

Синдром Нунан. Клинический случай.

Подготовили: студентка ФГБОУ ВО ДОНГМУ им. М. Горького

5 курса, 13 группы, лечебного факультета №1

Шупикова Ева Владимировна; студент ФГБОУ ВО ДОНГМУ им. М. Горького

5 курса, 7 группы, лечебного факультета №1 Глухов Даниил Романович

Научный руководитель: д.м.н., зав.кафедрой факультетской терапии

им.А.Я.Губергрица – Моногарова Надежда Егоровна

Цель исследования

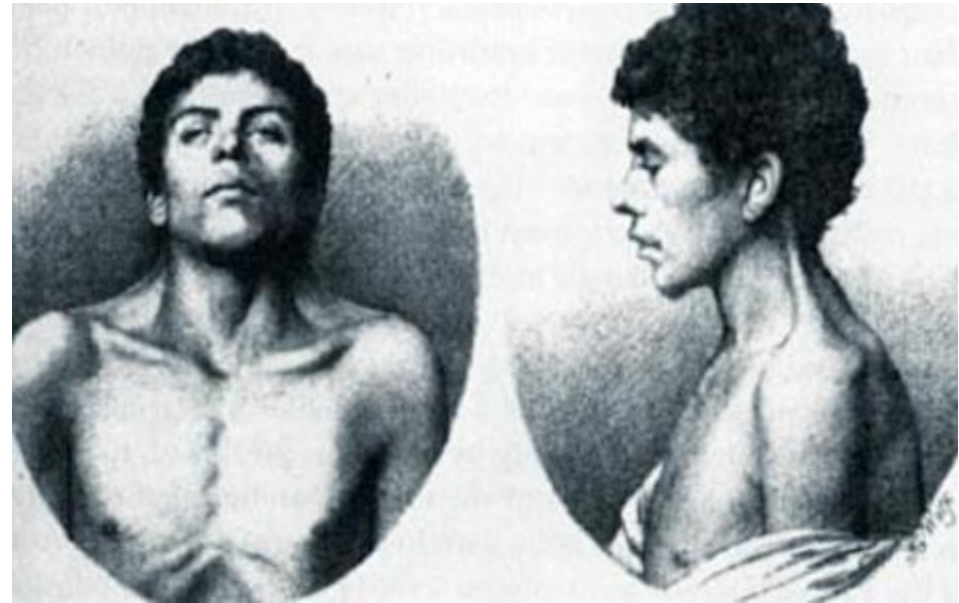
- **Ознакомление с данной врожденной генетически наследуемой патологией на примере клинического случая, выявление особенностей клинических симптомов, сопутствующих пороков и патологий.**

Материалы и методы

Данный разбор был проведен с помощью таких материалов как:

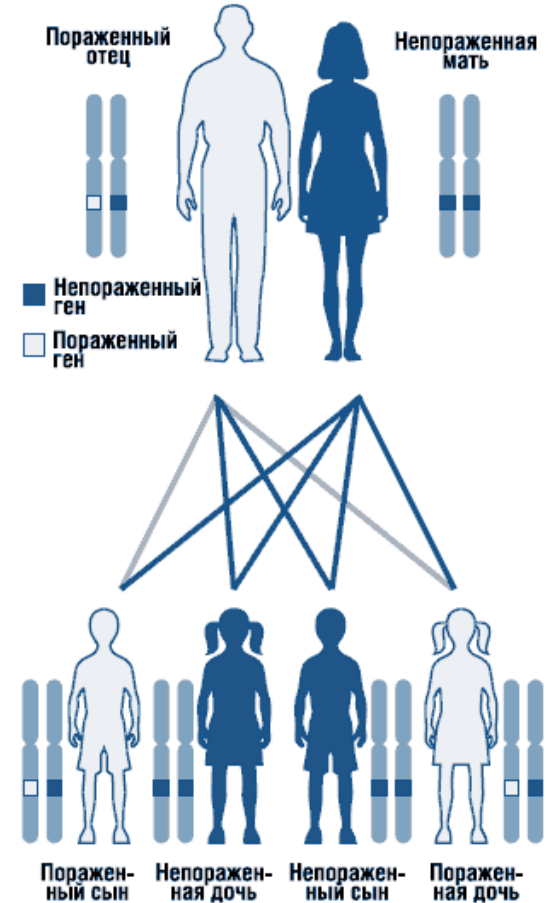
- История родов и развития ребенка в первые года жизни**
- Выписные эпикризы из лечебных учреждений с подробной информацией о состоянии пациентки и о патологии связанных с данным синдромом**
- Данные проведенного осмотра лично с пациентом**

