

APJ 0263.**PEDIATRIN TƏCRÜBƏSİNDƏ MÜŞAHİDƏ OLUNAN NUNAN SİNDROMU**

Həsənov Ə.Q., Tağızadə T.Q., Səfərova İ.A., Əhmədov G.Ə., Həsənova N.S., Hacıyeva Ü.K.

1. Azərbaycan Tibb Universitetinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan.

Bu məqalədə qısa boyluluq, dilatasion kardiomiopatiya, xarakterik fenotipik əlamətlərlə təzahür edən nadir bir xəstəlik - Nunan sindromu olan xəstənin kliniki təsviri təqdim edilmişdir. Nunan sindromunun etiologiyası, kliniki xüsusiyyətləri, diaqnostikası və müalicə taktikası haqqında ətraflı məlumat verilmişdir. Təqdim olunmuş kliniki müşahidə nadir rast gəlinən irsi xəstəliklərin vaxtında diaqnostikası və məqsədyönlü müalicəsinin mürəkkəbliyini əks etdirərək, qısa boyluluqla yanaşı digər anadangəlmə anomaliyaların müştərək rast gəlinədiyi hallarda diferensial diaqnostikada Nunan sindromunu nəzərdən qaçırmamağın vacibliyini əks etdirir.

Açar sözlər: Nunan sindromu, qısa boyluluq, dilatasion kardiomiopatiya, uşaqlar.

Nunan sindromu (Ulrix - Nunan , normal kariotipi olan Turneroid sindromu) - autosom-dominant tipli, ailəvi xarakter daşıyan, bəzən sporadik rast gəlinən nadir anadangəlmə patologiyadır. Bu sindrom Şereşevski-Terner sindromuna xarakter olan fenotipə malik olmasına baxmayaraq, normal genotipi olan kişi və qadınlarda rast gəlinir [1,2,3]. Ayova Universitetinin klinikasında kardioloq-pediatr kimi fəaliyyət göstərən Jaklin Nunan ağciyər arteriyasının stenozu (anadangəlmə ürək qüsuru) olan (həm oğlan, həm də qız) uşaqlar üçün tez-tez qısa boyluluq,

gözlərin aralı yerləşməsi, ptoz və aşağıda yerləşmiş qulaq seyvanlarının xarakter olmasını müşahidə etmişdi. Anadangəlmə ürək qüsurunun digər inkişaf anomaliyaları ilə müştərək olması klinik mənzərəsi 833 xəstənin nümunəsində öyrənilərək, 1962-ci ildə "Anadangəlmə ürək qüsuru olan uşaqlarda ürəkdən kənar anomaliyaların müştərək olması" adlı bir məqalə yazıldı və burada anadangəlmə ürək qüsuru fonunda, xarakterik üz xüsusiyyətləri, döş qəfəsi deformasiyası və qısa boyluluq müşahidə olunan 9 uşaq təsvir edildi [1,4,5]. Məqalənin dərc edilməsindən sonra, Jaklin Nunanın təsvir etdiyi əlamətləri olan xəstələr "Törner fenotipi ilə hipertelorizm" adlanırdı. 1971-ci ildə, kardiovaskulyarkompleks məsələlərinə həsr olunmuş simpoziumda "Nunan sindromu"nın eponimi rəsmi olaraq tanındı. Nunan sindromu genetik cəhətdən heterogen bir xəstəlik olub, müxtəlif genlərdəki mutasiyalardan yarana bilər. Sindromun əksər sporadik və ailə formaları autosom-dominant irsiyyətə malik olub [6], KRAS, NRAS, MRAS, RRAS2, SOS1, SOS2, RAF1, BRAF, RIT1, LZTR1, MAPK, PTPN11 genlərindəki mutasiyalarla [6,7,8] əlaqələndirilir, bunun da təxminən 65-80%-ni 12-ci xromosomda yerləşən PTPN11, SOS1 və RAF1 genlərindəki mutasiyalar təşkil edir [4]. Nunan sindromu zədələnmiş genə sahib olan valideyndən irsi olaraq ötürülə bilər. Kişilərdən fərqli olaraq, xəstə qadınlarda fertillik saxlandığına görə xəstəlik adətən ana xətti ilə ötürülür. Valideynlərində qüsurlu geni olmayan uşaqlarda da bu xəstəlik spontan baş verə bilər. Bu sindromun əsas kliniki təzahürləri Şereşevski-Törner sindromuna bənzəyir - qısa boyluluğun (boyun yuxarı sərhəddi oğlanlarda 162 sm, qızlarda - 153 sm-ə çatır), boyunda qanadabənzər bukuşlərin, dirsək oynaqlarında valgus deformasiyasının, əl və ayaqlarda limfatik

