

©Borgis

*Anna Bochyńska¹, Lidia Ziółkowska²

Kardiomiopatia przerostowa u noworodka z rzadkim zespołem genetycznym – trudności diagnostyczne i terapeutyczne

Hypertrophic cardiomyopathy in a newborn with a rare genetic syndrome – diagnostic and therapeutic difficulties

¹Dział Diagnostyki Kardiologicznej, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu – Szpital Dziecięcy, Toruń
Kierownik Oddziału: lek. med. Grażyna Zadrozińska

²Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wanda Kawalec

Słowa kluczowe

kardiomiopatia przerostowa, zespół Leopard, niewydolność serca, przeszczep serca

Key words

hypertrophic cardiomyopathy, Leopard syndrome, heart failure, heart transplant

Streszczenie

Kardiomiopatia przerostowa charakteryzuje się przerostem mięśnia lewej komory serca, przy braku innej patologii, takiej jak nadciśnienie tętnicze lub wrodzona wada serca. Objawy kliniczne zazwyczaj zależą od wieku dziecka w momencie rozpoznania choroby. U noworodków i niemowląt najczęściej występują objawy niewydolności serca i słaby przyrost masy ciała. Początek objawów w okresie niemowlęcym jest czynnikiem źle rokującym, a postępujący przerost mięśnia sercowego oraz występowanie złożonych komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca stanowi istotny problem terapeutyczny. Zespół Leopard jest rzadkim zespołem genetycznym, dziedziczącym się autosomalnie dominująco. W większości przypadków jego przyczyną jest mutacja w niereceptorowym genie PTPN11. Charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych i anomalii rozwojowych. U około 85% pacjentów z zespołem Leopard występuje patologia serca, w tym u około 20% dzieci to kardiomiopatia przerostowa. Dotychczas w literaturze opisano około 200 pacjentów z zespołem Leopard. Przedstawiamy przypadek 8-miesięcznego niemowlęcia, u którego wystąpiła wczesna manifestacja kliniczna (po raz pierwszy w okresie noworodkowym) rzadkiego zespołu chorobowego powstałego w wyniku mutacji genu PTPN11, z dominującymi objawami pogłębiających się zaburzeń czynności układu krążenia z powodu kardiomiopatii przerostowej.

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy is characterized by left ventricular hypertrophy with the absence of other cardiac anomaly as arterial hypertension or congenital heart disease. Clinical symptoms usually depend on the age of a child when the disease is recognized. The newborns and infants most often develop heart failure and weak weight gain. Diagnosis and clinical manifestation of the disease in infancy is associated with poor prognosis. Progressive hypertrophy and occurrence of the ventricular and supraventricular arrhythmias are major therapeutic problems. Leopard syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder. The majority of cases is caused by mutation in non-receptor gene PTPN11. It is characterized by a broad spectrum of clinical symptoms and organ malformations. In approximately 85% patients with Leopard syndrome the cardiac pathology occurs, including in about 20% of cases hypertrophic cardiomyopathy. So far in the literature about 200 patients with Leopard syndrome have been reported. We present a case of an 8-month old infant in whom were early clinical manifestation (the first time in the neonatal period) a rare syndrome resulting from mutations of the gene PTPN11, with predominant symptoms deepening cardiovascular dysfunction due to hypertrophic cardiomyopathy.

Adres/address:

*Anna Bochyńska
Dział Diagnostyki Kardiologicznej
Wojewódzki Szpital Zespolony
im. L. Rydygiera – Szpital Dziecięcy
ul. Konstytucji 3-Maja 42, 87-100 Toruń
tel. +48 (56) 610-05-36
doc098@interia.pl