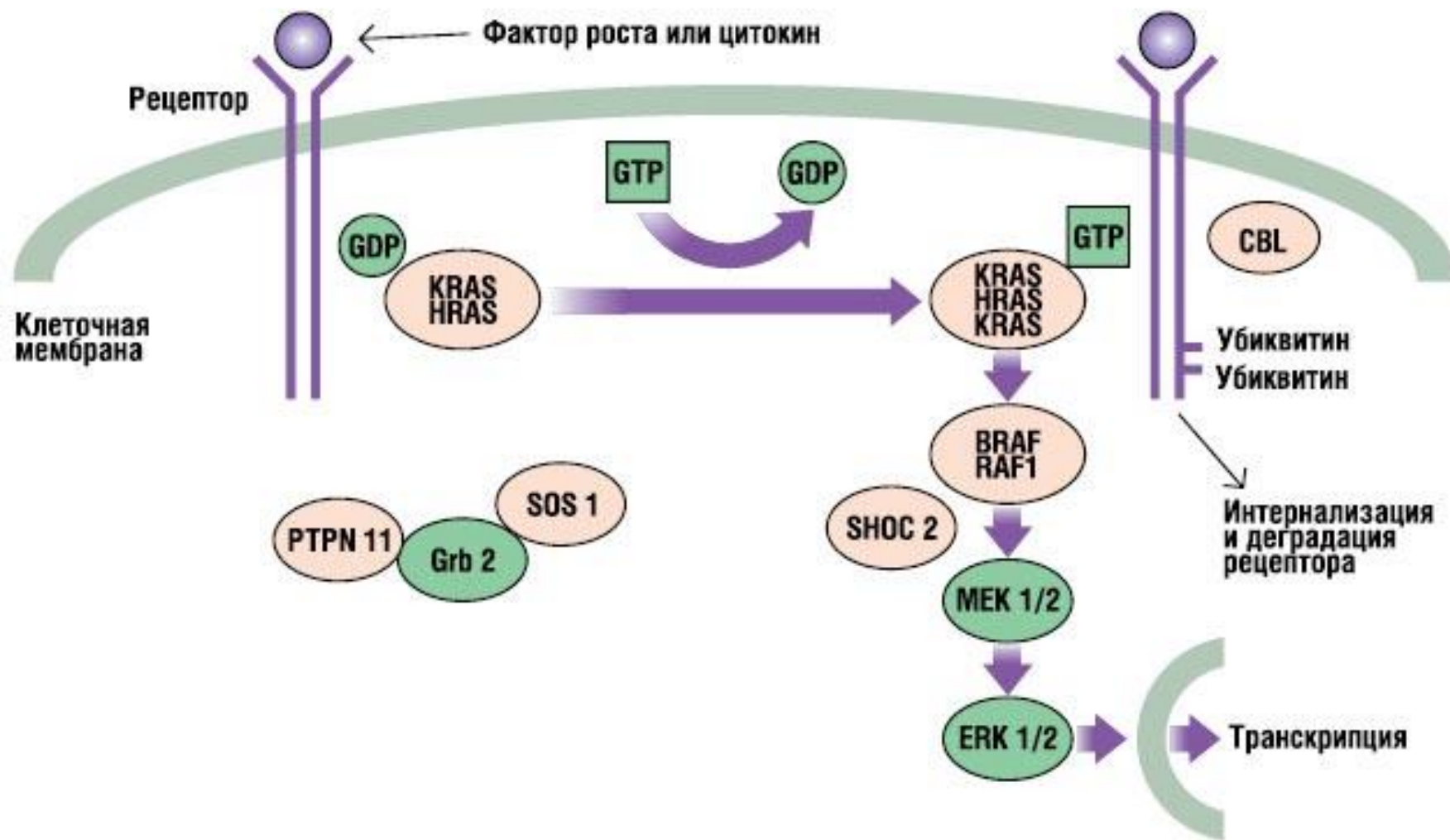
Синдром Нунан – генетическая патология, которая характеризуется развитием у больных симптомокомплекса, сходного с болезнью Шерешевского-Тернера, но встречается у лиц обоих полов и не сопровождается изменением количества хромосом.



Этиология и патогенез

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*.