ödemin olması [9]. Bu xəstələrdə həmçinin xarakter üz cizgiləri – üçbucaqsəkilli üz, enli burun yəhəri, hipertelorizm, ptoz (göz qapaqlarının və ağız küncələrinin sallanması), gözlərin antimonqoloid kəsiyi və aralı yerləşməsi, bəzən deformasiya ilə müşayiət olunan qulaq seyvanlarının aşağıda yerləşməsi müşahidə edilir. Nunan sindromu olan xəstələrdə adətən üz asimmetrik, boyun qısa, barmaqlar qısalmış, döş qəfəsi batıq, damaq qabarıq olur. Daxili orqanlar tərəfindən daha tez-tez ürəyin müxtəlif qüsurlarına - sağ yarısının anadangəlmə qüsurları (ağciyər arteriyasının stenozu), mədəciklərarası çəpərin defekti, sol mədəciyin hipertrofiyası və digər pozğunluqlara rast gəlinir [2]. Belə xəstələrdə sidik-cinsiyyət sisteminin inkişaf qüsurlarına-hidronefroz, böyrək hipoplaziyası və hətta onlardan birinin ageneziasına da rast gəlinir ki, bu da böyük yaş dövrlərində xroniki böyrək çatmamazlığına gətirib çıxarır. Nunan sindromu zamanı əqli inkişaf sağlam yaşlıları ilə müqayisədə bir qədər azalır, bəzən müxtəlif dərəcəli əqli gerilik, eşitmə pozğunluğu müşahidə olunur. Bu xəstəlik zamanı digər pozğunluqlardan - qanaxmanın artması, hipertrofik və keloid çapığın daha asan inkişaf etməsi aşkar edilir. Bəzi hallarda immunitetin azalması və yastıpəncəlik də müşahidə edilir. Cinsi inkişaf kişi cinsindən olan xəstələrdə daha çox dəyişikliyə məruz qalır. Belə ki, oğlanlarda xaya inkişafının müxtəlif pozğunluqlarına - tam ageneziya ilə yanaşı, cüzi xaya hipoplaziyası – kiçik xayaların olması, həmçinin daha tez-tez kriptorxizmə rast gəlinir, spermatogenez olmur və ya müxtəlif dərəcədə oligo-azoospermiya aşkar edilir, anorxiya, toxumçıxarıcı kanalların mənfəzinin sklerozla və ya sklerozsuz daralması, hermal hüceyrələrin azalması və ya olmaması, Leydiq hüceyrələrinin

