

УДК 616-056.7+575.224.2

**М.І. Душар¹, Г.Р. Акоюн¹, Г.В. Макух¹,
Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}**

Синдром Нунан внаслідок мутації p.Ser257Leu у гені *RAF1* (клінічний випадок)

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):66-70; doi 10.15574/SP.2019.100.66

For citation: Dushar MI, Akopyan HR, Makukh GV, Lukyanyenko NS et al. (2019). Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1* (clinical case). Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 66-70. doi 10.15574/SP.2019.100.66

Синдром Нунан (СН) — відносно поширений синдром множинних вроджених вад розвитку. Основними симптомами є постнатальна затримка росту, характерні дисморфії обличчя та широкий спектр вроджених вад серця. Найпоширенішими вродженими вадами серця є стеноз легеневої артерії та гіпертрофічна кардіоміопатія.

Метою роботи було встановити діагноз у дитини із вродженими вадами серця, важкою гіпертрофічною кардіоміопатією, легеневою гіпертензією та стигмами дизембріогенезу.

Мутації в гені *RAF1* викликають 3–17% випадків синдрому Нунан і в 95% випадків асоціюються з важкою гіпертрофічною кардіоміопатією. Синдром Нунан є одним із групи споріднених станів, відомих під назвою RASopathies. RASopathies пов'язані з наявністю мутацій в генах зародкової лінії, які кодують специфічні білки шляху RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK), що відіграє вирішальну роль в ембріональному і постнатальному розвитку.

Наведено клінічне спостереження синдрому Нунан внаслідок мутації p.Ser257Leu у гені *RAF1* із швидко прогресуючою гіпертрофічною кардіоміопатією та летальним випадком у немовляти.

Ключові слова: синдром Нунан, гіпертрофічна кардіоміопатія, ген *RAF1*.

Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1* (clinical case)

M.I. Dushar¹, H.R. Akopyan¹, G.V. Makukh¹, N.S. Lukyanyenko^{1,2}, O.Z. Gnateyko^{1,2}

¹SI «Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine

Noonan syndrome (NS) is a relatively common syndrome of multiple birth defects. The main symptoms are postnatal growth retardation, characterized by facial dysmorphism and a wide range of congenital heart defects. The most common congenital heart disease is pulmonary artery stenosis and hypertrophic cardiomyopathy.

Objective: to diagnose a child with congenital heart disease, severe hypertrophic cardiomyopathy, pulmonary hypertension and stigmata of dysbryogenesis. *RAF1* mutations cause 3–17% of Noonan syndrome cases. Noonan syndrome is one of a group of related conditions, collectively known as RASopathies. The RASopathies are associated with the presence of germline mutation in genes encoding specific proteins of the RAS/mitogen — activated protein kinase (MAPK) pathway that plays a crucial role in embryonic and postnatal development. Here we report on a case of an infant with Noonan syndrome and rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy with lethal outcome, as a result of mutation p.Ser257Leu in the gene *RAF1*.

Key words: Noonan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, *RAF1* gene.

Синдром Нунан вследствие мутации p.Ser257Leu в гене *RAF1* (клинический случай)

М.И. Душар¹, Г.Р. Акоюн¹, Г.В. Макух¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, О.З. Гнатейко^{1,2}

¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Синдром Нунан (СН) — относительно распространенный синдром множественных врожденных пороков развития. Основными симптомами являются постнатальная задержка роста, характерные дисморфии и широкий спектр врожденных пороков сердца. Самыми распространенными врожденными пороками сердца являются стеноз легочной артерии и гипертрофическая кардиомиопатия.

Целью работы было установить диагноз у ребенка с врожденными пороками сердца, тяжелой гипертрофической кардиомиопатией, легочной гипертензией и стигмами дисэмбриогенеза.

Мутации в гене *RAF1* вызывают 3–17% случаев синдрома Нунан и в 95% случаев ассоциируются с тяжелой гипертрофической кардиомиопатией. Синдром Нунан является одним из группы родственных состояний, известных под названием RASopathies. RASopathies связаны с наличием мутаций в генах зародышевой линии, кодирующих специфические белки пути RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK), что играет решающую роль в эмбриональном и постнатальном развитии.