RAS-MAPK-сигнальный путь. Ростовые сигналы передаются с активированных фактором роста рецепторов к ядру. Мутации в PTPN11, KRAS, SOS1, NRAS и RAF1 ассоциированы с синдромом Нунан, а мутации в SHOC2 и CBL ассоциированы с подобным синдрому Нунан фенотипом

**Впервые это заболевание
было описано в 1962 году
детским кардиологом
Жаклин Нунан, которая
обратила внимание на
сочетание пороков сердца
с низкорослостью,
наличием крыловидных
складок на шее и другими
нарушениями.**



Распространенность

- Распространенность синдрома Нунан по различным данным составляет от 1:1000 до 1:16 000 новорожденных.
- Это заболевание в среднем чаще встречается у девочек и протекает у них несколько легче, чем у мальчиков. Генетические дефекты при синдроме Нунан обнаруживаются примерно у половины больных, поэтому врачи-генетики продолжают изучение этого заболевания с целью более точного определения его причин.

Причины и клинические проявления



У пациентов выявляются характерные черты лица – широкая переносица с гипертелоризмом, птоз (опущение уголков рта вниз), антимонголоидный разрез глаз, низкое расположение ушных раковин, нередко сопровождающееся их деформацией.

Лицо часто асимметричное.

Шея у больных синдромом Нунан короткая, грудная клетка впалая, пальцы на руках укорочены.

Также наблюдаются нарушения со стороны лимфатической системы – возможны лимфатические отеки нижних конечностей и (реже) кистей.

Критерии установки 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

Дифференциальный диагноз

Синдром Нунан можно дифференцировать с несколькими системными заболеваниями, включая:

- Синдромы, связанные с нарушениями роста:

Синдром Тёрнера:

Признаки: недоразвитие половых органов, короткий рост, широкая шея, отсутствие менструаций.

Отличие: синдром Тёрнера связан с отсутствием одной из X-хромосом, тогда как синдром Нунан не имеет такого хромосомного нарушения.

Синдром Клайнфельтера:

Признаки: мужской пол, гипогонадизм, увеличение груди, высокий рост.

Отличие: синдром Клайнфельтера связан с дополнительной X-хромосомой (XXY), в то время как синдром Нунан не имеет хромосомных аномалий.

- Генетические синдромы

Синдром Марфана:

Признаки: высокая рост, длинные конечности, проблемы с сердечно-сосудистой системой, гипермобильность суставов.

Отличие: синдром Марфана чаще всего вызывает аортальную недостаточность и имеет другие характерные физические признаки, отличные от синдрома Нунан.

1. Синдром Элерса-Данлоса:

Признаки: гипермобильность суставов, кожные изменения, предрасположенность к разрывам сосудов.

Отличие: синдром Элерса-Данлоса акцентирует внимание на соединительной ткани, в то время как синдром Нунан имеет более широкий спектр системных проявлений.

Дифференциальный диагноз

- Эндокринные нарушения

Гипотериоз

Признаки: усталость, увеличение веса, сухость кожи, замедленный рост.

Отличие: гипотиреоз является эндокринным расстройством, тогда как синдром Нунан включает в себя множество других системных признаков, таких как характерные черты лица и пороки сердца.

- Другие генетические нарушения, связанные с мутацией в генах RAS

Синдром Капоши

Признаки: гемангиомы, лимфаденопатия, предрасположенность к опухолям.

Отличие: синдром Капоши связан с мутациями в генах RAS и имеет специфические проявления, отличные от синдрома Нунан.

Разбор клинического случая

- Пациентка Н., 30 лет, считается больной с рождения. Девочка от 5 беременности, протекающей с токсикозом 1 половины, угрозой прерывания на 5-12 нед. и 22-30 нед., с гестозом 2 половины. Роды вторые, срочные. Масса при рождении 3100, ш. Апгар 7-8 б. Со 2-х суток выраженный цианоз лица, мышечный гипертонус, спастичность кистей, тремор, симптом Грефе (отставание верхнего века при движении книзу глазного яблока), рефлексy периода новорожденности угнетены. На 4-е сутки появилась желтушность кожных покровов, на 5-е сутки выслушивался систолический шум над областью сердца, в связи с чем был заподозрен врожденный порок сердца.
- Со второго месяца жизни отмечена плохая прибавка в массе. Сидит с 11 мес, ходит с 2,5 лет., в 7 мес. М тела составляла 5800 г (при N- 7000-8000г). В 1 год масса составляла 6500г.
- 02/1995г- невропатолог: гипоксическое поражение ЦНС, кардиолог: ВПС.
- 12/1995г- дерматолог: аллергический дерматит, ихтиоз.
- 08/1996г- невропатолог: последствия перенесенного гипоксического поражения ЦНС, задержка речевого развития, с-м пирамидной недостаточности;
- В 3 года 11 месяцев- диагностирован лимфостаз обеих ног.
- В 4 года 1 месяц- пролапс МК с минимальной регургитацией