WSTĘP

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *Hypertrophic cardiomyopathy* – HCM) jest chorobą charakteryzującą się przerostem mięśnia lewej komory, który nie jest wtórny

do wrodzonej wady serca lub nadciśnienia tętniczego (1). Występuje z częstością około 0,2% populacji (1/500 rocznie), porównywalnie u płci męskiej i żeńskiej (1, 2). **Kardiomiopatia przerostowa jest choro-**

bą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący lub może powstawać jako mutacja „de novo” (1-3). HCM może występować u pacjentów z zespołami klinicznymi, takimi jak wrodzone błędy metabolizmu, lizosomalne choroby spichrzeniowe – choroba Pompe, choroba Danona, choroba Fabry oraz z zespołami genetycznymi – zespół Noonan, Leopard, zespół Beckwitha-Wiedemanna oraz chorobami nerwowo-mięśniowymi (ataxia Friedricha) (4). HCM jest chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu klinicznym, dlatego też zarówno wyniki leczenia, jak i rokowanie są trudne do przewidzenia (5). Przerost mięśnia sercowego może pojawić się zaraz po urodzeniu lub w pierwszych latach życia, lecz najczęściej ujawnia się w okresie dojrzewania i postępuje wraz ze wzrostem somatycznym dziecka, co różni się w porównaniu z pacjentami dorosłymi (5). Według danych z piśmiennictwa, rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej w wieku niemowlęcym postawiono u 10 do 36% pacjentów (5), natomiast w okresie noworodkowym choroba rozpoznawana jest znacznie rzadziej. Objawy kliniczne choroby zazwyczaj zależą od wieku dziecka w momencie rozpoznania HCM. U noworodków i niemowląt występują zazwyczaj objawy niewydolności serca i słaby przyrost masy ciała. Początek objawów w okresie niemowlęcym jest czynnikiem źle rokującym, a postępujący przerost mięśnia lewej oraz często również prawej komory, występowanie złożonych komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca stanowi istotny problem terapeutyczny (1, 2, 6). Kardiomiopatia przerostowa jest drugą co do częstości występowania (po zwężeniu zastawki tętnicy płucnej) patologią serca w zespole Noonan lub w jego allelicznej postaci – zespole Leopard (7). Dotychczas w literaturze opisano około 200 przypadków zespołu Leopard (8). W dostępnym piśmiennictwie polskim nie znaleziono opisu przypadku współistnienia kardiomiopatii przerostowej i zespołu Leopard rozpoznanego już w wieku noworodkowym.

OPIS PRZYPADKU

Aktualnie 8-miesięczne niemowlę płci żeńskiej, z CI, PI, (ciąża powikłana w 24 tygodniu infekcją dróg moczowych u matki), urodzone w 37 tygodniu ciąży siłami natury, ocenione na 8-9-9-9 punktów w skali Apgar, masa urodzeniowa 3250 gramów. U matki stwierdzono nosicielstwo paciorkowca grupy B (GBS+) – nie wdrożono pełnej profilaktyki przed porodem ze względu na odpłynięcie wód płodowych w domu. Dziecko skierowano do Szpitala Dziecięcego im. L. Rydygiera w Toruniu w 3. dobie życia z powodu wysłuchanego szmeru nad sercem oraz sinicy obwodowej (SAT 97%). W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę dyskretne cechy dysmorfii twarzy – hiperteloryzm, nisko osadzone małżowiny uszne, szeroka płaska nasada nosa. Nad całą okolicą przedsercową słyszalny był szmer skurczowy o głośności 3/6 w skali Levine'a. Wątroba była wyczuwalna około 1,5 cm poniżej prawego łuku żebrowego. Ze względu na

obserwowaną męczliwość oraz duszność dziecka podczas karmienia piersią zastosowano karmienie z butelki. W badaniach laboratoryjnych z odchyłami od normy stwierdzono znacznie podwyższone poziomy NT-pro BNP > 35 000 pg/ml (norma < 125 pg/ml), stopniowo narastające wartości tropoiny I (0,079 ug/l-0,187 ug/l; norma < 0,04 ug/l) oraz nieznacznie podwyższone stężenie frakcji sercowej kinazy kreatyniny (6,03 ng/ml; norma < 5 ng/ml). W pozostałych badaniach stwierdzono podwyższone stężenie amoniaku 188,9 ug/dl (norma 42-179 ug/dl) oraz hiperbilirubinemię. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono rytm zatokowy, miarowy 120/min, cechy przerostu prawej i lewej komory, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (PQ = 0,14 sek). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano powiększoną sylwetkę serca, wskaźnik sercowo-płucny 0,65 oraz nieco wzmożony rysunek naczyń w górnych partiach płuc.

