

Синдром LEOPARD. Случай редкого наследственного заболевания в практике врача-генетика*

Хлевная Л.А., Лысенко Т.В., Мазурик Н.В.

Республиканский специализированный центр медицинской генетики и пренатальной диагностики Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г.Донецк, prenat16rc@mail.ru

Рассмотрен случай редкого наследственного заболевания синдром LEOPARD у представителей четырех поколений семьи. Диагноз был поставлен по совокупности клинических и фенотипических признаков, подтвержден молекулярно-генетическими методами.

Ключевые слова: синдром LEOPARD, множественные лентиги, стеноз легочной артерии, низкорослость, ген *PTNP11*

Синдром LEOPARD (синдром множественных лентиги, OMIM: 151100) (СЛ) редкое наследственное заболевание, популяционная частота которого неизвестна. Был выделен в самостоятельную нозологическую единицу Робертом Горлином с соавторами в 1969 году [2]. Название синдрома является аббревиатурой главных его компонентов, соответствующих основным фенотипическим и клиническим проявлениям: *Lentigines* — множественные лентиги; *Electrocardiographic abnormalities* — электрокардиографические нарушения; *Ocular hypertelorism* — гипертелоризм глаз; *Pulmonary stenosis* стеноз легочной артерии; *Abnormalities of genitalia* — пороки развития половых органов; *Retardation of growth* — задержка роста; *Deafness* — тугоухость [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется высокой пенетрантностью и различной степенью экспрессивности даже в пределах одной семьи.

СЛ — генетически гетерогенное заболевание. У большинства больных (до 90%) находят мутации гена *PTNP11*, локализованного в сегменте 12q24.1, кодирующего белок тирозин-фосфотазу SHS-2 [4, 5]. Примечательно то, что данный генный дефект описан у 40% пациентов с синдромом Нунан, основные фенотипические и клинические проявления которого пересекаются с СЛ: сходные лицевые дизморфии, низкорослость, кардиопатология, аномалии половых органов и задержка полового развития, нейросенсорная тугоухость [3, 6]. В связи с этим был предложен еще один синоним СЛ — синдром Нунан с множественным лентиги (СЛ/СНМЛ).

С момента первого описания СЛ/СНМЛ до настоящего времени известно лишь о немногим более 100 больных. Поэтому каждый новый случай этого редкого наследственного заболевания представляет определенный научный интерес.

Нами была обследована беременная К., 1988 года рождения. В Республиканский специализированный

центр медицинской генетики и пренатальной диагностики (Центр) была направлена впервые в 23—24 недели беременности. Беременность 2, брак повторный, в анамнезе рождение ребенка с пороком сердца — стенозом легочной артерии.

При осмотре беременной врач-генетик обратил внимание на множественные диффузные лентиги темно-коричневого цвета диаметром 1—5 мм на лице, шее и туловище. Кроме того, у женщины имелась легкая задержка роста, орбитальный гипертелоризм, птоз, широкий плоский нос, полные губы, слегка оттопыренные уши, короткая шея, асимметричные выступающие лопатки, кифосколиоз (рис. 1, 2). Отдельные более светлые пятна были обнаружены на ладонях (рис. 3). Из гинекологического анамнеза известно о задержке полового развития — *mensis* с 16 лет.



Рис. 1. Беременная К.: множественные лентиги; лицевые дизморфии: орбитальный гипертелоризм, птоз, широкий плоский нос, полные губы, слегка оттопыренные уши, короткая шея.

* Сотрудники Республиканского специализированного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики благодарят коллектив лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Российская Федерация, и лично заведующего лабораторией доктора биологических наук, профессора Полякова Александра Владимировича за помощь в проведении молекулярных исследований пациентам Центра.

Врачом-генетиком осмотрена сестра беременной 2001 года рождения. Отмечены множественные лентиги на лице, шее, туловище и ладонях. Имеется низкорослость, изменения ЭКГ — нарушение сердечной проводимости и задержка полового развития.

При анализе родословной стало известно, что вышеперечисленные фенотипические признаки характерны и для брата беременной К. (сестра и брат от разных браков их матери), ее матери, обеих теток (сестры матери) и бабушки по материнской линии.

Кроме того, у брата имеется стеноз легочной артерии (рис. 4).

По совокупности клинических и фенотипических признаков был предположен диагноз: СЛ/СНМЛ. Было проведено исследование образцов ДНК крови беременной К. и ее сестры методом прямого автоматического секвенирования кодирующей последовательности экзонов 7, 12 и 13 гена *PTNP11*. В экзоне 7 у обеих обследуемых обнаружена идентичная мутация с.836A>G(p.Tyr279Cys) в гетерозиготном состоянии. Диагноз СЛ/СНМЛ был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Ранее нами упоминалось, что впервые беременная К. обратилась в Центр только в 23—24 недели. Поскольку спектр генетических обследований в этом сроке весьма ограничен, беременной было выполнено только УЗИ плода с синдромологическим анализом. На момент осмотра грубых аномалий развития не выявлено, однако у плода было отмечено увеличение шейной складки. Имелось нарушение количества околоплодных вод — многоводие.