hiperplaziyası və mikropeniya müşahidə olunur. Xayaları normal olan bəzi xəstələrdə fertillik qalır, lakin əksəriyyətində orta və ya ağır hipoqonadizm aşkar edilir. Qan plazmasında testosteronun miqdarı ya aşağı olur, ya da normanın aşağı sərhədlərində müəyyən edilir, gonadotropinlərin səviyyəsi artır. Kariotip XY (normal, kişi) olur. Bazal və stimullaşdırılmış böyümə hormonunun səviyyəsi normal olduğuna görə böyümənin ləngiməsinin səbəbi müəyyən edilməmişdir. İGF-1-in miqdarı azalır və ya normanın aşağı hədlərində qalır. İkincili cinsi xüsusiyyətlər zəif inkişaf edir (seyrək cinsi tükənmə, əzələlərin zəif inkişaf etməsi). Qızlarda yumurtalıq funksiyası çox vaxt normal olur, menstruasiya adətən sağlam qızlara nisbətən gec başlayır, lakin fertillik pozulmur. Xarici cinsiyyət orqanlarının hipoplaziyası qeyd olunur. Beləliklə, Nunan sindromu olan xəstələr əqli və fiziki inkişafını saxladığına görə müəyyən işləri yerinə yetirə bilirlər, başqa sözlə belə xəstələrdə əlillik bütün hallarda inkişaf etmir. Diaqnostikada Nunan sindromunu aşkara çıxarmaq üçün ümumi baxış metodu, genetik və kardioloji müayinə, genetik və sitogenetik analizlərdən istifadə olunur. Cinsi və digər hormonların səviyyəsini müəyyənləşdirən analizlər, xəstələrin cinsiyyət sisteminin öyrənilməsi köməkçi rol oynayır. Kardioloji müayinələrdən elektrokardiografiya, exokardiografiya, daxili orqanların USM aparılır. Müasir dövrdə Nunan sindromunun spesifik müalicəsi mövcud deyil, müalicə məqsədilə simptomatik, o cümlədən cərrahi tədbirlər görülür. Ürək qüsurları, kriptorxizm, sidik-cinsiyyət sistemində pozğunluqlar, limfostaz zamanı cərrahi yardım edilir. Hipoqonadizm zamanı əvəzedici terapiya aparılır. Sidik-cinsiyyət funksiyalarının çatmamazlığı zamanı müntəzəm hemodializin edilməsi

göstərişdir. Dəstəkləyici müalicə məqsədilə vitamin-mineral kompleksi təyin edilir. Aparılan simptomatik tədbirlər nəticəsində Nunan sindromunun proqnozu xoşxassəli olur. Xəstələr kardioloq, uroloq və endokrinoloqun müntəzəm nəzarətində olmalıdırlar.

Hazırkı məqalədə Nunan sindromu olan 9 yaşlı xəstəmizi bir klinik hal kimi təqdim etmək istəyirik.

Xəstə L.M., qız uşağı, 9 yaş.

Şikayətləri boyun qısa olması, fiziki gərginlikdən sonra yaranan ümumi zəiflik, tengnəfəslik, ürəkdöyünməndir.

An.morbi: xəstə 5 yaş 9 aylığında ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikasına qısa boyluluq, fiziki gərginlikdən sonra yaranan ümumi zəiflik, tengnəfəslik, ürəkdöyünmə şikayətləri ilə müraciət etmişdir. Müraciət edərkən boyu - 100 sm, bədən kütləsi - 14,4 kq olmuşdur . Müayinələrdən sonra xəstəyə Nunan sindromu diaqnozu qoyulmuş, hemodinamik pozğunluqların korreksiyası aparılmış və boy hormonu təyin olunmuşdur. Uşaq vaxtaşırı olaraq hər 3 aydan bir dinamik müayinə olunur, analizlər edilir və müalicədə korreksiya aparılır.

An.vitae: Dogulakən çəkisi 2600 q., boyu normal olmuşdur.

Obyektiv baxış zamanı hiperstenik bədən quruluşu, çəki – 14,4 kq, qısa boyluluq boyu - 100 sm, BMI - 14.4 kq/m² müşahidə edildi. Qeyri-adi xarici görünüş - boynun

