

М.В. Туральчук¹, Г.А. Новик¹, А.Я. Гудкова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста

Контактная информация:

Туральчук Марина Витальевна, аспирант кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-14-04, e-mail: ten_puppies@mail.ru

Статья поступила: 29.01.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

166

Обсуждаются материалы историй болезней двух пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в периоде новорожденности. Рассматриваются вопросы гипертрофического фенотипа в структуре врожденных полиорганных синдромов.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром LEOPARD, синдром Нунан.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется разнообразием молекулярно-генетических механизмов и широким спектром клинико-морфологических проявлений. Тяжесть течения и прогноз заболевания во многом зависят от этиологии и возраста дебюта ГКМП. Открытие факта мутаций генов саркомерных белков в качестве причины заболевания позволило говорить о ГКМП как о «болезни саркомера». В настоящее время установлено, что мутации в саркомерных генах определяются только у 40–60% взрослых пациентов с ГКМП, чаще при семейных случаях заболевания [1–3]. В то же время при позднем дебюте заболевания (в возрасте > 40 лет) у 9% мужчин и 12% женщин причиной гипертрофического фенотипа, имитирующего ГКМП, является болезнь Фабри [4–6].

По мнению В. Maron и соавт., при классифицировании кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом следует выделять собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [7], отличающихся полиорганным поражением (рис. 1). По данным Регистра кардиомиопатий у детей (США), который ведется с 1994 г. и включает 855 детей с ГКМП, структура причин заболевания в детской когорте пациентов выглядит следующим образом: в 74% — считается идиопатической в 26% — находится в структуре какого-либо синдрома (нервно-мышечных заболеваний — 8%, врожденных нарушений метаболизма и врожденных полиорганных синдромов — по 9%; рис. 2) [8]. При этом дебют заболевания на первом году жизни часто носит

M.V. Turalchuk¹, G.A. Novik¹, A.Ya. Gudkova²

¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

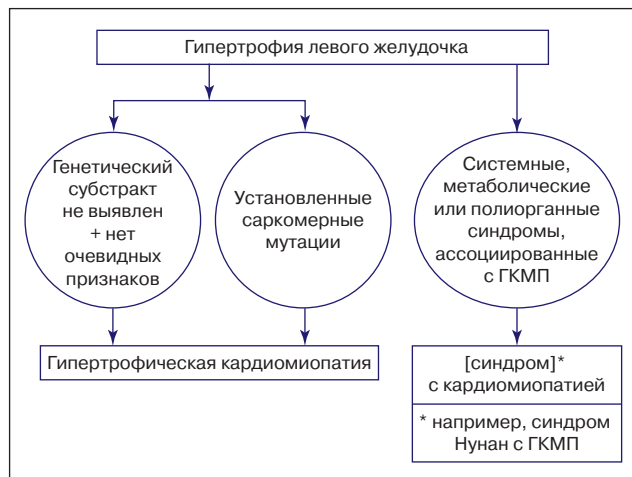
² I.P. Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Hypertrophic cardiomyopathy as a part of inherited malformation syndromes in infants

The data of clinical and instrumental examination of two infantile patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in association with marked multisystem involvement as a picture of inherited malformation syndromes are given.

Key words: infants, hypertrophic cardiomyopathy, LEOPARD syndrome, Noonan syndrome.

Рис. 1. Классификация кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом (по В. Магон и соавт., 2009)



Примечание. ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

синдромальный характер (до 30%) и проявляется более тяжелым течением [3].