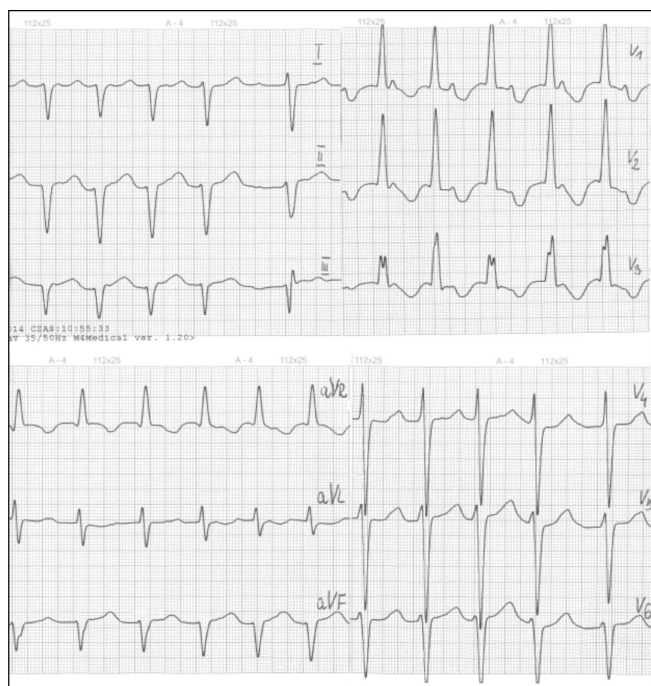
W badaniu echokardiograficznym serca wykonanym w 3. i 6. dobie życia stwierdzono masywny przerost mięśniówki lewej oraz prawej komory – grubość ściany tylnej lewej komory wynosiła 177% średniej normy w stosunku do BSA (6,4 mm; norma 2,7-4,9 mm), grubość przegrody międzykomorowej 204% średniej normy w stosunku do BSA (8,6 mm; norma do 6,1 mm). Przepięta część przegrody międzykomorowej wpuklała się w drogę odpływu lewej komory oraz stwierdzono występowanie zjawiska SAM przedniego płata zastawki mitralnej (SAM = śródkurczowe przemieszczanie się i przyleganie przedniego płata zastawki mitralnej do przerośniętej przegrody międzykomorowej). Na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano kardiomiopatię przerostową (ryc. 1).



Ryc. 1. Przerost przegrody międzykomorowej i mięśnia prawej komory serca (strzałki). Projekcja echokardiograficzna przyśrodkowa w osi krótkiej na poziomie zastawki mitralnej.

W kilkakrotnie wykonywanych 24-godzinnych zapisach EKG metodą Holtera stwierdzono prawidłową średnią czynność serca we śnie oraz w czuwaniu, pojedyncze pobudzenia dodatkowe nadkomorowe, okresowo blok p-k I stopnia (PQ = 0,14-0,16 s), QTc było

prawidłowe (0,35-0,41 s). W celu ustalenia etiologii HCM wykluczono obecność patogennych mutacji w obrębie genu łańcucha ciężkiego beta-miozyny. Wyniki badań w kierunku chorób metabolicznych – profil aminokwasów i acylokarbonylów w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektroskopii mas (MS/MS) oraz profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS były prawidłowe. Wykluczono również obecność choroby Pompe. W badaniu kariotypu dziecka nie stwierdzono nieprawidłowości. Wywiad rodzinny nie był obciążony, nie stwierdzono występowania HCM u rodziców ani u innych członków rodziny. W badaniu okulistycznym nie stwierdzono obecności charakterystycznych dla nerwiakowłókniakowatości typu 1 guzków Lisch’a w obrębie tęczówek. Z uwagi na cechy dysmorfii twarzy oraz pojawiające się plamy soczewicowate na tułowiu wysunięto podejrzenie zespołu Noonan lub jego allelicznej postaci zespołu Leopard. W badaniu genetycznym wykonanym w 6. miesiącu życia stwierdzono obecność patogennej mutacji p.Gln510Glu (c.1528C > G) w jednym allelu genu PTPN11, co potwierdziło kliniczne rozpoznanie zespołu Noonan lub jego allelicznej postaci zespołu Leopard. W trakcie kolejnych miesięcy dziewczynka była kilkakrotnie hospitalizowana z powodu stopniowo narastających objawów niewydolności serca oraz stwierdzanych w badaniu EKG metodą Holtera epizodów częstoskurczów nadkomorowych o częstotści 160-200/min (ryc. 2).