Представлено клиническое наблюдение синдрома Нунан в результате мутации p.Ser257Leu в гене *RAF1* с быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией и летальным исходом у младенца.

Ключевые слова: синдром Нунан, гипертрофическая кардиомиопатия, ген *RAF1*.

Вступ

Синдром Нунан (Noonan syndrome, NS, OMIM 163950) — це клінічно та генетично гетерогенний розлад, який успадковується за аутосомно-домінантним типом. Частота в популяції становить 1 на 1000–2500 випадків серед новонароджених; 60% — це спорадичні випадків внаслідок мутації *de novo*. Характер-

ними рисами обличчя є гіпертелоризм, епікант, антимонолоїдний розріз очних щілин, одно- або двосторонній птоз, низько посаджені та ротовані до заду вушні мушлі. Синдрому Нунан (СН) притаманний великий спектр вроджених вад серця, які зустрічаються у 50–90% випадків. Найпоширенішою вродженою вадою

серця є стеноз легеневої артерії (50–62%) та гіпертрофічна кардіоміопатія (10–20%). Гіпертрофічна кардіоміопатія може мати як легку, так і важку форму і може розвинути від пренатального періоду до пізнього дитинства. Майже 25% пацієнтів, у яких розвинулася гіпертрофічна кардіоміопатія, помирають через серцеву недостатність на першому році життя. Дефекти міжпередсердної перетинки зустрічаються у 6–10% випадків, дефекти міжшлуночкової перетинки — у 5% випадків, відкрита артеріальна протока — у 3% випадків. Цереброваскулярні аномалії були пов'язані з СН, включаючи артеріовенозні мальформації, аневризми, гіпоплазію задніх судин і хворобу моя-моя [8].

Інші симптоми — це коротка шия, лямки шиї, низька лінія волосся на задній частині шиї.

У 63% хворих спостерігаються труднощі із годуванням та прибавкою маси тіла, особливо у період новонародженості. Характерні погане смоктання, тривалий час годування або блювота; близько 25% немовлят потрібно годувати за допомогою зонда протягом двох тижнів або довше [9]. Проблеми із харчуванням вирішуються самостійно в пізньому дитинстві. Також у ранньому дитинстві відзначається затримка у моторному розвитку, яка виникає внаслідок м'язової гіпотонії. У середньому діти самостійно сідають у віці 10 місяців, самостійно починають ходити у віці 21 місяця. Кістковий вік та початок статевого дозрівання запізнюються приблизно на два роки. Середній зріст у дорослих жінок становить 152,7 см, у чоловіків — 162,5 см.

Деформація грудної клітки зустрічається у 70–95% випадків. Відзначається широка грудна клітка, широко розставлені соски. У близько 15% хворих розвивається грудний сколіоз.

У 80% хлопчиків спостерігається крипторхізм.

Приблизно 55% пацієнтів із СН мають порушення коагуляції у вигляді дефіциту фактора VIII, XI та XII, тромбоцитопенії та дефектів функції тромбоцитів, що проявляється схильністю до кровотеч. Ці порушення можуть мати комбінований характер. Пацієнти із СН часто потребують хірургічних корекцій вроджених вад, тому слід пам'ятати про можливі ускладнення у вигляді кровотеч під час операції та в післяопераційному періоді [10].

Аномалії пігментації шкіри у вигляді пігментних плям зустрічаються у 25% пацієнтів, плям типу «кави з молоком» — у 10%, множин-

ні лентіго — у 3%. Приблизно одна третина хворих має густе кучеряве волосся, а 10% пацієнтів мають тонке рідке волосся. З офтальмологічних порушень СН притаманні: косокість (48–63%), амбліопія (33%), ністагм (10%). Частим ускладненням середнього отиту є втрата слуху (у 15–40% випадків СН). Пацієнти із СН мають підвищений ризик раку, а особливо гострої лейкемії та мієлопроліферативних розладів у дитинстві. Дисплазії лімфатичних судин присутні у 20% випадків СН, які пренатально маніфестують у вигляді багатовіддя, водянки плода, гідротораксу. Найбільш поширеним проявом лімфатичних дисплазій у постнатальному періоді є лімфатичні набряки нижніх кінцівок, рідше — кистей, які зникають у дитинстві. У 10% пацієнтів із СН спостерігаються порушення функції нирок, але більшість з них не потребують лікування. Гепатоспленомегалія, не пов'язана із серцевою недостатністю, часто зустрічається у дитинстві (26–51). Немає повідомлень про порушення функцій печінки та/або селезінки, пов'язаних з органомегалією [4].

