

*К.В. Субоч, О.Л. Зобикова, А.А. Гусина*

## КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП СИНДРОМА НУНАН: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

*Научный руководитель: канд. мед. наук И.В. Наумчик*

*Лаборатория медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития  
Республиканский научно-практический центр Мать и дитя, г. Минск*

*K.V. Suboch, O.L. Zobikova, A.A. Gusina*

## CLINICAL PHENOTYPE OF NOONAN SYNDROME: MOLECULAR GENETIC AND CLINICAL FEATURES

*Tutor: PhD I.V. Naumchik*

*Laboratory of medical genetics and monitoring of congenital malformations  
Republican Scientific Practical Center "Mother and child", Minsk*

**Резюме.** Синдром Нунан (СН) – моногенный синдром с популяционной частотой 1 на 1000-2500 новорожденных. Заболевание отличается выраженной генетической и клинической гетерогенностью. Клинический фенотип большинства пациентов с СН легкий, с нечетко выраженными проявлениями. Это усложняет его клиническую диагностику и, таким образом, истинная частота заболевания остается недооцененной.

**Ключевые слова:** синдром Нунан, RASопатии, клинический фенотип, молекулярно-генетическая диагностика.

**Resume.** Noonan syndrome is a monogenic syndrome with a population frequency 1 in 1000-2500 newborns. The disease is characterized by marked genetic and clinical heterogeneity. The clinical phenotype of most patients with Noonan syndrome is mild and has not clearly defined manifestations. This complicates its clinical diagnosis and thus the accurate incidence of the disease remains underestimated.

**Keywords:** Noonan syndrome, RASopathies, clinical phenotype, molecular genetic diagnosis.

**Актуальность.** СН имеет широкий спектр проявлений. Несмотря на преобладание в популяции фенотипа с мягкими проявлениями, в некоторых случаях пациенты с СН могут иметь тяжелый порок развития, значительно ухудшающий качество жизни. Вместе с тем, диагностика СН затруднена. Это связано как с генетической и клинической гетерогенностью СН, так и техническими сложностями молекулярно-генетической диагностики, вследствие чего, около 10% случаев СН остаются с неидентифицированной этиологией.

**Цель.** Проанализировать клинический фенотип группы пациентов с установленным диагнозом СН, сопоставить с данными литературы и оценить эффективность исследования генов RTPN11 и SOS1 для диагностики СН.

### **Задачи:**

1. Проанализировать клинический фенотип группы пациентов с установленным диагнозом СН, провести генотип-фенотип корреляцию и сравнить с данными литературных источников.

2. Оценить эффективность таргетного секвенирования «горячих» экзонов генов RTPN11 и SOS1 для диагностики СН.

СН является одним из представителей группы RASопатий. Данная группа заболеваний связана с мутациями в генах, кодирующих компоненты RAS/MAPK-сигнального пути, который обеспечивает рост и дифференцировку клеток. На сегодняшний день установлены патогенные варианты более 15 генов, которые

приводят к развитию СН. Мутации в гене RPTN11 устанавливаются приблизительно в 50% случаев. Другие гены SOS1 (10–15%), RAF1 (5–15%), RIT1 (4–9%), KRAS (<5%), NRAS (<1%), BRAF (<1%) и другие [1].

Основными проявлениями СН являются характерные черепно-лицевые дисморфии (ЧЛД), врожденные пороки сердца (ВПС), низкорослость, скелетные деформации (СД), крипторхизм и нарушения интеллектуального развития. По данным разных литературных источников специфические ЧЛД встречаются у большинства пациентов с СН. К характерным лицевым признакам относятся гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз (АМРГ), врожденный птоз, широкая переносица, эпикант, низкопосаженные, ротированные кзади, диспластичные ушные раковины. Среди ВПС наиболее частым является стеноз легочной артерии (СЛА) и гипертрофическая кардиомиопатия (ГК) [2]. Установление клинического диагноза СН осуществляется с использованием критериев van der Burch (представлены в таблице 1) [3].