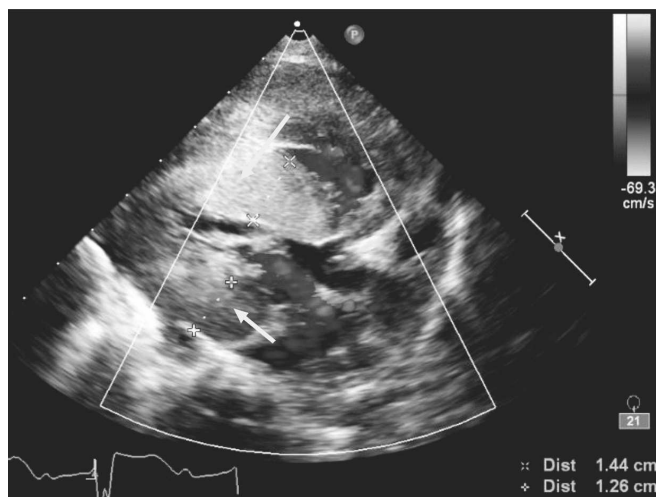


Ryc. 2. Częstoskurcz nadkomorowy 160/min u pacjentki z HCM i zespołem Leopard (EKG przesuw papieru 50 mm/s).

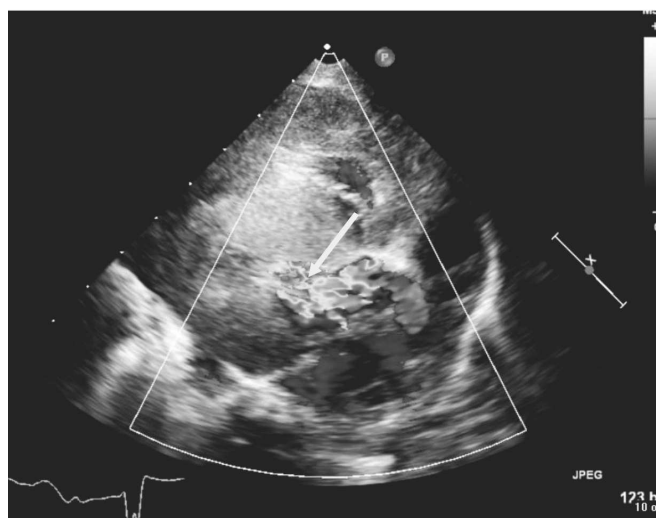
W drugim miesiącu życia zmodyfikowano leczenie antyarytmiczne, zwiększono dawki propranololu oraz włączono do leczenia sotalol. W wieku 6 miesięcy, w kontrolnych badaniach kardiologicznych stwierdzono powiększanie się sylwetki serca w badaniu radiologicznym klatki piersiowej (wskaźnik sercowo-płucny wynosił 0,79), wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG

do 0,49 s oraz narastanie przerostu zarówno przegrody międzykomorowej (356% średniej normy w odniesieniu do BSA), jak i tylnej ściany lewej i prawej komory z zawężaniem drogi odpływu z lewej (gradient skurczowy 48 mmHg) oraz z prawej komory (gradient skurczowy 82 mmHg) (ryc. 3, 4, 5). Przepływ krwi przez zastawki przedsionkowo-komorowe wskazywał na zaburzenia funkcji rozkurczowej obu komór.