- 02/1999- дерматолог: ихтиозная эритродермия Брока
- 9.5 лет- гинеколог: гипертрофия клитора, задержка физического развития на неблагоприятном соматическом фоне, гипоплазия щитовидной железы, Окулист: сходящееся альтернирующее косоглазие
- 12/06- гинеколог: эхопризнаки гипоплазии матки, задержка полового развития

- На момент осмотра пациентка находилась на амбулаторном лечении в ГДВД с основным диагнозом «Ихтиозиформная эритродермия Брока в стадии неполной клинической ремисии»

Сопутствующий: Синдром Нунан. Первичная аменорея. Гипоплазия щитовидной железы. Эутиреоз. Врожденный лимфостаз нижних конечностей.

Кожная форма данного заболевания у пациентки проявлялась покраснением, сухостью всего кожного покрова, сопровождающимся периодическим зудом и шелушением





Лимфостаз нижних конечностей проявляется стойким отеком, сопровождается уплотнением кожи и заметным утолщением конечности.

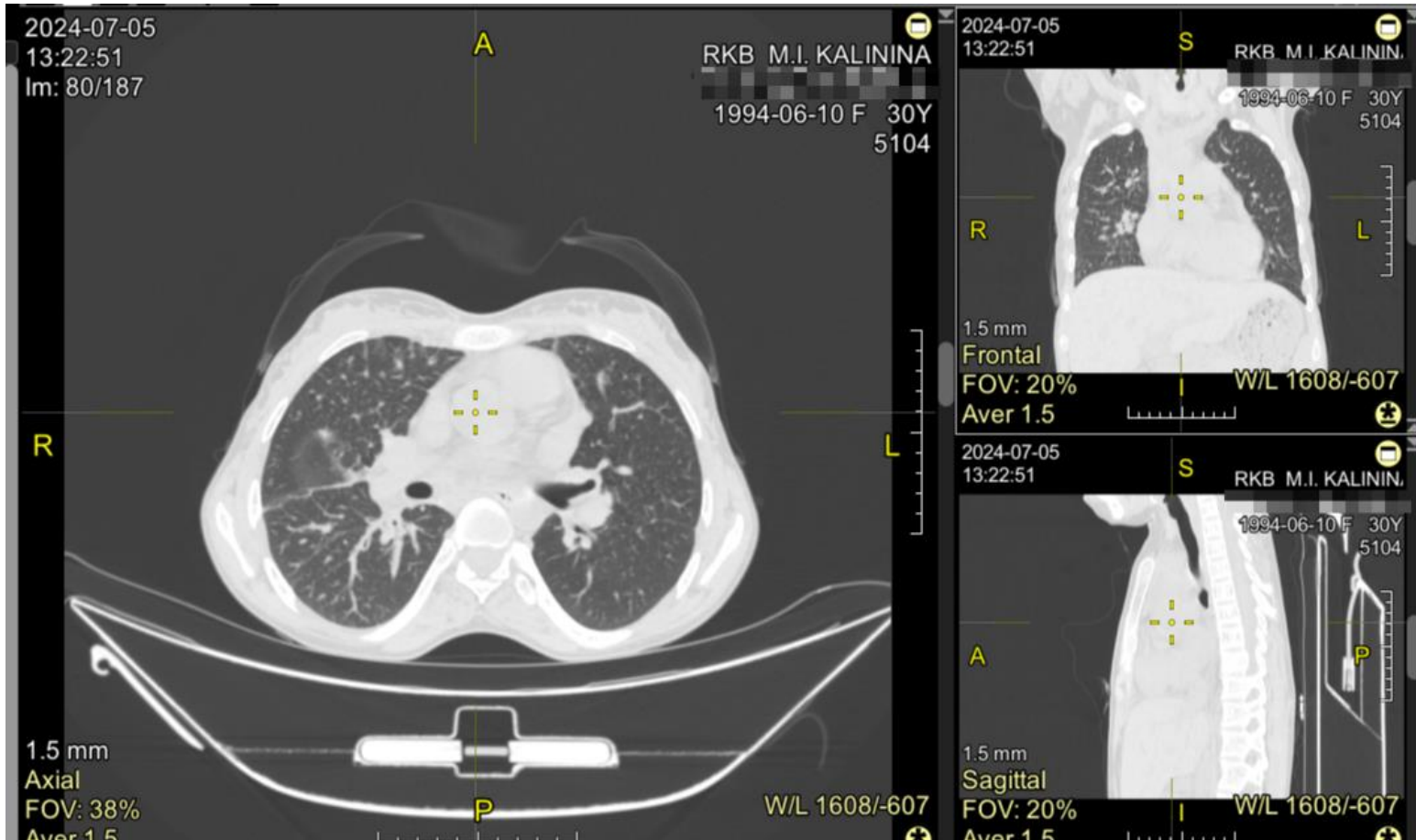
Данные ЭхоКГ

Площадь тела кв.м.	1.50	МО	6500.00
ЧСС уд./мин.	100	СИ	4333.33
Аорта		ММЛЖ (грамм)	121.24
Диаметр см. (<3,7 см)	2.90	Индекс ММЛЖ	80.82
Диаметр см.		Легочная артерия	
Амплитуда открытия (<2,6 см)	2.00	V макс. (см/с)	90
Левое предсердие		Градиент давления Р (mmHg)	3
Диаметр см. (<4,0 см)	3.10	Недостаточность	нет