qısa olması, gözlərin aralı və qulaq seyvanlarının aşağıda yerləşməsi, göz qapağının ptozu, hipertelorizm aşkar edildi (Şəkil 1). Dəri örtüyündə pigment nevuslar var. Selikli qişalar təmiz, çəhrayı rənglidir. Dərialtı piy təbəqəsi zəif inkişaf edib, turqoru enib. Periferik limfa düyünləri yaşa uyğun əllənir, ağrısızdır. Sümük – oynaq sistemi tərəfindən barmaqların qısa olması, yastıpəncəlik aşkar edildi. Tənəffüs sistemi tərəfindən patoloji dəyişiklik yoxdur. Ürək tonları aydındır, sistolo-diastolik küy eşidilir. Nəbz dəqiqədə 100, ritmiki, zəif dolğunluqdadır, arterial təzyiq 90/60 mm.c.süt. Həzm sistemi: dili təmiz, əsnək təmiz, çəhrayı rəngdədir. Qarnı yumşaq, ağrısızdır, qaraciyər sağ qabırğa qövsündən 1 sm əllənir, dalaq əllənmir. Defekasiya aktı normaldır. Sidik-cinsiyyət sistemi: Pasternatski simptomu hər iki tərəfdə mənfidir, sidik ifrazı sərbəst, ağrısızdır. Sinir sistemi: valideynin söyləməsinə görə məktəbdə dərslərindən geri qalır. Laborator müayinələrdən İGF-178,3 ng/ml, TSH - 2,39 IU/ml, sərbəst T4 - 1.42 pg/ml olmuşdur. Instrumental müayinələrdən EKG-da sinus ritmi, ÜEO horizontal, döş aparmalarında R dişinin enməsi qeyd olunur. EXOKQ-da ürək boşluğunda dilatasiya əlamətləri, sol mədəciyin yığılma qabiliyyətinin zəifləməsi aşkar edildi. Abdominal USM-də qaraciyərin böyüməsi görünür.



Şəkil 1. Tədqiqata daxil edilən xəstənin xarici görünüşü

Kliniko-funksional müayinə, uyğun simptomlara əsasən xəstəyə Nunan sindromu, anadangəlmə ürək qüsuru, dilatasion kardiomiopatiya, qısa boyluluq diaqnozu qoyuldu. Genetik analizin edilməsi mümkün olmadı. Hemodinamik pozğunluqların korreksiyasından sonra

ürək çatmamazlığı əlamətləri - tənəffəslik, zəiflik azaldı, A/T və nəbz normallaşdı. Endokrinoloqun məsləhəti və müalicəsi ilə xəstəyə boy hormonu preparatı təyin edildi (Cədvəl -1). Aparılmış müalicə fonunda 4 il müddətində xəstənin boyu 18 sm artdı (cədvəl -2).

Cədvəl 1. Nunan sindromu olan xəstədə boy hormonu preparatı ilə müalicə dinamikası

| Tarix | İGF-1 (ng/ml) | TSH (IU/ml) | Boy hormonu preparatı |
|------------|---------------|-------------|-----------------------|
| 24.09.2015 | 178,3 | 2,39 | 0.4 mq |
| 05.02.2022 | 192 | 2.19 | 0.5mq |
| 01.06.2022 | 98 | | 0.6 mq |
| 09.09.2022 | 125 | | 0.6 mq |
| 10.02.2023 | 151 | 4.55 | 0.7 mq |
| 16.08.2023 | 135.7 | 2.14 | 0.8 mq |
| 16.11.2023 | | | 0.8 mq |
| 12.03.2024 | 133.7 | 2.82 | 0.93 mq |
| 27.06.2024 | | | 0.93 mq |

Cədvəl 2. Nunan sindromu olan xəstənin fiziki göstəricilərinin dinamik müşahidəsi

| Tarix | Yaş | Boy (sm) | Çəki (kq) | BMI (kq/m ²) |
|----------|---------|----------|-----------|--------------------------|
| 23.07.21 | 5y 9ay | 100,0 | 14,4 | 14,4 |
| 05.02.22 | 6y 4ay | 104,0 | 14,4 | 13,3 |
| 01.06.22 | 6y 8ay | 106,0 | 15,5 | 13,8 |
| 08.09.22 | 6y 11ay | 107,5 | 15,0 | 13,0 |
| 10.02.23 | 7y 4ay | 109,5 | 17,2 | 14,3 |
| 01.06.23 | 7y 8ay | 112,8 | 17,5 | 13,8 |
| 16.08.23 | 7y 10ay | 113,1 | 17,5 | 13,7 |
| 16.11.23 | 8y 1ay | 114,6 | 18,5 | 14,1 |
| 12.03.24 | 8y 5ay | 116,2 | 18,2 | 13,5 |
| 27.06.24 | 8y 9ay | 118,6 | 19,0 | 13,5 |
| 10.09.24 | 8y 11ay | 118,8 | 19,0 | 13,5 |