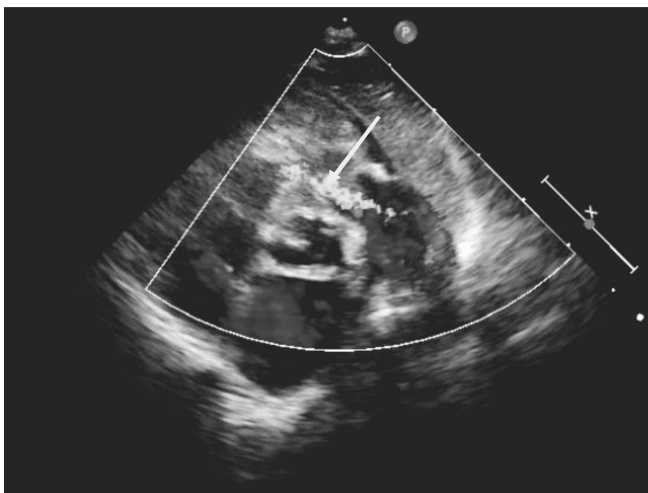
W trakcie wszystkich hospitalizacji obserwowano stale podwyższony poziom troponiny I, frakcji sercowej kinazy kreatyniny oraz istotnie podwyższone stężenie NT-proBNP (powyżej 35000 pg/ml). Z uwagi na stopniowo pogarszający się stan ogólny niemowlęcia, istotne nasilanie się objawów niewydolności serca w przebiegu powtarzających się epizodów częstoskurczów nadkomorowych ponownie zmodyfikowano leczenie farmakologiczne – odstawiono sotalol i włączono amiodaron dożylnie, jednocześnie stopniowo zwiększając dawki propranololu. Po włączeniu



Ryc. 3. Przerost mięśnia przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory (strzałki). Projektja echokardiograficzna przymostkowa w osi długiej.



Ryc. 4. Masywny przerost mięśnia przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory. Zawężanie drogi odpływu lewej komory (strzałka). Projektja echokardiograficzna przymostkowa w osi długiej.



Ryc. 5. Przerost mięśnia prawej komory serca. Zawężanie drogi odpływu prawej komory (strzałka). Projekcja echokardiograficzna przyprostokątowa w osi krótkiej naczyniowej.

amiodaronu uzyskano poprawę i stabilizację stanu ogólnego dziecka, jednakże nadal w zapisie EKG obserwowano krótkie wstawki samoograniczającego się częstoskurczu nadkomorowego. Przy próbach odstawienia amiodaronu dożylnego i włączenia amiodaronu w formie doustnej obserwowano zwiększanie się ilości epizodów częstoskurczów, również postaci z szerokimi zespołami QRS o częstości 200-230/min, w czasie których stan dziecka gwałtownie się pogarszał. Z uwagi na duże trudności terapeutyczne i nasilanie się złożonej arytmii nadkomorowej 6-miesięczną niemowlę przeniesiono do Kliniki Kardiologii IPCZD, celem dalszego leczenia. W trakcie hospitalizacji kontynuowano leczenie amiodaronem dożylnie, zwiększając dawki propranololu (do 12 mg/kg/dobę). Po przeanalizowaniu wyników wszystkich badań kardiologicznych, uwzględniając stan kliniczny dziecka, masywny przerost mięśnia lewej i prawej komory serca, zawężanie w drodze odpływu obu komór serca, nasilone objawy niewydolności serca oraz brak istotnej skuteczności terapii farmakologicznej zaburzeń rytmu serca przesłano dokumentację dziecka do ośrodka przeszczepiającego serce, celem kwalifikacji pacjenta do transplantacji serca. Niemowlę w 8. miesiącu życia zostało zakwalifikowane do przeszczepu serca i wpisane na pilną listę pacjentów oczekujących na przeszczep.

OMÓWIENIE

W literaturze zagadnienia zespół Leopard określany jest również jako zespół Gorlina II, czy też zespół sercowo-skórny. Jest rzadkim zespołem genetycznie uwarunkowanym, dziedziczonym autosomalnie dominująco (9). W większości przypadków spowodowany jest mutacją w niereceptorowym genie PTPN11 kodującym białko fosfatazy tyrozynowej (10). Nazwa zespołu jest akronimem utworzonym z pierwszych nazw głównych objawów choroby, takich jak: plamy soczewicowate na skórze (*lentiginosis*), obraz elektrokardiograficzny (ECG), hiperteloryzm (*ocular hipertelorism*), zwężenie tętnicy płucnej (*pulmonary stenosis*), niepra-