LA/AO (<1,3)	1.07		
Митральный клапан		a волна	
EF (>8,0 см/с)	11.6	Митральный клапан	
Правый желудочек		V макс. (см/с)	126
Толщина (<5 мм)	4.60	Пик Е	126
Диаметр см.	1.80	Пик А	91
RV/LV	0.42	Градиент давления Р (mmHg)	6
Левый желудочек		S мит.отверст. (см2)	
КДР (<56 мм)	4.30	Недостаточность	+
КСР	2.30		
Сократимость (>30%)	47	Аортальный клапан	
МЖПд (<1,1 см)	0.95	V макс (см/с)	127
В верхней трети		Градиент давления Р (mmHg)	6
В средней трети		S аорт.отверст. (см2)	
ЗСЛЖд (<1,1 см)	0.80	Недостаточность	нет
МЖПд/ЗСЛЖд (<1,3 мм)	1.19		
КДО (мл.)	83	Трикуспидальный клапан	
КСО (мл.)	18	V макс. (см/с)	69
УО (мл.)	65	Градиент давления Р (mmHg)	2
ФВ (%)	78	Недостаточность	+

Дополнительная поперечная трабекула левого желудочка. Прогиб передней створки митрального клапана в систолу до 5 мм. Давление в ЛА 25 мм.рт.ст. Участки уплотнения, пролапс передней створки митрального клапана. Минимальная митральная регургитация. Минимальная трикуспидальная регургитация. Полости сердца не расширены. Миокард не утолщен. Гиперкинез миокарда на фоне тахикардии.

Заключение кардиолога: Дисметаболическая кардиомиопатия. Синусовая тахикардия. Пролапс митрального клапана 1 ст. с минимальной регургитацией. СН1 с сохраненной систолической функцией ЛЖ, ФВ 68%. ФК 2.