Труднощі у навчанні прийнято вважати важливим діагностичним критерієм СН, проте причини цього порушення вивчені недостатньо. Дослідження показують, що діти з важкими вродженими вадами серця, як правило, демонструють нижчі когнітивні здібності, ніж ті, що мають менш серйозні захворювання серця [6].

Найбільш поширеним геном, пов'язаним з СН, є ген *PTPN11* ([OMIM 176876]), на який припадає 50% усіх випадків СН. На даний час ген *SOS1* ([OMIM 182530]) вважається другою молекулярною причиною СН та відповідає приблизно за 20% випадків СН. Мутації у гені *RAF1* ([OMIM 164760]) викликають 3–17% випадків СН. Ген *KRAS* ([OMIM 190070]) відповідає за приблизно 5% випадків, ген *NRAS* ([OMIM 164790]) — 1% випадків, ген *BRAF* ([OMIM 164757]) — за приблизно 1,7–1,9%, ген *MAP2K1* ([OMIM 176872]) — за 4,2%, ген *SOS2* ([OMIM 601247]), гомолог *SOS1*, — за 4% і ген *A2ML1* ([OMIM 610627]) причетний до 1% випадків СН [2].

Клінічний випадок

Пробанд чоловічої статі від III вагітності, III фізіологічних пологів на 41 тижні гестації, з масою 3580 г, довжиною тіла 52 см, за шкалою Апгар 8/9 балів, навколоплідні води чисті. На 25 тижні гестації загроза викидня, мати перебувала на стаціонарному лікуванні. Батьки

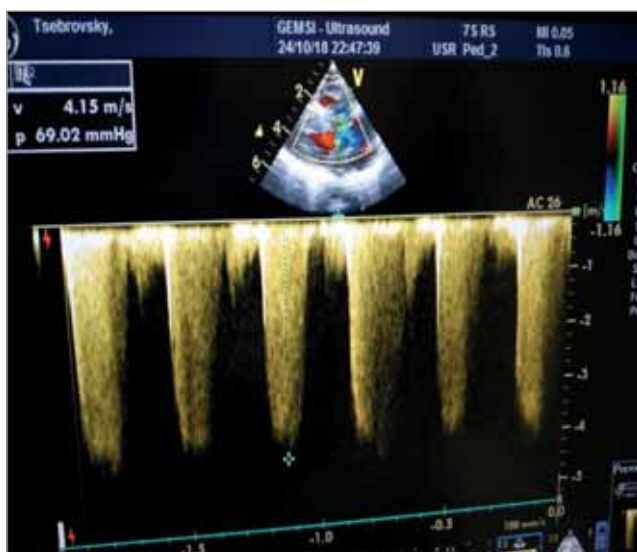


Рис.1. Ехо-КГ: висока легенева гіпертензія



Рис.2. Гіпертрофічна кардіоміопатія з ВВЛШ, ВОВ, ВАП, виразне потовщення стулок мітрального клапана

не перебувають у близькоспорідненому шлюбі. Попередні вагітності: здоровий хлопчик 12 років та здорова дівчинка 4 років. Дитина на другу добу життя переведена у реанімаційне відділення з приводу появи грубого систолічного шуму. Проведено ехокардіографію серця (Ехо-КГ), де було відзначено вроджену ваду серця — м'язовий дефект міжшлуночкової перетинки 0,3 см, вторинний дефект міжпередсердної перетинки, субаортальний стеноз, відкрита аортальна протока (ВАП) 0,2 x 0,5 см, відкрите овальне вікно (ВОВ) 0,3 см, дисплазія мітрального клапана. Проводилося лікування киснем, на п'ятий день дитина переведена на палатне відділення. Вперше консультована генетиком. Виявлено дисморфії обличчя (антимонголоїдний розріз очних щілин, низькопосажені вушні мушлі, коротка шия, широко розставлені соски, двосторонній крипторхізм).

