виявляється більше ніж у половини хворих. На другому місці - гіпертрофічна кардіоміопатія (приблизно кожен третій хворий), на третьому - патологія мітрального клапана.

В 2012 році Ezquieta B. обстежив 643 пацієнти з синдромом Нунан, з яких у 172 було діагностовано мутацію гена RPTN11. Вроджені вади серця виявлено у 156 осіб, з них у 103 - стеноз легеневої артерії, у 18 – гіпертрофічну кардіоміопатію, у 12 - поєднання стенозу легеневої артерії з гіпертрофічною кардіоміопатією, у 14 - інші типи кардіоміопатій та клапанних вад. Не виявлено ураження структур серця лише у 9 пацієнтів [7].

Двома роками пізніше Prendiwill T.W. надав результати обстеження 293 пацієнтів з синдромом Нунан. Вроджені вади серця діагностовано у 237 хворих, у 57% вони були представлені стенозом легеневої артерії. Цікавою знахідкою стала висока частота виявлення дефекту міжпередсердної перетинки - у 32% пацієнтів. У 16% хворих з вадами серця виявлено гіпертрофічну кардіоміопатію. Оскільки саме стеноз легеневої артерії супроводжується найбільш істотними гемодинамічними порушеннями, авторами проаналізовано кількість пацієнтів, що потребували її хірургічної корекції - їх кількість склала 65% від загальної кількості зі стенозом [8].

В 2014 році були опубліковані дві роботи з тривалим періодом спостереження. Colquitt J.L. представив результати спостереження з 1963 по 2011 рік за 113 пацієнтами зі синдромом Нунан. Стеноз легеневої артерії був діагностований у 66% хворих. Померли за вказаний період 7 хворих, обчислена 15-тирічна виживаемість склала 91% що свідчить, в цілому, про відносно невисокий ризик смертності при даній патології. При цьому вкрай несприятливим ризик-фактором був середній та тяжкий ступінь стенозу легеневої артерії [9].

В дослідженні Hickey E.J. взяли участь 138 дітей, з них у 52% був присутній стеноз легеневої артерії, у 22% - гіпертрофічна кардіоміопатія, у 20% - дефект міжпередсердної перетинки, в 10% - дефект міжшлуночкової перетинки, в 6% хворих - аномалії мітрального клапана. Термін спостереження: 1966-2006 роки. Загальна виживаемість склала 91% [10].

Найбільшим за кількістю залучених хворих стало дослідження CARNET (Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies). Участь взяв 371 хворий з синдромом Нунан. Тривалість спостереження - 20 років. Показники виживаемості склали: 1 рік - 98,8%, п'ятирічний період - 98,2%, 10-тирічний - 97,7%, 20-тирічний - 94,3% хворих. Найвищий ризик смертності був характерний серед дітей віком менше 2 років та молодих дорослих з наявністю гіпертрофічної кардіоміопатії, особливо при бівентрикулярній обструкції. Було підтверджено вищий ризик смерті від серцевих причин при наявності мутацій гену RTPN11 [11].

Синдром Нунан асоціюється і з ураженням коронарних артерій, що відмічено деякими дослідниками. Зокрема, ектазія коронарної артерії описана в роботі Calcagni C. et al [12]. Наявність білатеральних аневризм коронарних артерій при синдромі Нунан відмітив Mauro D.M. [13], а Ringle A. вказав на можливість ефективного хірургічного лікування гігантських аневризм [14].

Arnott C. в 2012 році вказав на можливість виникнення гострого інфаркту міокарда при синдромі Нунан внаслідок вродженої схильності до тромбоутворення [15], а Ramond F. описав випадок раптової серцевої смерті при атрезії лівої коронарної артерії [16].

Протягом останніх п'яти років описано також дефекти атріо-вентрикулярного каналу [17], аневризми аорти [18], коарктацію аорти [19] та некомпактний лівий шлуночок у хворих з синдромом Нунан [20].

**Клінічний випадок.** Хвора Г., віком 32 роки, була доставлена до лікувально-діагностичного центру "Медіон" родичами з метою планової консультації у кардіолога та вирішення питання про подальше лікування.

Діагноз синдрому Нунан був встановлений в дитячому віці на підставі характерного фенотипу, незміненого каріотипу та діагностованого дефекту гену PNP11.

Спадковий анамнез - не обтяжений. Випадки захворювання на синдром Нунан в родині не реєструвались. Рідна сестра - здорова. Генетичний скринінг на дефекти RAS-системи у членів родини не виконувався.