widłowości w obrębie narządów płciowych zewnętrznych (*abnormal genitalia*), zahamowanie wzrostu (*retardation of growth*) i czuciowo-nerwowa utrata słuchu (*deafness*) (10). Zespół ten został opisany przez Zeslera i Beckera w 1936 roku u 24-letniej kobiety. Do tej pory opisano w literaturze około 200 przypadków tego zespołu, prawdopodobnie częstość choroby jest wyższa, ale zespół klinicznie jest rozpoznawany rzadziej. Zespół Leopard może występować sporadycznie lub rodzinnie, nieco częściej u płci męskiej niż żeńskiej. U 29-60% pacjentów stwierdza się mutacje w genie PTPN11 w locus 12q.24.1 (11). Mutacje w tym samym genie odpowiadają za część przypadków zespołu Noonan, są to schorzenia alleliczne (9). W około 20% przypadków stwierdza się mutacje w genie RAF1 locus 3p25 oraz w 10% to mutacje w genie KRAS i SOS1 (11). Zespół Leopard charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych i anomalii rozwojowych, takich jak: niskorosłość, opóźnienie wzrostu w okresie postnatalnym (noworodki mają prawidłową masę urodzeniową), cechy dymorficzne, takie jak: hiperteloryzm (w 100% przypadków), antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, jedno lub obustronne opadanie powieki, wysokie czoło, szeroki płaski nos, wyraźnie zaznaczone fałdy nosowo-wargowe, trójkątna twarz, nisko osadzone, zrotowane do tyłu małżowiny uszne z pogrubiałym obrębkiem, zmarszczki nakątne, płetwista, szeroka, krótka szyja, niska linia włosów na karku, szerokie rozstawienie brodawek sutkowych. W zespole tym występują charakterystyczne zmiany skórne, takie jak: nadmierna wiotkość skóry, nadmiar skóry między palcami, plamy soczewicowate (płaskie czarno-brązowe plamki o średnicy od 1-5 mm do 5 cm na twarzy, karku i tułowiu) pojawiające się w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie, ich liczba zwiększa się z wiekiem (do okresu dojrzewania) niezależnie od ekspozycji na słońce oraz plamy w kolorze kawy z mlekiem. W literaturze opisano pojedyncze przypadki zespołu Leopard bez plam skórnych. Wady wrodzone serca występują u około 85% pacjentów: zwężenie zastawkowe tętnicy płucnej w 40%, kardiomiopatia przerostowa w 20% przypadków. Mogą występować również zwężenie podzastawkowe aorty, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, wypadanie i rozszczep płatków zastawki mitralnej, anomalia naczyń wieńcowych. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdza się cechy przerostu obu komór, patologiczny załamek Q, zaburzeniami repolaryzacji komór, wydłużony odstęp QTc, bloki odnóg pęczka Hisa, bloki przedsionkowo-komorowe, całkowity blok serca, częstoskurcze nadkomorowe i komorowe. W zespole Leopard opisano również występowanie trudności poznawczych, łagodne opóźnienie umysłowe (około 30% dzieci) oraz dysplazję limfatyczną – obrzęk uogólniony płodu, obrzęki grzbietów dłoni i stóp, limfangiektazje płucne lub jelitowe, niedoczynność tarczycy. Opisano występowanie wad układu kostnego, takich jak: koślawość kolan i łokci, odstające łopatki, klatka piersiowa kurza lub ptasia, nieprawidłowa liczba żeber,