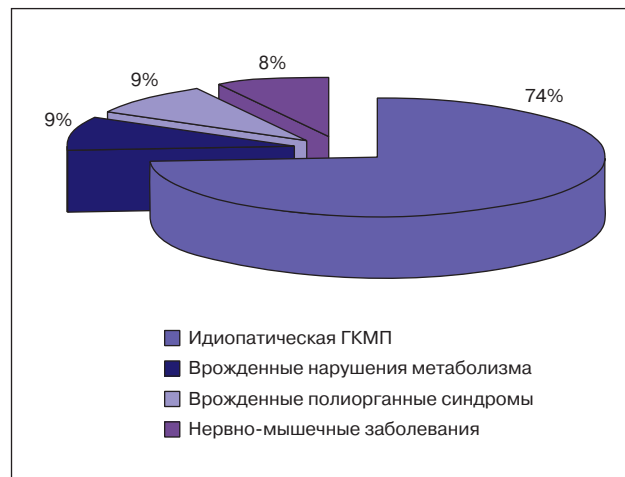
Одной из причин формирования врожденного полиорганного синдрома, сочетающегося с развитием гипертрофического фенотипа в раннем детском возрасте, могут быть мутации гена *PTNN11*, кодирующего синтез тирозин фосфатазы 11. Тирозин фосфатазы известны как семейство сигнальных белковых молекул, регулирующих разнообразные клеточные процессы (такие, как клеточный рост и дифференцировка, митотический цикл и онкогенная трансформация). Тирозин фосфатаза 11 широко представлена в человеческом организме, играет важную роль в разнообразных сигнальных путях, связанных, прежде всего, с активацией митоза, контролем метаболизма, регуляцией транскрипции и клеточной миграции. Мутации этого гена могут стать причиной синдромов LEOPARD и Нунан, а также ряда лимфопролиферативных заболеваний [9, 10].

Ярким примером ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов является синдром LEOPARD — редкое аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и разнообразной экспрессивностью. LEOPARD — акроним, отражающий основные проявления заболевания:

- **L** — lentigines (лентиго — пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые «кофейные» пятна)
- **E** — electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ — как правило, нарушения проводимости)
- **O** — ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм)
- **P** — pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП)
- **A** — abnormalities of genitalia (изменения со стороны гениталий)
- **R** — retardation of growth (задержка роста)
- **D** — deafness (глухота).

Диагностическими критериями синдрома LEOPARD (по Voron и соавт., 1976) являются: множественное лентиго + 2 других признака или наличие множественного лентиго у родственника 1-й линии родства + 3 других признака заболевания у пациента [11, 12].

Рис. 2. Этиологическая структура ГКМП у детей (по данным Регистра кардиомиопатий у детей, США)



Аллельным вариантом синдрома LEOPARD при мутациях гена *PTNN11* является синдром Нунан, частота которого оценивается как 1 случай на 1000–2500 новорожденных. По данным Регистра кардиомиопатий у детей (США), среди ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов синдром Нунан встречается наиболее часто — в 78% случаев. Проявляется врожденными пороками сердца (преимущественно правосторонними) и/или ГКМП в сочетании с лицевым диморфизмом (птоз, низко посаженные ушные раковины, микрогнатия), низкорослостью, деформацией грудной клетки, широкой шеей, задержкой психического развития разной степени, крипторхизмом, гидронефрозом [13]. Кардиальная патология играет важнейшую роль в прогнозе у таких пациентов [14].

К настоящему времени стали известны особенности гипертрофического фенотипа при конкретных врожденных полиорганных синдромах. У пациентов с ГКМП в структуре синдромов LEOPARD и Нунан, по сравнению с идиопатической ГКМП, при эхокардиографическом исследовании более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда; чаще наблюдается обструкция выходного тракта левого желудочка, нередко в сочетании с обструкцией выходного тракта правого желудочка, дилатацией коронарных артерий и изменениями со стороны клапанного аппарата [15].

Приводим собственные данные наблюдения двух пациентов с ярко выраженным гипертрофическим фенотипом в структуре врожденных полиорганных синдромов у детей раннего детского возраста, в том числе в периоде новорожденности.

