

Спектр заболеваний из группы RAS-патий в многопрофильном педиатрическом стационаре

Журкова Н.В., Гандаева Л.А., Пушков А.А., Басаргина Е.Н.,
Пахомов А.В., Труфанов С.К., Алексеева А.Ю., Савостьянов К.В.

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, МЗ РФ
119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

RAS-патии – группа наследственных заболеваний, возникающая вследствие нарушения регуляции функции RAS/MAPK внутриклеточных путей (Ras/mitogen-activated protein kinase). Суммарная частота заболеваний данной группы – 1 случай на 1000 новорожденных. Наиболее часто среди RAS-патий встречается синдром Нунан. В настоящее время описано 13 генов, мутации которых отвечают за развитие данного заболевания, включая ген *SHOC2*, ассоциированный с Нунан-подобным синдромом и измененной структурой волос (Noonan-like syndrome with loose anagen hair) и ген *LZTR1*, мутации в котором приводят к развитию синдрома Нунан, тип 2 с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ключевые слова: RAS-патии, синдром Нунан, синдром Костелло, кардиофациокожный синдром

Для цитирования: Журкова Н.В., Гандаева Л.А., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Пахомов А.В., Труфанов С.К., Алексеева А.Ю., Савостьянов К.В. Спектр заболеваний из группы RAS-патий в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 21-23.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.21-23

Автор для корреспонденции: Журкова Наталья Вячеславовна; **e-mail:** n1972z@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

RASopathies in multidisciplinary pediatric hospital

Zhurkova N.V., Gandaeva L.A., Pushkov A.A., Basargina E.N.,
Pahomov A.V., Trufanov S.K., Alekseeva A.Yu., Savostyanov K.V.

National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Moscow, 119991 Russia

RASopathies – group of inherited diseases, caused by mutations in genes, encoding components or regulators of the Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. We identified 28 patients with inherited diseases from RASopathies: 61% – with Noonan syndrome, 14% – with Cardiofaciocutaneous syndrome, 14% – with Costello syndrome – 11% – Noonan syndrome-like with loose anagen hair. Mutation c.770C>T, p.S257L in *RAF1* gene is most common in hypertrophic cardiomyopathy patients with Noonan syndrome. All patients with Noonan syndrome-like with loose anagen hair have mutation c.4A>G, p.S2G in *SHOC2* gene.

Keywords: RASopathies, Noonan syndrome, *LZTR1*, *SHOC2*

For citation: Zhurkova N.V., Gandaeva L.A., Pushkov A.A., Basargina E.N., Pahomov A.V., Trufanov S.K., Alekseeva A.Yu., Savostyanov K.V. RASopathies in multidisciplinary pediatric hospital. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 21-23 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.21-23

Corresponding author: Zhurkova Natalia V.; **e-mail:** n1972z@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

RAS-патии – группа наследственных заболеваний, возникающих вследствие нарушения регуляции функции RAS/MAPK внутриклеточных путей (Ras/mitogen-activated protein kinase) [1]. Суммарная частота заболеваний данной группы – 1 случай на 1000 новорожденных. Наиболее часто среди RAS-патий встречается синдром Нунан. В настоящее время описано 13 генов, мутации которых отвечают за раз-

витие данного заболевания, включая ген *SHOC2* [1,2], ассоциированный с Нунан-подобным синдромом с нарушением анагена (Noonan-like syndrome with loose anagen hair) и ген *LZTR1*, мутации в котором приводят к развитию синдрома Нунан, тип 2 с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 3, 4]. Актуальной является оценка клинического полиморфизма и генетической гетерогенности заболеваний данной группы.

Цель: проанализировать спектр наследственных заболеваний из группы RAS-патий среди пациентов многопрофильного педиатрического стационара

Материалы и методы

Обследованы пациенты НМИЦ здоровья детей МЗ РФ в возрасте от 0 до 18 лет. Первую группу составляли пациенты, проходившие как стационарное, так и амбулаторное лечение в отделениях центра, направленные на молекулярно-генетическое исследование врачом-генетиком после осмотра и клинико-инструментального обследования. Во вторую группу были включены 114 пациентов, наблюдавшихся в отделении кардиологии с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия, проходивших комплексное обследование, включавшее консультацию врача-генетика и молекулярно-генетическое исследование [5]. Молекулярно-генетическое обследование проводилось методом массового параллельного секвенирования (NGS). Были исследованы таргетные области 418 генов, включенных в панель Cardiovascular. У части детей было проведено секвенирование клинического экзона. Валидация идентифицированных вариантов проводилась методом прямого автоматического секвенирования. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Костелло проводилась методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена *HRAS*.

Результаты

В результате проведенного обследования было выявлено 28 пациентов с заболеваниями из группы RAS-патий, подтвержденных молекулярно-генетическими методами.

Диагноз *синдром Нунан* был установлен 17 неродственным пациентам из 114 детей (11%), наблюдавшихся в отделении кардиологии с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия, у части пациентов данной группы выявлялись различные врожденные пороки сердца. Наиболее часто у пациентов с синдромом Нунан встречались мутации в гене *RAF1* – в 7 (41%) случаях, причем, у пяти пациентов встречалась нуклеотидная замена *c.770C>T, p. S257L*. Мутации в гене *PTPN11* выявлены у 5 (29%) пациентов, в гене *RIT1* – у 2 (11,8%) детей, в генах *SOS1* и *SOS2* – у единичных пациентов.