kifoskolioza, rozszczep kręgosłupa, ograniczona ruchomość w stawie łokciowym, nadmierna ruchomość w stawach oraz wady układu moczowo-płciowego – spodziectwo (50%), mikropenis, wnętrostwo (50%), hipoplastyczne lub aplastyczne jajniki, opóźniona menarche, opóźnione pokwitanie, jednostronna agenezja nerki, nerka podkowiasta (8). Charakterystyczna jest predyspozycja do nowotworów i schorzeń hematologicznych. Voron i wsp. w 1976 roku zaproponowali kryteria rozpoznania zespołu Leopard: obecność plam soczewicowatych oraz dwie inne cechy zespołu lub rozpoznanie zespołu u członka rodziny i (przy braku plam soczewicowatych) trzy inne cechy fenotypowe zespołu (12). U naszej pacjentki występowały objawy spełniające powyższe kryteria, takie jak: pojedyncze plamy soczewicowate na tułowiu i kończynach pojawiające się stopniowo już od okresu noworodkowego, hiperteryzm, nisko osadzone, zrotowane do tyłu małżowiny uszne, szeroki płaski nos. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono kardiomiopatię przerostową. Kliniczne rozpoznanie zespołu Leopard zostało potwierdzone w badaniu genetycznym. U noworodków i niemowląt zazwyczaj pierwszym objawem skłaniającym do wykonania badania echokardiograficznego jest szmer skurczowy nad sercem, rzadziej przyczyną skierowania do kardiologa w tym wieku jest stwierdzenie nieprawidłowego zapisu EKG, powiększona sylwetka serca w badaniu radiologicznym (często parametr ten długo nie odbiega od normy z powodu koncentrycznego przerostu mięśnia sercowego) lub występowanie kardiomiopatii przerostowej w rodzinie (2, 4, 6, 13). Początek objawów klinicznych w okresie noworodkowym i niemowlęcym jest czynnikiem złego rokowania, bardzo często współistnieje istotne zawężanie drogi odpływu prawej i lewej komory oraz masywny przerost mięśnia sercowego. U niemowląt mogą występować objawy, takie jak: nadmierna męczliwość podczas karmienia, brak przyrostu masy ciała, duszność wysiłkowa i spoczynkowa, niemiara, szybka czynność serca, omdlenia, niepokój spowodowany niedokrwieniem mięśnia sercowego w wyniku nieprawidłowego mikrokrążenia wieńcowego (dysproporcja między znacznie zwiększoną masą lewej komory, a przepływem wieńcowym) (2, 5). Postępujące zawężanie drogi odpływu jest niezależnym wskaźnikiem progresji choroby w kierunku nagłego zgonu i ciężkich objawów niewydolności serca (2). Na podkreślenie zasługuje fakt postępującego nasilania się objawów niewydolności serca u naszej pacjentki, na co niewątpliwie miały wpływ nawracające epizody częstoskurczów nadkomorowych w sposób znaczący dekompensujące stan wydolności układu krążenia. W literaturze zagadnienia opisano dużą skuteczność amiodaronu, również w połączeniu z beta-blokerami w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych, komorowych oraz w zapobieganiu nawrotom zaburzeń rytmu (2). Jednakże u naszej pacjentki leczenie farmakologiczne zarówno nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, jak i niewydolności serca (leki moczopędne, inhibitory fosfodiesterazy) nie wpłynęło na zahamowanie progresji choroby. Zgon u dzieci

z kardiomiopatią przerostową może wystąpić w mechanizmie nagłego zgonu sercowego lub postępującej niewydolności serca (5). Według autorów czynniki ryzyka zgonu związanego z niewydolnością serca to masywny przerost mięśnia sercowego, wiek poniżej 1. roku życia, objawy niewydolności serca w momencie rozpoznania choroby oraz współistnienie wrodzonej choroby metabolicznej lub zespołu genetycznego (14). Autorzy wskazują na konieczność szybkiej kwalifikacji takich pacjentów do przeszczepu serca (5).