Пациент К., 2002 г.р. Предъявляет жалобы на утомляемость, одышку при физических нагрузках (быстрой ходьбе, беге). Из анамнеза заболевания известно, что диагноз «Гипертрофическая кардиомиопатия» установлен в 8-дневном возрасте. С 2-месячного возраста у пациента определяется нарушение ритма и проводимости сердца — атриовентрикулярная блокада I степени и блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, экстрасистолия, с 2 лет — дисфункция синусового узла,

брадикардия, парасистолия. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне аутоиммунного тиреоидита, анемии, варикозной болезни, гестоза I половины, угрозы прерывания с 9 по 13 нед. Роды первые, запоздалые: на 41-й нед путем кесарева сечения. Вес при рождении — 3560 г, рост — 51 см. Апгар — 7/8 баллов. В периоде новорожденности находился на лечении в Детской городской больнице с диагнозом «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, сегментарная недостаточность шейного и поясничного утолщения спинного мозга. Гипертрофическая кардиомиопатия». На первом году жизни наблюдался невропатологом (с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия смешанного генеза, пирамидная недостаточность, синдром нервно-рефлекторной возбудимости») и хирургом (по поводу пупочной грыжи и сообщающейся водянки яичек). С 5-месячного возраста — отставание в физическом развитии: гипотрофия I степени. С рождения — пятнистые высыпания по типу «кофе с молоком», количество которых увеличивается с возрастом, расцениваемые как факоматоз, кожная форма. Семейный анамнез по заболеваниям сердца не отягощен. Родители здоровы.

При обследовании в возрасте 7 лет обращает внимание отставание в физическом развитии, широко посаженные глаза (гипертелоризм). Психомоторное развитие соответствует возрасту. На коже тела пятнистые высыпания по типу «кофе с молоком», на ногах — темно-коричневые мелкие «кофейные» пятна (впервые появились в 7-летнем возрасте). На ЭКГ: синусовая брадиаритмия с ЧСС 66 уд/мин, АВ-блокада 1-й степени. Признаки гипертрофии всех отделов сердца. Вторичные нарушения процессов реполяризации. Единичные желудочковые экстрасистолы, на вдохе — эпизод желудочкового ритма с ЧСС 57 уд/мин. По результатам суточного мониторирования ЭКГ: желудочковая экстрасистолия 5-й градации по Lown, эпизоды замещающего ритма из АВ-соединения, желудочковый ритм. Удлинение интервала QT_c > 450 мс 85% времени регистрации ЭКГ. По данным эхокардиографии: выраженная асимметричная гипертрофия левого желудочка, максимальная толщина миокарда в области передней части межжелудочковой перегородки и передней стенки левого желудочка — до 20 мм. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены по краям и у оснований. Допплер-эхокардиография: кровоток в выходном отделе левого желудочка ускорен в покое до 30 мм рт. ст., после нагрузки увеличивается до 55 мм рт. ст. Повышена скорость кровотока на уровне срединных сегментов левого желудочка (максимальный градиент — 11 мм рт. ст.), ускорение кровотока в выходном отделе правого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка по псевдонормальному типу. Нарушение диастолической функции правого желудочка.

Диагноз основной: Асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия с двухуровневой обструкцией левого желудочка и обструкцией правого желудочка (**Р**). Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков. Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса. Нарушение ритма сердца и проводимости: синдром дисфункции синусового узла, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, желудочковая экстрасистолия, синдром удлиненного интервала QT (**Е**).

Диагноз сопутствующий: Факоматоз, кожная форма (пятна «кофе с молоком»)/множественные лентиги (**Л**). Пупочная грыжа. Гидроцеле справа (**А**). Дистрофия по типу гипотрофии 1-й степени (**Р**). Гипертелоризм (**О**). **Синдром LEOPARD?**