**Табл. 1.** Диагностические критерии СН

| Признак          | А (Большие критерии)   | Б (Малые критерии)   |
|------------------|--|--|
| ЧЛД              | Типичные фенотипические признаки                                       | Предположительные фенотипические признаки                              |
| ВПС              | СЛА и/или ГК   | Другие пороки сердца   |
| Рост             | < 3 центиль  | < 10 центиль   |
| Грудная клетка   | Килевидная/воронкообразная деформация грудной клетки                   | Широкая грудная клетка   |
| Семейный анамнез | Члены семьи 1-й степени родства с установленным диагнозом СН           | Члены семьи 1-й степени родства с предположительным диагнозом СН       |
| Другое           | Интеллектуальная недостаточность, крипторхизм, лимфатическая дисплазия | Интеллектуальная недостаточность, крипторхизм, лимфатическая дисплазия |

ЧЛД – черепно-лицевые дисморфии, ВПС – врожденный порок сердца, СЛА – стеноз легочной артерии, ГК – гипертрофическая кардиомиопатия.

Согласно представленным критериям, клинический диагноз устанавливается в следующих случаях:

1. При наличии признака группы А в сочетании с одним большим или двумя малыми критериями.
2. При наличии признака группы В в сочетании с двумя большими или тремя малыми критериями.

С учетом генетической гетерогенности СН и выраженного клинического полиморфизма, актуальными остаются вопросы изучения генотип-фенотип корреляции. Данное направление активно изучается в научном сообществе. Таким образом, новые исследования будут пополнять данные об особенностях фенотипов СН с разными моногенными причинами.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе РНПЦ «Мать и дитя» в 2020–2022 гг. Отбор пациентов осуществлялся по обращениям за медико-генетическим консультированием. Группу исследования составили 117 пациентов с клиническим диагнозом СН, установленным с использованием клинических критериев van der Burch. Первым этапом всем пробандам выполнено цитогенетическое исследование с целью исключения хромосомных заболеваний.

Вторым этапом проведено секвенирование «горячих» экзонов гена RPTN11 (3, 7, 8, 13). В 5 наблюдениях с отрицательным результатом исследования гена RPTN11 и наличием клинических признаков СН (курчавые волосы, гиперпигментированные пятна) дополнительно просеквенированы 6 и 10 экзоны гена SOS1. В 3 случаях выполнено секвенирование нового поколения в рамках клинического экзема.

**Результаты и их обсуждение.** В группе исследования у 23,1% (27/117) пациентов установлены патогенные варианты в 4 генах: RPTN11, SOS1, RIT1, BRAF. Из них в 2 наблюдениях диагностированы патогенные варианты в гене BRAF. Мутации в данном гене приводят к формированию нескольких заболеваний группы РАСопатий: кардио-лице-кожного синдрома, СН 7 типа, СН с множественными лентиго 3 типа. При сопоставлении клинических проявлений и результатов молекулярной диагностики с данными, представленными в литературе, пациентам с мутацией в гене BRAF выставлен диагноз кардио-лице-кожного синдрома, и указанные случаи были исключены из анализа.

Среди пациентов с СН мутации в гене RPTN11 диагностированы в 57,7% случаев, в гене RIT1 – в 23,1%, в гене SOS1 – 19,2%. Унаследованные варианты в гене RPTN11 составили 33,3%, в гене RIT1 – 100%, в гене SOS1 – 80,0%. В семейных наблюдениях в ходе проведения медико-генетического консультирования кроме пробанда выявлялось от 2 до 6 пациентов с СН.

Анализ фенотипических проявлений выполнен по результатам клинического осмотра генетика и оценки результатов инструментальных исследований 25 пациентов. Два случая исключены из клинического анализа: в одном случае не предоставлены все данные инструментальных исследований, в другом наблюдении беременность плодом с СН завершилась прерыванием по генетическим показаниям. Основные клинические данные пациентов представлены в таблице 2.

