

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

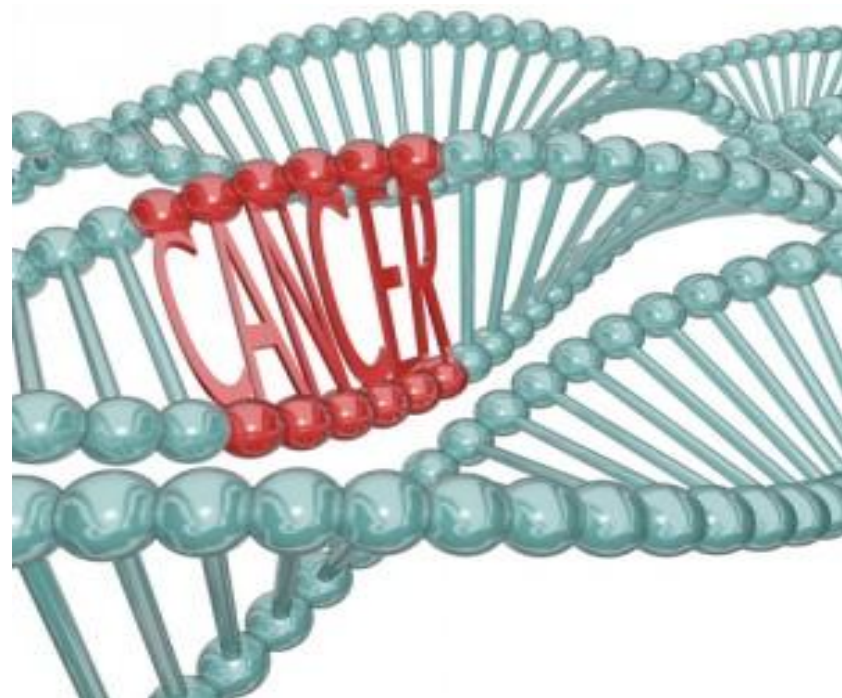
# *Синдром Ульриха-Нунана*



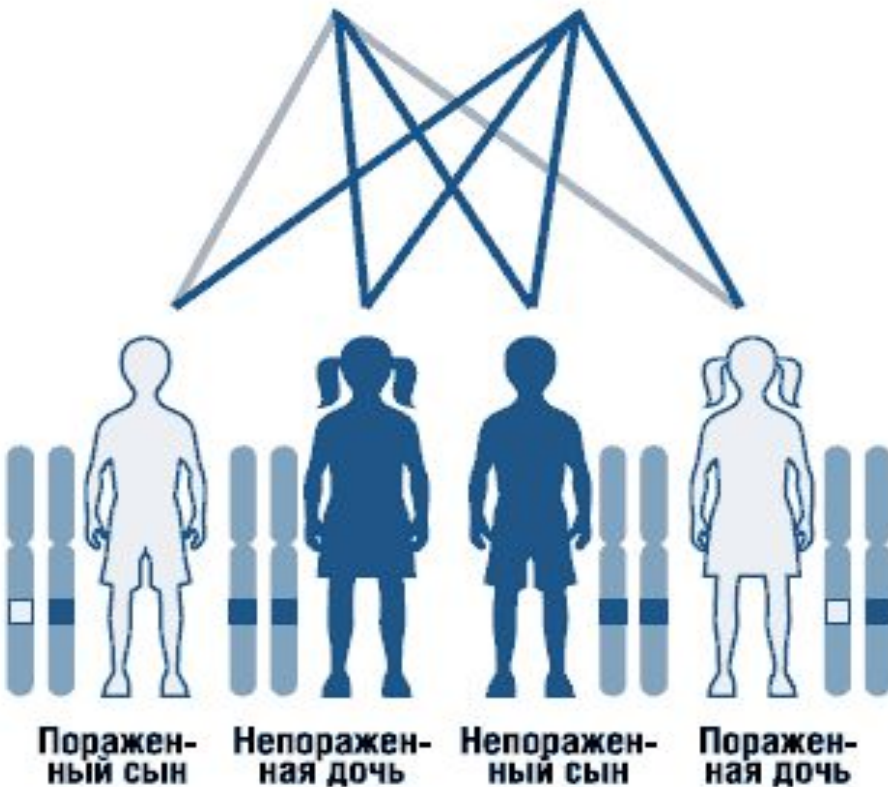
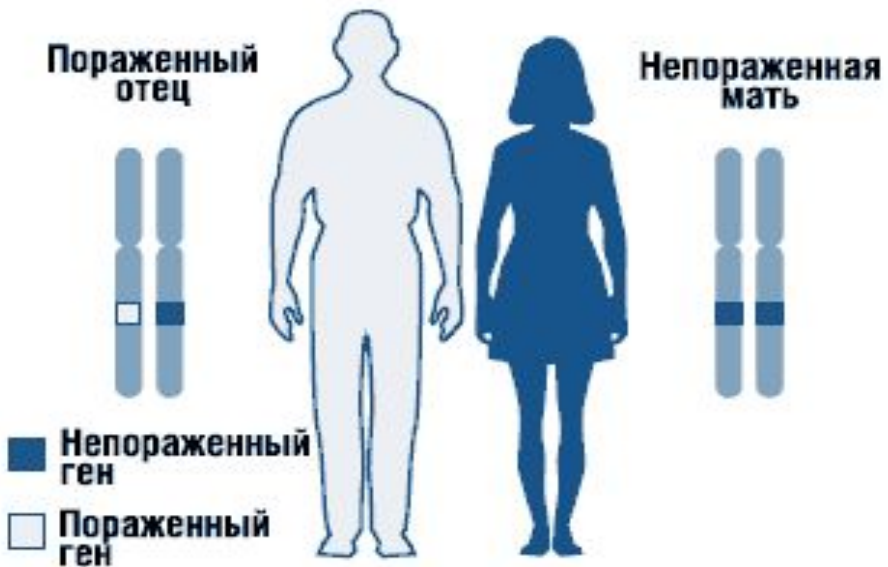
## **История:**

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.).



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.

## 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



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).

# Синдром Корнелии де Ланге (синдром Брахмана-Ланге) (амстердамская карликовость)

---



# Основные проявления болезни в фенотипе

- Микроцефалия (уменьшение размеров черепа более чем на 10 % возрастной нормы);
- Брахицефалия (укорочение черепа в сагиттальном направлении, в результате чего поперечный размер головы увеличивается, а продольный уменьшается);
- Тонкие сросшиеся брови; длинные загнутые ресницы; деформированные ушные раковины; маленький нос, открытые вперед ноздри, атрезия хоан; тонкая верхняя губа;
- Микрогения; высокое нёбо или расщелина нёба; нарушение прорезывания зубов;
- Миопия, косоглазие, астигматизм, атрофия зрительных нервов, колобома зрительного нерва;
- Маленькие кисти и стопы, отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей, вследствие чего кисти и стопы кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу, уменьшение количества пальцев;
- Мраморная кожа;
- Гипоплазия (недоразвитие) сосков;
- Гипертрихоз (избыточный рост волос в местах, где обычно растут лишь пушковые волосы)

# Встречае МОСТЬ

МКБ-10 Q87.1

Частота заболевания —  
примерно 1 на 10000

## ТИП НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Синдром Корнелии де Ланге  
относится к доминантно-  
наследуемым заболеваниям.  
Синдром является генетически  
гетерогенным.