Пациент Д., 2008 г.р. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Семейный анамнез не отягощен. Родители здоровы. В периоде новорожденности находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Недифференцированный генетический синдром: врожденный порок сердца — клапанно-подклапанный стеноз легочной артерии. Гипертрофическая кардиомиопатия. Двусторонний крипторхизм. Синдром двигательных нарушений. Гипотрофия 2-й степени». В 5-месячном возрасте поступил в кардиохирургическое отделение Детской городской больницы с жалобами на сниженный аппетит, срыгивания, недостаточную прибавку веса, потливость. При осмотре: гипотрофия 2-й степени. Грубый систолический шум над всей поверхностью сердца. По данным эхокардиографии: выраженный клапанно-подклапанный стеноз легочной артерии (градиент давления — 100 мм рт. ст.), дисплазия клапана легочной артерии, гипертрофия межжелудочковой перегородки (13 мм) без обструкции выходного тракта левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка (псевдонормальное наполнение). В связи с выраженным вкладом в формирование правосторонней обструкции мышечного компонента баллонная вальвулопластика оказалась неэффективной. Пациенту была выполнена хирургическая коррекция — «устранение клапанного и подклапанного стеноза легочной артерии», после чего градиент давления выходного тракта правого желудочка составил 10 мм рт. ст. С 1 года 4 мес наблюдается нефрологом: гидронефроз 1-й степени справа, пиелозктазия слева, почечная недостаточность О. Наблюдается неврологом с диагнозом «Задержка психомоторного развития». **Синдром Нунан?**

В обоих приведенных случаях с высокой долей вероятности можно говорить о наличии гипертрофического фенотипа в структуре врожденного полиорганного синдрома, вызванного (предположительно) генетически обусловленным заболеванием с экспрессией мутантного гена (PTNN11) в двух и более системах. Диагностика гипертрофического фенотипа в структуре полиорганных синдромов позволяет отбирать пациентов для специального генетического исследования, проведения генетического консультирования семьи, использования мирового опыта для выбора оптимальной тактики ведения таких пациентов (в том числе особенностей хирургической коррекции [16]), а при энзимопатиях (таких, как болезнь Помпе или болезнь Фабри) — своевременного начала заместительной терапии [17].

Заключение

Гипертрофический фенотип как часть какого-либо синдрома — явление нередкое. Он составляет до четверти всех случаев ГКМП среди пациентов детского возраста. Преобладание кардиальных проявлений заболевания может привести к гипердиагностике случаев собственно ГКМП, однако тщательный анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии помогает уловить черты того или иного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maron B.J., McKenna W.J. et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC. — 2003; 42: 1–27.
2. Keren A., Syrris P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008; 5 (3): 158–168.
3. Colan S.D., Lipshultz S.E., Lowe A.M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children findings from the pediatric cardiomyopathy registry // Circulation. — 2007; 115: 773–781.
4. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed // Dtsch. Arztebl. Int. — 2009; 106 (26): 440–447.
5. Veinot J.P. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2002; 106 (15): 1407–1411.
6. Chimenti C., Pieroni M. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. — 2004; 110 (9): 1047–1053.
7. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J. et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2009; 2 (1): 81–85.
8. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. — 2008; 25 (1): 31–36.
9. Gelb B.D., Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction // Hum. Mol. Genet. — 2006; 15 (2): 220–226.
10. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A. et al. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene // Am. J. Hum. Genet. — 2002; 71 (2): 389–394.
11. Sarkozy A., Conti E., Digilio M.C. et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome // J. Med. Genet. — 2004; 41 (5): e68.
12. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome // Orphanet J. Rare Dis. — 2008; 3: 1–8.
13. Allanson J.E. Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. — 2007; 145: 274–279.
14. Gibson W., Trevenen C., Giuffre M., Leung A.K. Noonan syndrome in a premature infant with hypertrophic cardiomyopathy and death in infancy // J. Natl. Med. Assoc. — 2005; 97 (6): 805–807.
15. Cerrato F., Pacileo G., Limongelli G. et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes // Cardiol. Young. — 2008; 18 (6): 575–580.
16. Formigari R., Michielon G., Digilio M.C. et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2009; 35 (4): 606–614.
17. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. — 2005; 352 (4): 362–372.

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



ООО «ОЛИМПАС МОСКВА» 107023, Москва, ул. Электrozаводская, д.27, стр.8
Тел.: (495) 730-21-57, 735-45-78 www.olympus.com.ru

EndoALPHA
OLYMPUS INTEGRATED ENDOSURGERY SYSTEM