

遺伝子解析によりLEOPARD症候群と診断された 新生児期肥大型心筋症の1例

阿部 祥子¹⁾, 藤井 寛¹⁾, 玉上 千鶴¹⁾, 岡田 賢¹⁾
清水 浩志¹⁾, 脇 千明²⁾, 上砂 光裕³⁾, 平山佳代子³⁾
松岡瑠美子³⁾

中国労災病院小児科¹⁾, 土谷総合病院小児科²⁾

東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所循環器小児科³⁾

Key words :

肥大型心筋症, Noonan症候群, LEOP-
ARD症候群, 遺伝子解析

Neonatal-onset Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed as LEOPARD Syndrome by Genetic Analysis: A Case Report

Sachiko Abe,¹⁾ Hiroshi Fujii,¹⁾ Chizuru Tamagami,¹⁾ Satoshi Okada,¹⁾ Hiroshi Shimizu,¹⁾

Chiaki Waki,²⁾ Mitsuhiro Kamisago,³⁾ Kayoko Hirayama,³⁾ and Rumiko Matsuoka³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Chugoku Rousai General Hospital, Hiroshima,

²⁾Department of Pediatrics, Tsuchiya Hospital, Hiroshima,

³⁾Department of Pediatric Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

We report a case of LEOPARD syndrome (LS), diagnosed by genetic analysis, in which the patient exhibited symptoms of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) during the neonatal period and deafness at age two.

Heart murmur was observed on day 1, and the patient was admitted to the NICU under a diagnosis of HCM as indicated by echocardiogram. Beta-blockers were administered initially, however, at the age of six months, regression of cardiac hypertrophy was observed and the patient was taken off beta-blockers at age one.

At age two, Noonan syndrome was suspected, and, based on the results of genetic analysis of PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11, which is responsible for Noonan syndrome) performed at age two, the patient was diagnosed with Noonan syndrome, as indicated by a point mutation. However, deafness at age two and the appearance of multiple lentiginos at age four led to a final diagnosis of LS with a PTPN11 mutation.

Genetic analysis was useful in this case both for early diagnosis of LS exhibiting neonatal HCM and for greater acceptance of the disease by her parents.

要 旨

新生児期に心筋肥大, 2歳時に難聴および低身長が認められ, 遺伝子解析結果とその後の表現型診断から, LEOPARD症候群 (LS) と診断された1例を報告する. 症例は日齢1に心雑音を指摘され, 肥大型心筋症と診断された. β -blocker内服を開始したが, 6カ月時より徐々に心筋肥大が軽快し, 1歳時に投薬を中止した. 2歳時にNoonan症候群 (NS) を疑い, 疾患遺伝子 (PTPN11: protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11) の解析を施行し変異部位を認めた. 2歳時より難聴, 4歳時より多発性黒子を認め, 臨床表現型からLSと最終診断した.

はじめに

LEOPARD症候群 (LS) は多発性黒子, 刺激伝導障害, 眼間隔離, 肺動脈狭窄, 肥大型心筋症, 性器形成異常, 成長発達障害, 難聴を示す症候群であり¹⁾, Noonan症候群 (NS) との臨床型類似性が指摘されてきた疾患²⁾でもある. 近年, 分子遺伝学の発達によりprotein-tyrosine

phosphatase, non-receptor-type 11 (PTPN11) がNSの疾患遺伝子として報告され³⁾, その後, LSも同様にPTPN11変異を認めることも判明し, LSとNSが同一病態からなる疾患である可能性が考えられている⁴⁾. 今回, 新生児期肥大型心筋症の原因検索のためにPTPN11遺伝子解析を施行し, 診断に至った症例を経験した. 新生児期から原因不明の心筋肥大を呈する症例では, 診断の一助

平成15年7月17日受付

平成16年5月17日受理

別刷請求先: 〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15

マツダ株式会社マツダ病院小児科 藤井 祥子 (旧姓阿部)

として遺伝子解析が有用であると考えた。本症例は遺伝子解析よりLSの診断がついた本邦初の症例であった。また、本症例は心筋肥大が軽快する特異な経過をとったため、PTPN11の変異と表現型についての考察も加えて報告する。

症 例

1) 症例

4歳女児。同胞なし。

2) 既往歴

家族歴に突然死を含めた心疾患なし。周産期歴で母親の糖尿病合併、妊娠中毒症などは認めなかった。

3) 現病歴

在胎37週0日3,450gで出生、日齢1で収縮期雑音を指摘され小児科紹介となった。心臓超音波検査にて拡張末期心室中隔壁厚7.5mm、左室拡張末期後壁厚9.0mmと左室肥大を認めた。肺動脈血流速度は2.8m/s、肺動脈径は8.1mm、肺動脈狭窄や肺動脈弁低形成は認めなかった。その他の心奇形の合併は認めず全身状態は良好であり、 β -blocker内服開始し外来で経過観察した。心筋肥大の原因検索のため、生後3カ月時に骨髄検査、眼科検査、頭部CT、先天性代謝異常症の検査を行うも異常は認めなかった。この時点ではNSに特異的な顔貌は明らかでなく、低身長も認めなかった。