На момент огляду хвора скарги не висловлює, продуктивний контакт дещо ускладнений через знижений рівень інтелектуального розвитку з ознаками дитячої поведінки. Зі слів родичів, менструальний цикл у пацієнтки не порушений, однак перші дні характеризуються бурхливою психо-вегетативною реактивністю у формі емо-

ційної лабільності, капризності, дратівливості, прискоренні серцебиття та підвищення артеріального тиску.

Об'єктивний огляд: зріст - 162 см., вага - 48 кг., індекс маси тіла - 18,32, астеничний тип. Хвора самостійно не ходить через виразну м'язову дистрофію. Користується інвалідним візком.

Шкіра і видимі слизові дещо бліді. Гіпертелоризм, низько посажені вушні раковини, знижена зона росту волосся. Патологія прикусу, схильність до каріозного ураження зубів. Клиноподібна деформація грудної клітки. Периферична нейропатія, м'язова атрофія, лімфостаза.

З боку серцево-судинної системи: пульс ритмічний, задовільного наповнення і напруження. Межі відносної та абсолютної тупості серця не зміщені. Верхівковий поштовх в 5 міжребер'ї на 1 см досередини від лівої середньоключичної лінії. ЧСС - 84 в хв. АТ - 100/60 мм.рт.ст. Серцеві тони ритмічні, звучні, слабкий діастолічний шум на аорті. Ознаки периферичного застою відсутні.

За даними ЕКГ: ритм правильний синусовий. ЧСС - 82 в хв. Електрична вісь серця - не відхилена.

Ехокардіоскопія. Лівий шлуночок: кінцево-діастолічний розмір - 40 мм., кінцево-сistolічний розмір - 29 мм., кінцево-діастолічний об'єм - 71 мл., кінцево-сistolічний об'єм - 33 мл., ударний об'єм - 37 мл. Фракція викиду лівого шлуночка - 52%. Маса міокарду - 103 гр., FS - 26%, E/A - 1,1, товщина міжшлуночкової перетинки - 6 мм., товщина задньої стінки лівого шлуночка - 8 мм., виявлено ділянки гіпокінезії задньої стінки.

Мітральний клапан: М-подібний, розкриття - 22 мм., градієнт тиску - 15 мм.рт.ст., пролапс ІІ ст. з регургітацією в пізню систолу. Трикуспідальний клапан: М-подібний, градієнт тиску - 7,4 мм.рт.ст.

Аорта: діаметр 16-23-18 мм. Аортальний клапан: двостулковий, розкриття - 15 мм., градієнт тиску - 18 мм.рт.ст.

Легенева артерія: діаметр - 14 мм., середній тиск - 12 мм.рт.ст.

Правий шлуночок: кінцево-діастолічний розмір - 26 мм., товщина передньої стінки в діастолу - 8 мм.

На основі виконаного клінічного обстеження не виявлено показань для кардіохірургічної корекції вад серця в найближчий час. Характер порушень гемодинаміки на час огляду не є негативним в плані середньо-тривалого прогнозу. Аритмічні події не відмічались. Специфічної медикаментозної терапії, спрямованої на функціонування серцево-судинної системи, не потребує.

Надано рекомендації повторного планового відвідування клінічного центра з метою консультування та комплексного обстеження щороку.

Унікальністю даного випадку є виявлення комбінованої вади серця - двостулкового аортального клапана та пролапсу мітрального клапана у пацієнтки з синдромом Нунан за відсутності

більш поширених клапанних уражень у формі стенозу легеневої артерії та гіпертрофії міокарду.

Таким чином, у пацієнти з синдромом Нунан характеризується значною різноманітністю вроджених вад. Підхід до вибору клінічної тактики повинен ґрунтуватись на оцінці серцево-судинного ризику, обумовленого, перш за все, характером ізольованих та комбінованих серцевих вад.