**Табл. 2.** Клинические проявления у пациентов с уточненным СН

| Признак                  |                              | Ген    |        |      |        |      |       | Всего      |      |
|--------------------------|------------------------------|--------|--------|------|--------|------|-------|------------|------|
|                          |                              | RPTN11 |        | RIT1 |        | SOS1 |       | Абс. число | %    |
|                          |                              | N=14   |        | N=6  |        | N=5  |       |            |      |
| ЧЛД                      | АМРГ                         | 10/14  | 71,4 % | 5/6  | 83,3 % | 4/5  | 80,0% | 19/25      | 76,0 |
|                          | Птоз век                     | 3/14   | 21,4 % | 5/6  | 83,3 % | 3/5  | 60,0% | 11/25      | 44,0 |
|                          | Гипертелоризм                | 4/14   | 28,6 % | 2/6  | 33,3 % | 1/5  | 20,0% | 7/25       | 28,0 |
|                          | Широкая переносица           | 6/14   | 42,9 % | 3/6  | 50,5 % | 2/5  | 40,0% | 11/25      | 44,0 |
|                          | Эпикант                      | 5/14   | 35,7 % | 0/6  | -      | 2/5  | 40,0% | 7/25       | 28,0 |
|                          | Диспластичные ушные раковины | 7/14   | 50,0 % | 2/6  | 33,3 % | 2/5  | 40,0% | 11/25      | 44,0 |
| Эктодермальные нарушения |                              | 5/14   | 35,7 % | 1/6  | 16,7 % | 4/5  | 80,0% | 10/25      | 40,0 |
| Патология слуха          |                              | 0/14   | -      | 1/6  | 16,7 % | 1/5  | 20,0% | 2/25       | 8,0  |

Продолжение таблицы 2

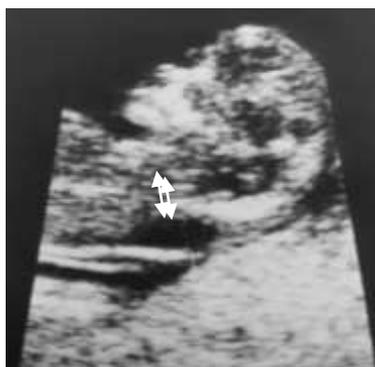
|                                      |                           |      |       |     |       |     |       |       |      |
|--------------------------------------|---------------------------|------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|------|
| ВПС                                  | СЛА                       | 9/14 | 64,3% | 4/6 | 66,7% | 1/5 | 20,0% | 14/25 | 56,0 |
|                                      | ГК                        | 5/14 | 35,7% | 1/6 | 16,7% | 2/5 | 40,0% | 8/25  | 32,0 |
|                                      | ДМПП/ДМЖП                 | 2/14 | 14,3% | 2/6 | 33,3% | 3/5 | 60,0% | 7/25  | 28,0 |
|                                      | Другие ВПС                | 4/14 | 28,6% | 0/6 | -     | 0/5 | -     | 4/25  | 16,0 |
| Аномалии лимфатической системы       |                           | 1/14 | 7,1%  | 0/6 | -     | 2/5 | 40,0% | 3/25  | 12,0 |
| Аномалии ОДА                         | Деформация грудной клетки | 6/14 | 42,9% | 5/6 | 83,3% | 5/5 | 100%  | 16/25 | 64,0 |
|                                      | Короткая шея              | 7/14 | 50,0% | 4/6 | 66,7% | 4/5 | 80,0% | 15/25 | 60,0 |
|                                      | Другие                    | 7/14 | 50,0% | 2/6 | 33,3% | 0/5 | -     | 9/25  | 36,0 |
| Низкорослость                        |                           | 3/14 | 21,4% | 4/6 | 66,7% | 2/5 | 40,0% | 9/25  | 36,0 |
| УГ аномалии и                        | Крипторхизм*              | 5/9  | 55,6% | 2/3 | 66,7% | 0/1 | -     | 7/13  | 53,8 |
|                                      | Другие                    | 2/14 | 14,3% | 0/6 | -     | 0/5 | -     | 2/25  | 8,0  |
| Нарушение интеллектуального развития |                           | 7/14 | 50,0% | 0/6 | -     | 3/5 | 60,0% | 10/25 | 40,0 |
| Другие ВПР                           |                           | 2/14 | 14,3% | 0/6 | -     | 0/5 | -     | 2/25  | 8,0  |

ЧЛД – черепно-лицевые дисморфии, АМРГ – антимонголоидный разрез глазных щелей, ВПС – врожденный порок сердца, СЛА – стеноз легочной артерии, ГК – гипертрофическая кардиомиопатия, ДМПП/ДМЖП – дефект межпредсердной/межжелудочковой перегородки, ОДА – опорно-двигательный аппарат, УГА – урогенитальные, \* – среди лиц мужского пола