Проведено цитогенетичне дослідження, каріотип 46,XY — нормальний чоловічий. На сьому добу з покращенням виписана додому. У віці 21 дня дитина госпіталізована у МДКЛ з приводу підвищення температури тіла до 38,5° С та утрудненого носового дихання, захриплості голосу. На Ехо-КГ виявлено гіпертрофічну кардіоміопатію з виразною обструкцією вихідного відділу лівого шлуночка (ВВЛШ), знижену скоротливість міокарда лівого шлуночка із фракцією викиду 40%, високу легеневу гіпертензію (Град Макс ТК = 69 mm Hg при нормі до 30), ВОВ, ВАП 2 мм, скид крові ліво-правий, виразне потовщення стулок мітрального клапана (рис. 1, 2).

З огляду на погіршення стану, хлопчик переведений у реанімаційне відділення лікарні «ОХМАТДИТ». Повторно оглянутий лікарем-генетиком. З метою виключення вроджених метаболічних порушень обміну речовин проведено тандемну мас-спектрометрію (ТМС), де виявлено зниження рівня C0 (6,629 μM при нормі 10–120 μM) та C2 (3,610 μM , референтні значення норми 6–48 μM). У зв'язку з цим проведено молекулярно-генетичне дослідження гена *SLC22A5* шляхом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS), лабораторія Invitae, США. Дослідження не виявило мутацій, делецій та дуплікацій у гені *SLC22A5*, таким чином виключено системну недостатність карнітину як причину важкої гіпертрофічної кардіоміопатії у дитини. При наступних оглядах пацієнта лікарем-генетиком було прийнято рішення провести генетичне дослідження генів групи RAS-опатій. Шляхом секвенування наступного покоління проведено молекулярний аналіз генів *A2ML1*, *BRAF*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NF1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA1*, *RIT1*, *RRAS*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*, *SPRED1*. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини. Виявлено патогенний варіант у 7 екзоні гена *RAF1*: c.770C>T (p.Ser257Leu), у гетерозиготному стані. Таким чином, встановлено діагноз СН внаслідок гена *RAF1*.

Пацієнт перебував у реанімаційному відділенні протягом трьох місяців. Незважаючи на проведені лікувальні заходи, внаслідок серцевої недостатності констатованою exitus letalis.

Методом NGS проведено аналіз гена *RAF1* батькам та сибсам пробанда, у яких не виявлено мутації p.Ser257Leu у гені *RAF1*.

Обговорення

Серед найчастіших причин гіпертрофічної кардіоміопатії у дітей раннього віку — діабетична фетопатія, лізосомні хвороби накопичення (хвороба Помпе, мукополісахаридоз I, II, VI типів), органічні ацидуриї, мітохондріальна патологія, вроджені порушення глікозиляції, β-окислення жирних кислот, серед яких первинний системний дефіцит карнітину та RAS-опатії.

У даному клінічному випадку диференціальна діагностика проводилася між первинним дефіцитом карнітину та синдромом з групи RAS-опатій.

RAS-опатії — клінічно визначена група генетичних синдромів, викликаних мутаціями в генах зародкової лінії, які кодують компоненти або регулятори шляху протеїнкінази (MAPK) RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK). До них відносяться СН, СН з множинними лентіго (або синдром LEOPARD), нейрофіброматоз тип 1, синдром Костелло (Costello syndrome), синдром Легіуса (Legius syndrome) та серцево-шкірно-лицевий синдром (cardio-facio-cutaneous syndrome). Кожен синдром проявляє унікальні особливості фенотипу, однак, оскільки всі вони викликають порушення регуляції Ras/MAPK шляху, між синдромами існують численні фенотипові особливості, які перекриваються, у тому числі характерні риси обличчя, вроджені вади серця, шкірні порушення, нейрокогнітивна затримка і схильність до злоякісних новоутворень. Шлях RAS/MAPK контролює проліферацію клітин, диференцію, міграцію та апоптоз [7,11].

Цитогенетична локалізація гена *RAF1* — це коротке плече на 3-й хромосомі (3p25.2).