У 2 детей с классическим фенотипом, характерным для синдрома Нунан, были выявлены не описанные ранее нуклеотидные варианты в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *LZTR1*. Оба ребенка имели ги-

пертрофическую, обструктивную, асимметричную кардиомиопатию, в одном случае в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки и аномалией строения коронарных артерий, в другом – с нарушением ритма сердца: желудочковой экстрасистолией, неспецифической внутрижелудочковой блокадой в сочетании с неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. На основании клинической картины и результатов молекулярно-генетического обследования обоим детям был поставлен диагноз *синдром Нунан, тип 2*.

У 3 пациентов с мягким нунан-подобным фенотипом, задержкой физического развития и тонкими, ломкими волосами был выявлен нунан-подобный синдромом с измененной структурой волос. У всех детей данной группы была выявлена мутация *c.4A>G, p.S2G* в гетерозиготном состоянии в гене *SHOC2*. Мутация описана ранее у пациентов с Нунан-подобным синдромом. Двое детей из данной группы имели задержку психомоторного развития, двое – страбизм, один ребенок – нистагм и гипертрофическую необструктивную кардиомиопатию в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки, аневризмой верхушки левого желудочка.

Синдром Костелло был диагностирован у 4 пациентов. Во всех случаях был выявлен патогенный вариант *c.34G>A, p.G12S* в гетерозиготном состоянии в гене *HRAS*, описанный у пациентов с синдромом Костелло. Все дети имели классический фенотип, характерный для данного заболевания.

Кардиофациокожный синдром выявлен у 4 пациентов. Все дети имели задержку психомоторного развития, задержку физического развития, характерный фенотип, жесткие вьющиеся волосы, врожденные пороки сердца. У 1 ребенка – надклапанный стеноз легочной артерии, двух детей – клапанный стеноз легочной артерии, и у одного ребенка – двухстворчатый клапан аорты. Все четверо пациентов с кардиофациокожным синдромом имели описанные ранее мутации в генах *MAP2K1* и *BRAF*. У пациентки с мутацией *c.770A>G, p.Q257R* в гетерозиготном состоянии в гене *BRAF* помимо клапанного стеноза легочной артерии выявлена гипертрофическая кардиомиопатия.

Таким образом, в результате проведенного обследования, было выявлено 28 пациентов с заболеваниями из группы RAS-патий, из них 61% – дети с синдромом Нунан, 14% – с кардиофациокожным синдромом, 14% – с синдромом Костелло, 11% – с Нунан-подобным синдромом с измененной структурой волос. Среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией синдром Нунан выявлен в 11% случаев. У пациентов с синдромом Нунан, имеющих гипертрофическую кардиомиопатию, наиболее часто встреча-

лась нуклеотидная замена *c.770C>T*, *p. S257L* в гене *RAF1*. У всех пациентов с Нуна-подобным синдромом и измененной структурой волос была выявлена мутация *c.4A>G*, *p.S2G* в гене *SHOC2*.

Литература

1. Beom Hee Lee, Han-Wook Yoo Noonan syndrome and RASopathies: Clinical features, diagnosis and management. *Journal of Genetic Medicine*, 2019, (16):1–9.
2. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., Battista Ferrero G. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am J Med Genet A*, 2014, (164A) (12): 3120–3125.
3. Yamamoto G.L., Agueno M., Gos M., Hung C., Pilch J., Fahiminiya S., Abramowicz A., Cristian I., Buscarilli M., Naslavsky M.S., Malaquias A.C., Zatz M., Bodamer O., Majewski J., Jorge A.A., Pereira A.C., Kim C.A., Passos-Bueno M.R., Bertola D.R. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.*, 2015, 52(6):413–421.
4. Савостьянов К. В., Намазова-Баранова Л. С., Басаргина Е. Н., Вшакмадзе Н. Д., Журкова Н. В., Пушков А. А., Жанин И. С., Сдвигова Н. А., Луканина В. Ю., Никитин А. Г. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник РАМН*, 2017, (4):242–253
5. Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Pushkov A. A., Vashakmadze N. D., Fedorova N.V., Zharova O. P., Gandaeva L.A., Sdvigova N. A., Kondakova O. B., Basargina E.N. High prevalence Noonan syndrome in Russian children with hypertrophic cardiomyopathy,

diagnosed by next generation sequencing. *Archives of Disease in Childhood*, 2019; (104): A42.

References

1. Beom Hee Lee, Han-Wook Yoo Noonan syndrome and RASopathies: Clinical features, diagnosis and management. *Journal of Genetic Medicine*, 2019, (16):1–9.
2. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., Battista Ferrero G. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am J Med Genet A*, 2014, (164A) (12): 3120–3125.
3. Yamamoto G.L., Agueno M., Gos M., Hung C., Pilch J., Fahiminiya S., Abramowicz A., Cristian I., Buscarilli M., Naslavsky M.S., Malaquias A.C., Zatz M., Bodamer O., Majewski J., Jorge A.A., Pereira A.C., Kim C.A., Passos-Bueno M.R., Bertola D.R. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.*, 2015, 52(6):413–421.
4. Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N. et al. Novyye varianty genoma rossiyskikh detey s geneticheski obuslovlennymi kardiomiopatiyami, vyyavlennyye metodom massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya [The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing]. *Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2017(4): 242–253. (In Russ.)
5. Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Pushkov A. A., Vashakmadze N. D., Fedorova N.V., Zharova O. P., Gandaeva L.A., Sdvigova N. A., Kondakova O. B., Basargina E.N. High prevalence noonan syndrome in russian children with hypertrophic cardiomyopathy, diagnosed by next generation sequencing. *Archives of Disease in Childhood*, 2019; (104): A42.