ЧЛД определялись во всех наблюдениях. Наиболее частыми являлись: АМРГ (76,0%), птоз век (44,0%), широкая переносица (44,0%), диспластичные ушные раковины (44,0%). Частота птоза век внутри группы варьировала. Он был представлен у большинства пациентов с мутациями в гене RIT1 и SOS1 (83,3% и 60,0% соответственно), и только в 21,4% случаев с вариантами в гене RTPN11. По остальным лицевым признакам значимых различий не определялось. Эктодермальные нарушения были представлены у 40,0% пробандов в виде гиперпигментации кожных покровов, наличия пигментных пятен, курчавых волос. Данные признаки установлены преимущественно у пациентов с мутацией в гене SOS1 (80,0%). Нейросенсорная или смешанная тугоухость установлена у 8,0% пробандов. ВПС диагностированы у 88,0% пациентов и были представлены: СЛА (56,0%), ГК (32,0%), септальными дефектами (28,0%), другими ВПС (16,0%). Спектр ВПС существенно не различался по количеству диагностированных случаев с разной этиологией. Исключение составили иные ВПС, включающие комбинированные пороки сердца (тетрада Фалло), аномалии клапанов, открытое овальное окно и артериальный проток, которые были установлены только у пациентов с мутациями в гене RTPN11. В исследуемой группе СЛА у пациентов с мутациями в генах RTPN11 и RIT1 установлен в 2/3 случаев. Полученные данные согласуются с литературными.

В исследовании Linglart также показано, что для мутаций в гене RIT1 характерна равная частота встречаемости как клапанных дефектов, так и ГК [2]. Схожие результаты были получены в нашей исследуемой группе. Среди детей с вариантами в гене SOS1 преобладала ГК (40,0%). ГК является одним из факторов внезапной смерти, поэтому лица с данными нарушениями подлежат тщательному наблюдению кардиологов. Лимфатические нарушения были представлены у 3 пациентов (12,0%), из них двое – с мутацией в гене SOS1. Патология сердечно-сосудистой и лимфатической системы может быть единственным клиническим признаком СН, который может быть диагностирован при пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода. В качестве примера приводим клиническое наблюдение СН у плода. В наступившей у женщины, с диагностированным ранее СН, беременности у плода в сроке гестации 12 недель диагностировано увеличение воротникового пространства (рисунок 1). Проведена биопсия ворсин хориона и последующее ДНК исследование, в результате которого у плода диагностирован такой же патогенный вариант, как у его матери, семья приняла решение о прерывании беременности.

Патология опорно-двигательного аппарата преимущественно включала короткую шею (60,0%) и деформацию грудной клетки (64,0%). В единичных выявлялся сколиоз различной степени тяжести, аномалии позвонков, уплощение поясничного лордоза, гипермобильность суставов. Низкорослость отмечена в 36,0% случаев, однако данное число не может отразить достоверную частоту низкорослости в приведенной группе пациентов, учитывая, что возраст оценки антропометрических данных варьировал. Во многих случаях рост был оценен лишь в раннем детском возрасте, когда показатели чаще всего находятся в пределах нормальных значений, а отставание в росте становится заметным в более старшем возрасте. Крипторхизм установлен у 53,8% лиц мужского пола, аномалии мочевыводящей системы у 8,0% пациентов. Интеллектуальные нарушения отмечались в 40,0% наблюдений, в виде пограничных и легких проявлений.



**Рис. 1** – Ультразвуковое исследование плода в сроке гестации 12 недель (стрелкой обозначено увеличенное воротниковое пространство)

### **Выводы:**

1. По результатам анализа фенотипов пробандов определены основные общие клинические проявления у пациентов с СН, обусловленным мутациями в генах RTPN11, RIT1, SOS1. Выделены более специфичные нарушения для каждого типа. Анализ генотип-фенотип корреляции показал соответствие полученных данных с литературными источниками.

2. Таргетное секвенирование «горячих» экзонов генов RPTN11 и SOS1 позволяет установить диагноз лишь в 23,1% случаев. Использование современных методов молекулярной диагностики, включающих анализ генов, ассоциированных с развитием СН, безусловно, повысит результативность исследований. На сегодняшний день основным ограничением для широкого использования данных методов обусловлено их высокой стоимостью.

#### Литература

1. Baldo F. New insights on Noonan syndrome's clinical phenotype: a single center retrospective study / Baldo F., Fachin, A., Da Re, B. et al. // BMC Pediatr. - 2022 г.. - 22 : Т. 734. - стр. 1-8.
2. Linglart L. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment / Linglart L, Gelb, BD // Am J Med Genet . - 2020 г.. - 184C : Т. Part C.. - стр. 73–80.
3. van der Burgt I. Noonan syndrome / van der Burgt I. // Orphanet J Rare Dis. - 2007 г.. - 4 : Т. 2.