Беременность завершилась физиологическими родами в срок. Ребенок, девочка, родилась с массой 3250 г. До 3 мес. развивается соответственно возрасту. Участковым врачом-педиатром при плановом осмотре были отмечены шумы в сердце. В результате УЗИ диагностирован субаортальный стеноз.

Ребенок осмотрен врачом-педиатром-генетиком в 3,5 месяца. Психофизическое развитие соответствует возрасту. Отмечен орбитальный гипертелоризм, короткая шея с избыточной кожей, широко расставленные соски. Пигментные пятна отсутствуют. Аналогичные признаки характерны и для старшего сибса (возраст 3,5 года). Кроме того, у старшей девочки отмечены птоз и выступающие лопатки.

Принимая во внимание особенности фенотипа у детей и наличие у них сердечной патологии, выставлен клинический диагноз: СЛ/СНМЛ. Отсутствие пигментных пятен (одного из наиболее часто встречаемых признаков) у обоих детей на момент осмотра может быть обусловлено вариабельностью как самого признака — в отдельных случаях заболевания отмечено отсутствие лентиги, так и вариабельностью периода манифестации пигментных пятен — врожденные и появляющиеся в детстве, вплоть до полового созревания.



Рис. 2. Беременная К.: множественные лентиги; изменения со стороны скелета: асимметричные выступающие лопатки, кифосколиоз.

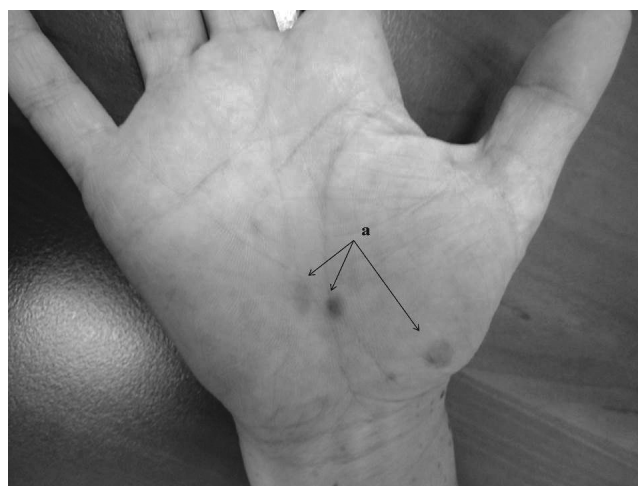
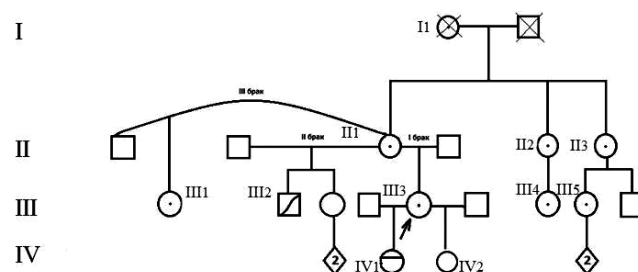


Рис. 3. Беременная К., а — отдельные пигментные пятна на ладонях.



II, II1, II2, II3, II3(пробанд), III4, III5 - множественные лентиги
III1 - множественные лентиги, нарушение сердечной проводимости, задержка полового развития
III2 - множественные лентиги, низкорослость, стеноз легочной артерии
IV1 - стеноз легочной артерии, стигмы дизэмбриогенеза
IV2 - субаортальный стеноз, стигмы дизэмбриогенеза

Рис. 4. Родословная беременной К.

Список литературы

1. Джонс Кеннет Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. М.: Практика, 2011. — 1024 с.
2. Gorlin R.J., Anderson R.C., Blaw M. Multiple lentigines syndrome // *Am. J. Dis. Child.* — 1969. — Vol. 117. №6. — P. 652-662.
3. 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. — Vol. 71. №2. P.389-394.
4. Kalidas K., Shaw A.C., Crosby A.H. et al. Genetic heterogeneity in LEOPARD syndrome: two families with no mutations in PTPN11 // *J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 50. №1. P. 21-25.
5. Legius E., Schrandt-Stumpel C., Schollen E.J. et al. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome // *Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. №8. — P. 571-574.
6. Ogata T, Yoshida R. PTPN11 mutations and genotype-phenotype correlations in Noonan and LEOPARD syndromes // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2005. — Vol. 2. №4. — P. 669-674.

The LEOPARD syndrome.

The case of a rare hereditary disease in the practice of physician-geneticist

Khlevnaya L.A., Lisenko T.V., Mazurik N.V.

Republican Specialized Center of Medical Genetics and prenatal diagnosis, onetsk; prenat16rc@mail.ru

There was considered the case of a rare hereditary disease of LEOPARD syndrome among representatives of four generations of the family. The diagnosis was exhibited on a set of clinical and phenotypic characteristics, confirmed by molecular genetic methods.

Key words: multiple lentigines, pulmonary artery stenosis, short stature, gene *PTNP11*