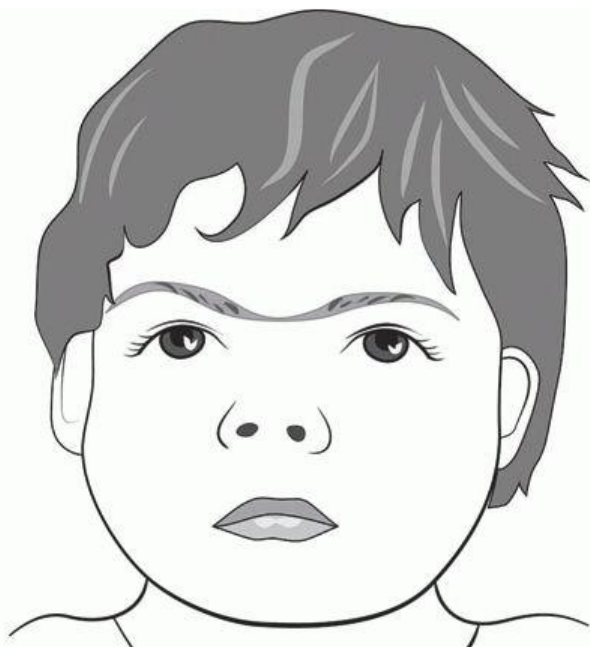




# Основная генетическая причина болезни

---

Примерно половина случаев обусловлена мутациями в гене *NIPBL*, около 5 % случаев — мутациями в гене *SMC1A*, кодирующем субъединицу белкового комплекса [когезина](#).



У всех больных отмечаются  
отставание в росте



# Методы диагностики

---

Диагноз синдрома Корнелии де Ланге не всегда прост, так как встречаются умственно отсталые дети с небольшим числом аномалий, входящих в данный синдром. При отсутствии несомненного биологического метода диагностики трудно сказать, можно ли такие случаи относить к синдрому Корнелии де Ланге.

## МЕТОДЫ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Выделяют два варианта синдрома:

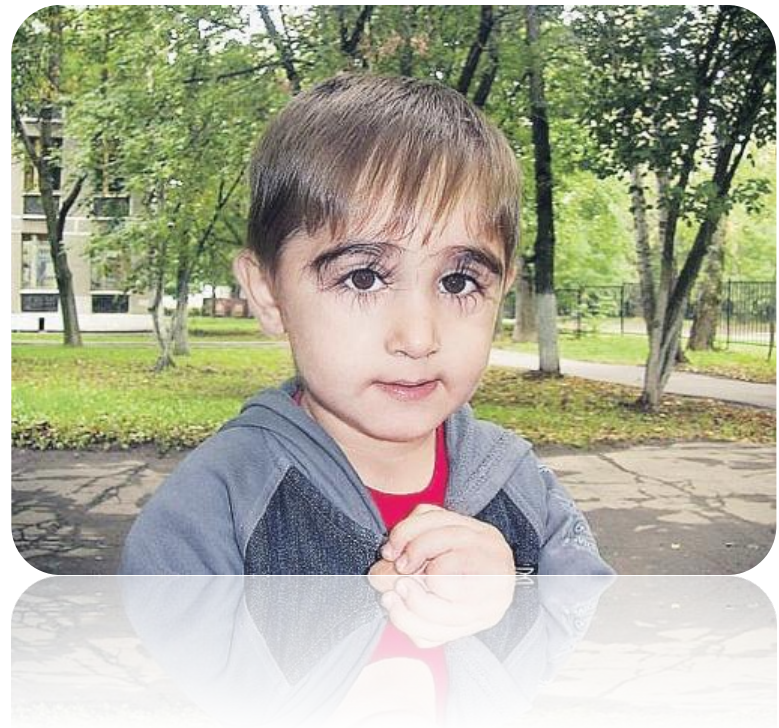
- первый (классический) с выраженной пренатальной гипоплазией, значительной задержкой физического и интеллектуального развития, грубыми пороками развития;
- второй — с аналогичными лицевыми и малыми скелетными аномалиями, но пограничной задержкой психомоторного развития и отсутствием грубых пороков развития



# Лечение

Специфического лечения не существует. При необходимости проводят противосудорожную и седативную терапию. Применяют ноотропы, анаболические гормоны (неробол, ретаболил), назначают витаминотерапию.