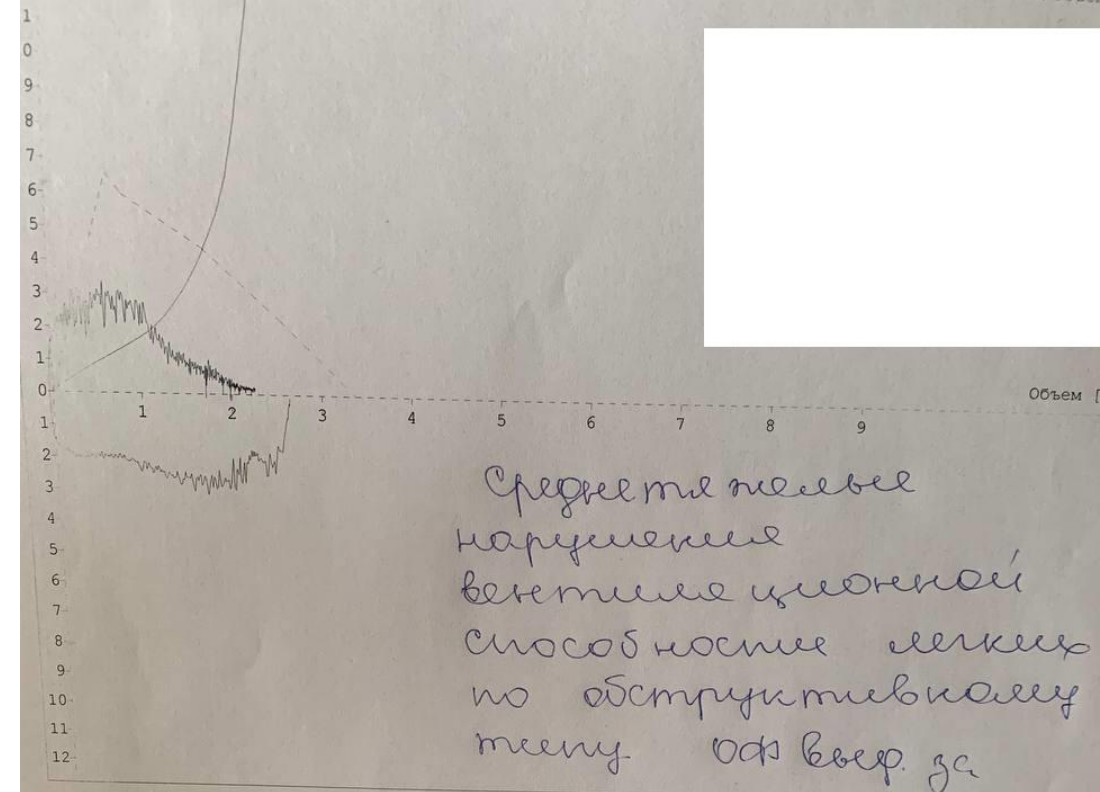
Данные компьютерной томографии



По данным компьютерной томографии органов грудной клетки: признаки венозной гипертензии, интерстициальные изменения легких справа с признаками отека. В верхнем аортальном кармане перикарда, верхняя и задняя часть определяется жидкость. Отмечается сепарация листков перикарда за счет жидкости.

По данным ФВД

- Среднетяжелые нарушения вентилиционной способности легких по обструктивному типу. $ОФВ1 = 57\%$
- Индекс Тиффно 64%
- ЖЕЛ вдоха 75%



Среднетяжелые нарушения вентилиционной способности легких по обструктивному типу. $ОФВ1 = 57\%$

Параметр	Должны	Абсол.	Единица	%
ЖЕЛ	3.38	2.26	[л]	66.91
ЖЕЛвд	3.49	2.64	[л]	75.70
ОФВ1	2.96	1.70	[л]	57.46
ОФВ1%	84.95	75.28	[%]	88.62
ИТ	84.95	64.45	[%]	75.87
СОС25-75	3.73	1.52	[л/с]	40.67
СОС75-85		0.56	[л/с]	
Тпос		0.25	[с]	
ПОС	6.58	3.38	[л/с]	51.40
МОС25	5.97	2.86	[л/с]	47.88
МОС50	4.44	1.78	[л/с]	40.11
МОС75	2.31	0.67	[л/с]	29.16

Индекс Тиффно: 64%
Вероятно, наличие рестриктивных нарушений.
 $ЖЕЛ \text{ вдоха} = 75\%$

Обструктивные нарушения средней степени тяжести
ЖЕЛвд - легкие изменения
ЖЕЛ - легкие изменения
ОФВ1 - значительные изменения
ОФВ1% - в условной норме
ПОС - умеренные изменения
СОС25-75 - легкие изменения

Результаты разбора и анализа клинического случая

Синдром Нунан- генетическая патология, которая влечет за собой массу изменений в организме человека, способствует развитию коморбидных состояний, касающихся различных органов и систем. Наблюдая за развитием данной пациентки можно отметить, что в таком случае необходимо тщательное наблюдение за состоянием больного, регулярное посещение определенных специалистов по конкретным патологиям и контроль за ними.

Выявление генетического варианта, связанного с развитием синдрома Нунан, позволяет дифференцировать клиническую картину данной больной с симптоматикой сердечно-кожно-лицевого синдрома, которое имеет широкое фенотипическое перекрывание с синдромом Нунан, где требуется совершенно иная тактика и подход к лечению

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что разбор и анализ данного клинического случая, изучение истории родов и развития пациентки, осмотр и сбор анамнеза помогают в дифференцировке данного синдрома от других генетических и не только патологий, а так же понимание важности медико-генетической консультирования семей и дальнейшей пренатальной диагностики.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**