PODSUMOWANIE

Zespół Leopard jest rzadkim schorzeniem genetycznym, który charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych oraz zróżnicowaniem ekspresji cech dysmorficznych u poszczególnych chorych. W literaturze zagadnienia do tej pory opisano około 200 pacjentów z zespołem Leopard (8). W 85% przypadków stwierdzono współwystępowanie tego zespołu z wrodzonymi wadami serca najczęściej ze zwężeniem zastawki tętnicy płucnej oraz kardiomiopatią przerostową, która według niektórych autorów jest najczęstszą patologią serca w tym zespole (8). U dzieci z prawidłowym kariotypem i rozpoznaną kardiomiopatią przerostową w okresie płodowym, noworodkowym lub wczesnoniemowlęcym należy rozszerzyć diagnostykę genetyczną o badania w kierunku zespołu Noonan (badanie molekularne w kierunku mutacji PTPN11) lub jego allelicznej postaci zespołu Leopard, nawet jeżeli cechy fenotypowe zespołu są słabo wyrażone (10, 15). Według danych z piśmiennictwa, pojawieniu się zmian skórnych (plam soczewicowatych, plam kawy z mlekiem) towarzyszy nasilenie objawów niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej. Rokowanie u dzieci ze stwierdzoną mutacją w genie PTPN 11 oraz rozpoznaną przed ukończeniem 1. roku życia kardiomiopatią przerostową jest złe (10). U pacjentów tych w krótkim czasie dochodzi do gwałtownie postępującego przerostu mięśnia sercowego, do szybkiego rozwoju niewydolności serca. Ryzyko zgonu jest znacznie większe, szczególnie w pierwszych 6 miesiącach życia w porównaniu do pacjentów z idiopatyczną postacią kardiomiopatii przerostowej (15). Dzieci z rozpoznaniem zespołu Noonan lub Leopard powinny być objęte systematyczną kontrolą kardiologiczną, szczególnie jeśli pojawią się zmiany skórne (15).

PODZIĘKOWANIA

Autorzy artykułu składają wyrazy podziękowania prof. dr hab. med. Katarzynie Bieganowskiej, dr med. Monice Brzezinskiej z Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej IPCZD oraz lek. med. Grażynie Zadrozińskiej z Działu Diagnostyki Kardiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu za niezwykle cenne konsultacje medyczne oraz pomoc w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym z pacjentem.

PIŚMIENNICTWO

1. Kawalec W, Ziółkowska L, Turska-Kmieć A: Kardiomiopatie. [W:] Kubicka K, Kawalec W: Kardiologia dziecięca. Tom 2, PZWL 2003; 17: 789-797.
2. Ziółkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A et al.: Postępy w diagnostyce i leczeniu kardiomiopatii przerostowej u dzieci. *Stand Med* 2006; 3: 147-151.
3. Ziółkowska L, Kawalec W, Pręgowska K et al.: Zespół genetyczny u pacjentki z kardiomiopatią przerostową i przetrwałym przewodem tętniczym. *Stand Med* 2005; T7, 23: 87-90.
4. Shiraz A: Maskatia. Hypertrophic Cardiomyopathy: Infants, Children, and Adolescents. *Congenital Heart Disease* 2012; 7: 84-92.
5. Ziółkowska L, Turska-Kmieć A, Boruc A et al.: Obraz kliniczny kardiomiopatii przerostowej u dzieci – doświadczenia własne. *Post Nauk Med* 2011; 12: 1008-1014.
6. Gołąbek M, Wróblewska-Kałużewska M, Brzeszkiewicz K: Pierwotna kardiomiopatia przerostowa lewej komory serca jako stan zagrożenia życia. *Pediatr Pol* 2004; LXXIX, 4: 279-285.
7. Hoban R, Roberts AE, Demmer Let al.: Noonan syndrom due to a *SHOC2* mutation presenting with fetal distress and fatal hypertrophic cardiomyopathy in a premature infant. *Am J Med Genet* 2012; 158A, 6: 1411-1413.
8. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B: LEOPARD syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13.
9. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A et al. Leopard syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A* 2006; 140(7): 740-746.
10. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC et al.: Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines Leopard syndrome. *J Med Genet* 2004; 41(5): e68.
11. Kłapecki J, Obersztyn E, Łaniewski-Wołk M et al.: Zmienność ekspresji klinicznej zespołu Noonan – analiza dwóch przypadków rodzinnych. *Wiad Lek* 2008; LXI, 1-3: 74-80.
12. Voron DA, Hartfield HH, Kalkhoff MD: Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1976; 60: 447-456.
13. Gołąbek M, Wróblewska-Kałużewska M, Przybylski A: Nagłe zatrzymanie krążenia z następowym wszczepieniem kardiowertera-defibrylatora u dziecka z kardiomiopatią przerostową. *Przegl Pediatr* 2004; 34(3/4): 250-253.
14. Ziółkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A et al.: Czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową. *Stand Med/Pediatr* 2009; 6: 823-828.
15. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA et al.: Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012; 164, 3: 442-448.

otrzymano/received: 30.06.2014
zaakceptowano/accepted: 06.08.2014