---



# Синдром Вильямса

---

---

-«лицо эльфа»

-тяжелая идиопатическая инфантильная гиперкальциемия

-синдром Вильямса

-синдром Вильямса - Бойрена

-синдром надклапанного стеноза аорты и умственной отсталости

-синдром Фанкони - Шлезингера

# синдром Вильямса

---

-**генетическое заболевание**, в основе которого лежат хромосомные нарушения.

-характеризуется особенностями внешнего развития и сопровождается **задержкой умственного развития** при том, что некоторые черты интеллекта могут присутствовать.

# причина синдрома Вильямса

---

Делеция (хромосомная перестройка) определённого участка из длинного плеча седьмой хромосомы. Длина потерянного фрагмента составляет около 3 миллионов пар оснований и затрагивает 26 генов.



# Где и как часто встречается

---

-встречается в Европе и США

-частота неизвестна (равна 1 : 100000 рождений) / 1 на 8000 родов

-В МГК при детской психиатрической больнице синдром "лицо эльфа" диагностируется у 7 - 8 детей ежегодно

-самая частая самостоятельная форма умственной отсталости, за исключением болезни Дауна и фенилкетонурии

-косвенные расчеты позволяют предполагать, что частота синдрома в популяции составляет приблизительно 1:25000

# Гендерный аспект

---

Поражаются оба пола. В литературе есть указание на некоторое преобладание девочек.



# Внешние признаки

## ПРИЗНАКИ СИНДРОМА ВИЛЬЯМСА



**Эпика́нтус**, «монгольская складка» — особая складка у внутреннего угла глаза, в большей или меньшей степени прикрывающая слёзный бугорок. Эпика́нтус является продолжением складки верхнего века. Один из признаков, характерных для монголоидной рассы, редкий у представителей других рас.

# Внешность человека с «синдромом эльфа» в разные возрастные периоды

---



Ребенок 1,5 года



Ребенок 6 лет



Подросток 14 лет

# Особенности строения тела

---

- отставание в росте и массе тела
- удлиненная шея, узкая грудная клетка, низкая талия, Х-образные ноги, плоскостопие, иногда косолапость
- пороки сердца и сосудов
- повышено артериальное давление
- пупочные и паховые грыжи
- голос особый: низкий, хрипловатый.

# Особенности строения тела

---

- Кожа отличается повышенной эластичностью, легко растяжима
- На спине, а часто и на щеках просвечивают расширенные капилляры
- На шее, иногда на груди и руках, как правило, хорошо видны крупные подкожные вены
- Косоглазие
- Малоподвижность суставов

# Особенности психического статуса пациентов с синдромом Вильямса

---

- Нарушения сенсорной интеграции с гиперчувствительностью к звуку и «гравитационной тревогой»;
- Гиперактивность с эмоциональной лабильностью, импульсивностью, дефицитом внимания, навязчивой коммуникабельностью;
- Повышенная тревожность и страх новизны;
- Нарушения экспрессивной и импрессивной речи;
- Трудности в обучении, особенно в усвоении математики, наряду с относительной легкостью в овладении чтением;
- Хороший музыкальный слух и чувство ритма.



# Особенности психического статуса пациентов с синдромом Вильямса

---

- Абстрактное мышление у всех больных нарушено очень грубо
- Неврозоподобные расстройства: энурез, патологические привычки в виде кусания ногтей, сосания пальцев
- Нередко наблюдается привычная рвота

# Общие рекомендации по уходу за такими больными:

---

- Избегать дополнительных порций кальция и витамина D.
- По возможности устранить высокий уровень кальция в крови, если он присутствует.
- Рекомендуется хирургическое лечения сужения кровеносных сосудов может (в зависимости от тяжести заболевания).
- Физиотерапевтическое лечение, направленное на устранение малоподвижности суставов.
- Рекомендуется усиленное психолого-педагогическое развитие детей.
- Другое симптоматическое лечение.