### References

- Zhdan VM, Kitura EM, Babanina MYu, Kitura OE, Volchenko GV, Tkachenko MV, Shilkina LM. Aktualni pitannya kardiologii v praktitsi simeynogo likarya [Actual problems of cardiology in practice of family doctor]. Poltava; 2017. 248 p. (Ukrainian).
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *Midwest Soc Pediatr Res.* 1963;63:468-70.
- Faassen MV. RAS-patii: sindrom Nunan i drugie rodstvennyye zabollevaniya. *Obzor literatury. Problemy endokrinologii.* 2014;60(6):45-52.
- Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok G et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A.* 2017 Sep;173(9):2323-34.
- Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hol F et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994 Dec;8(4):357-60.
- Altmüller F, Pothula S, Annamneedi A, Nakhaei-Rad S, Montenegro-Venegas C, Pina-Fernández E et al. Aberrant neuronal activity-induced signaling and gene expression in a mouse model of RASopathy. *PLoS Genet.* 2017 Mar 27;13(3):e1006684. doi: 10.1371/journal.pgen.1006684.
- Ezquieta B, Santomé JL, Carcavilla A, Guillén-Navarro E, Pérez-Aytés A, Sánchez del Pozo J et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. *Genotype and cardiopathy. Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 May;65(5):447-55. doi: 10.1016/j.recesp.2011.12.016.
- Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014 Jul;99(7):629-34.
- Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis.* 2014 Mar-Apr;9(2):144-50. doi: 10.1111/chd.12102.
- Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011 Jan-Feb;6(1):41-7. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00465.
- Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A et al. Data on cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. *CARNETstudy results. Data Brief.* 2017 Dec 2;16:649-654. doi: 10.1016/j.dib.2017.11.085.
- Calcagni G, Baban A, De Luca E, Leonardi B, Pongiglione G, Digilio MC. *Am J Med Genet.* Coronary artery ectasia in Noonan syndrome: Report of an individual with SOS1 mutation and literature review. 2016 Mar;170(3):665-9. doi: 10.1002/ajmg.a.37505.
- Mauro DM, Flors L, Hoyer AW, Norton PT, Hagspiel KD. *Pediatr Radiol.* Development of bilateral coronary artery aneurysms in a child with Noonan syndrome. 2016 Mar;46(3):422-5. doi: 10.1007/s00247-015-3472-z.
- Ringle A, Rousse N, Toledano M, Lemahieu JM, Domanski O, Godard F et al. Surgical management of giant coronary aneurysms in Noonan syndrome *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:107-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.279.
- Arnott C, Wilcox I, Patel S. A case of ST elevation myocardial infarction secondary to heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *Heart Lung Circ.* 2012 Dec;21(12):841-3. doi: 10.1016/j.hlc.2012.04.023.
- Ramond F, Duband S, Croisille P, Cavé H, Teyssier G, Adouard V et al. Expanding the cardiac spectrum of Noonan syndrome with RIT1 variant: Left main coronary artery atresia causing sudden death. *Eur J Med Genet.* 2017 Jun;60(6):299-302. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.009.
- Pradhan AK, Pandey S, Usman K, Kumar M, Mishra R. Noonan syndrome with complete atrioventricular canal defect with pulmonary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 12;62(20):1905. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.062.
- Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol.* 2014 Jan 15;113(2):368-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.034.
- Zmolikova M, Puchmajerova A, Hecht P, Lebl J, Trkova M, Krepelova A. Coarctation of the aorta in Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1218-21. doi: 10.1002/ajmg.a.36404.
- Sublett JA, Prada CE, Jefferies JL. Case report: Left ventricular noncompaction cardiomyopathy and RASopathies *Eur J Med Genet.* 2017 Dec;60(12):680-684. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.09.002.

### Реферат

ПОРОКИ СЕРДЦА ПРИ СИНДРОМЕ НУНАН: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ждан В.М., Катеренчук О.И.

Ключевые слова: синдром Нунан, врожденные пороки сердца, комбинированные пороки сердца, диагностика, кардиохирургическая коррекция.

В статье представлены литературный обзор описанных пороков сердца при синдроме Нунан и приведен случай из собственной практики. Синдром Нунан относится к группе заболеваний RAS-опатий, в основе которых генетический дефект кодирования внутриклеточных мессенджеров информационного сигнала. Синдром Нунан характеризуется клинической картиной врожденных пороков со стороны различных органов и систем, а также повышенной склонностью к онкологическим заболеваниям. Весомым фактором, определяющим продолжительность жизни при данном заболевании, является характер и выраженность врожденных пороков сердца. Самым частым пороком сердца является стеноз легочной артерии, который выявляется более чем у половины больных. На втором месте - гипертрофическая кардиомиопатия (примерно каждый третий больной), на третьем - патология митрального клапана. В статье описано клинический случай синдрома Нунан у взрослой женщины, которая обратилась с плановой консультацией. Наследственный характер заболевания в данном случае не доказан. У больной присутствовали стигмы, характерные для тернеровского фенотипа, при этом с сохраненной фертильной способностью. Выявлено комбинированный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан и пролапс митрального клапана. Определить характер функциональных нарушений оказалось невозможно вследствие наличия выраженной мышечной дистрофии. Степень компенсации гемодинамических нарушений по данным объективного осмотра и эхокардиоскопии позволил удержаться от направления больного кардиохирургическое лечение. Соответственно, сделан вывод о необходимости индивидуального подхода в выборе клинической тактики при синдроме Нунан, характеризующегося разнообразием врожденных пороков сердца.