Beləliklə, təqdim olunmuş kliniki müşahidə nadir rast gəlinən irsi xəstəliklərin vaxtında diaqnostikası və məqsədyönlü müalicəsinin mürəkkəbliyini əks etdirərək, qısa boyluluqla yanaşı digər anadangəlmə anomaliyaların müştərək rast gəlinədiyi hallarda diferensial diaqnostikada Nunan sindromunu nəzərdən qaçırmamağın vacibliyini əks etdirir.

Ədəbiyyat:

1. Noonan J.A. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease // J. Pediatr. 1963: 63: 468–470.
2. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M. et al. Noonan syndrome (review). // Lancet. 2013 Jan 26; 381(9863):333–342.[PubMed: 23312968].

3. Van der Burgt I. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007; 2(1):4 [doi: 10.1186/1750-1172-2-4.
4. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2014. 6. с.45–52.
5. Абдуллаев Т.А., Расулова Н.З., Цой И.А., Ярбеков Р.Р., Бекьулотова Р.Ш. Клинический случай поздней диагностики синдрома Нунан// Кардиология Узбекистана.2021, №1. С.84-87.
6. Bastien L., Ramachandran C., Liu S., Adam M. Cloning, expression, and mutational analysis of SH-PTP2, human protein-tyrosine phosphatase 2-domains // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993;196: 124–133,[PubMed: 8216283].
7. Tartaglia M., Kalidas K., Shaw A., Song X., Musat D.L., van der Burgt I., Brunner H.G., Bertola D.R., Crosby A., Ion A., Kucherlapati R.S., Jeffery S., Patton M.A., Gelb B.D. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity //Am. J. Hum. Genet. 2002 :70: 1555– 1563, [PubMed: 11992261].
8. Букаева А.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Синдром Нунан, вызванный мутацией р. S257L в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский кардиологический журнал – 2016, 10 (138): 93–97.
9. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management

guidelines.// Pediatrics. 2010 Oct;126(4):746-59.

SUMMARY

Noonan's syndrome in the pediatrician's practice

Hasanov A.G., Tagi-zade T.Q., Safarova I.A., Akhmedov G.A., Hasanova N.S., Hajiyeva U.K.

Azerbaijan Medical University, Department of // Pediatric Diseases.

In this article, a clinical description of a patient with short stature, dilated cardiomyopathy, characteristic phenotypic symptoms - Noonan syndrome - a rare disease is presented. Detailed information on the etiology, clinical features, diagnosis and treatment tactics of Noonan's syndrome is provided. The presented clinical observation reflects the complexity of timely diagnosis and targeted treatment of rare hereditary diseases, and the importance of not overlooking Noonan's syndrome in differential diagnosis in cases where short stature and other congenital anomalies are common.

Key words: Noonan syndrome, short stature, dilated cardiomyopathy, children

РЕЗЮМЕ

Синдром Нунан в педиатрической практике.

Гасанов А.Г., Тагизаде Т.Г., Сафарова И.А., Ахмедов Г.А., Гасанова Н.С., Гаджиева У.К.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра // детских болезней.

В статье представлено клиническое описание пациента с низкорослостью, дилатационной кардиомиопатией,

характерными фенотипическими симптомами редкого заболевания - синдромом Нунан. Представлены подробные сведения об этиологии, клинике, диагностике и тактике лечения синдрома Нунана. Представленное клиническое наблюдение отражает сложность своевременной диагностики и

целенаправленного лечения редких наследственных заболеваний, а также важность не игнорировать синдром Нунана при дифференциальной диагностике в случаях, когда наряду с низкорослостью обнаруживаются и другие врожденные аномалии.