Ген складається з 17 екзонів, кодує полідоменний білок, який діє як серин-треонінкіназа. У пацієнта в гені *RAF1* виявлено мутацію c.770C>T (p.Ser257Leu), яка зумовлює заміну серину на лейцин в кодоні 257 білка *RAF1*. Даний локус є висококонсервативним та існує значна фізико-хімічна відмінність між серином і лейцином. Дана мутація не зареєстрована в популяційних базах даних, проте ідентифікована у багатьох осіб із СН та синдромом LEOPARD [5]. Цікаво, що в світі описано кілька пацієнтів, у яких була виявлена ця сама мутація у гені *RAF1*. Клінічна картина захворювання в описаних пробандів має деякі спільні риси, проте суттєвої фенотипової однорідності між цими пацієнтами не спостерігається [1]. У літературі також повідомляються випадки гіпертрофічної кардіоміопатії та легеневої гіпертензії внаслідок мутації p.Ser257Leu, яка була виявлена в неонатальному періоді та призводила до смертельних випадків протягом перших місяців життя [3].

Висновки

Сьогодні СН — це добре вивчена генетична патологія, яка зустрічається відносно часто серед населення, а особливо у дітей із природженими вадами серця та гіпертрофічною кардіоміопатією. Серед причин гіпертрофічної кардіоміопатії у дітей великий відсоток становлять генетично детерміновані хвороби, для яких розроблене та доступне патогенетичне лікування. Тому вкрай необхідною є консультація лікаря-генетика, проведення відповідних досліджень у напрямку виявлення генетичного дефекту та проведення медико-генетичного консультування сім'ї.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bukaeva AA, Kotlukova NP, Zaklyazminskaya EV. Noonan syndrome as result of mutation p. S257L of gene *RAF1*: clinical case and review. Russian Journal of Cardiology. 10(138): 93—97. [Букяева АА, Котлукова НП, Заклязьминская ЕВ. (2016). Синдром Нунан, вызванный мутацией p. S257L в ГЕНЕ *RAF1*: Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 10 (138): 93—97].
2. El Bouchikhi I, Belhassan K, Moufid FZ, Iraqi Houssaini M et al. (2016). Noonan syndrome-causing genes: Molecular update and an assessment of the mutation rate. Int J Pediatr Adolesc Med. 3(4): 133—142. doi: 10.1016/j.ijpam.2016.06.003.
3. Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, Benitz W, Hudgins L. (2015). Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: two fatal cases with a specific *RAF1* mutation. Am J Med Genet A. 167A(4): 882—5. doi 10.1002/ajmg.a.37024.
4. Ineke van der Burgt. (2007). Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 14;2 :4. doi 10.1186/1750-1172-2-4.
5. Kuburovic V, Vukomanovic V, Carcavilla A, Ezquieta-Zubicaray B, Kuburovic N et al. (2011). Two cases of LEOPARD syndrome -*RAF1* mutations firstly described in children. Pediatr. 53(6): 687—91.

6. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. (2009). Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 8(3): 275–82. doi 10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x.
7. Rauen KA. (2013). The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 14: 355–69. doi 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
8. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. (2013). Noonan syndrome. *Lancet.* 26;381(9863): 333–42. doi 10.1016/S0140-6736(12)61023-X.
9. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 92: 128–32.
10. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD (2010). Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 1(1): 2–26. doi 10.1159/000276766.
11. Tidyman WE, Rauen KA (2009). The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 19(3): 230–6. doi 10.1016/j.gde.2009.04.001.

Відомості про авторів:

Душар Марія Іванівна — генетик, м.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>

Акопян Гаяне Рубенівна — д.мед.н, проф., заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0002-6436-1716>

Макух Галина Василівна — д.б.н., зав. молекулярно-генетичної лабораторії ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Лук'яненко Наталія Сергіївна — д.мед.н., с.н.с., зав. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», проф. каф. пропедевтики педіатрії і медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а. <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Гнатейко Олег Зиновійович — директор ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», проф. каф. пропедевтики педіатрії і медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31-а.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2019 р., прийнята до друку 25.04.2019 р.

Шановні колеги!

XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії»

18–20 вересня 2019 р., м. Львів



Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сидельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сидельниковських читань), яка внесена до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2019 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 18–20 вересня 2019 року на базі Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Під час читань 18–19 вересня 2019 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики;

актуальні питання імунопрофілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до чинного законодавства, учасники конференції в установленому порядку отримують сертифікат, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

З більш детальною інформацією можна ознайомитись <http://www.conference-sidelnikov.org.ua/>