4) 生後6カ月時の現症・検査所見

顔貌異常は明らかでなく、口蓋裂、四肢変形などの外表奇形も認めなかった。下部肋間でLevine II度の収縮期雑音あり、軽度IIpの亢進を認めた。肝脾腫は認めなかった。

心臓超音波検査 (Fig. 1) では拡張末期心室中隔壁厚4.6mm、左室拡張末期後壁厚5.8mmと心筋肥大にやや改善がみられた。左室拡張末期径18.7mm、左室収縮末期径4.2mmであり計算上の左室駆出率は98%と亢進していた。左室流出路狭窄は認めなかった。肺動脈血流速度は2.0m/sで肺動脈狭窄は認めなかった。

心電図 (Fig. 2) は正常洞調律、SV1: 2.0mV、RV5: 2.8mVと左室肥大の所見を認めた。

5) 経過

生後6カ月から心室中隔壁厚、左室後壁厚ともに徐々に改善傾向を示した。肺動脈血流速度は生後7カ月で1.0m/sに改善し、心筋肥大の軽快に伴い1歳時に β -blockerを中止した。

2歳時、声かけに応じず発語を認めないことからABR (聴性脳幹反応検査) が施行され、重度難聴であることが判明した。NSの鑑別のため両親および患児の遺伝子解析を提出し、患児にPTPN11の変異を認めた。

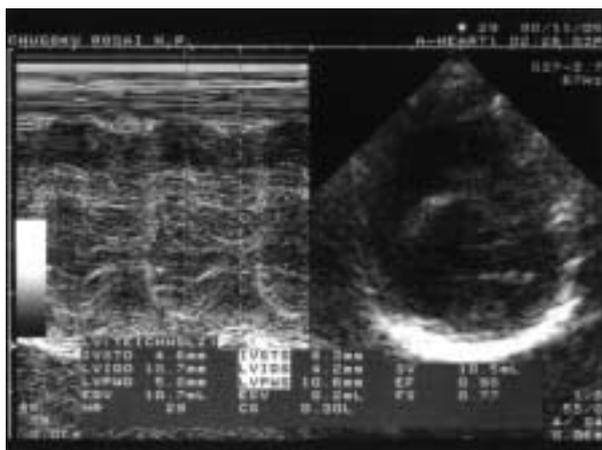


Fig.1 Echocardiogram performed at 6 months of age. Both intraventricular septum and left ventricular posterior wall showed asymmetrical hypertrophy.

4歳時現在、身長94.7cm (-2.0SD) 体重13.4kg (-1.0SD)。眼間隔離、耳介変形等のNSに特異な顔貌が明確になり、体幹に数cm大の黒子が多数出現した。心臓超音波検査では拡張末期心室中隔壁厚3.7mm、左室拡張末期後壁厚4.3mmとさらに心筋肥大は改善した。grade Iの僧帽弁逆流を認めたほかは異常認めず、左室駆出率は60%であった。心電図は正常洞調律、V3R波4.4mV、V3S波が2.8mVと左室肥大所見は残存していた。

6) 遺伝子解析結果 (Fig. 3)

PTPN11のexon7、836番A Gのヘテロ接合性の点変異を認めた[279番目アミノ酸がチロシンからシステインに置換される変異(以下Y279C変異)]。この変異はNSの遺伝子変異としてすでに報告されて³⁾あり、さらにLSの疾患遺伝子としてDigilioらにより報告された変異⁴⁾とも一致していた。両親ともにPTPN11の変異は認めず孤発例と考えられた。検査結果より本症例はLSが考えられること、低身長、発育遅延、刺激伝導障害、難聴、性腺障害などの予測し得る症候について説明した。また、両親には遺伝子変異を認めないため、次子がLSである可能性は通常の発症率と同様であることを説明した。患児の障害の原因が明確になったことで、児の疾患に対する両親の理解が深まり、今後の養育方針への前向きな姿勢が得られた。

考 察

LSは、多発性黒子、刺激伝導障害、眼間隔離、肺動脈狭窄、肥大型心筋症、性器形成異常、成長発達障害、難聴を示す症候群である。従来より臨床表現型に類似点または共通点を認めることから、neurofibromatosis type 1やNSとのオーバーラップが指摘されている¹⁾。進

行性の肥大型心筋症をしばしば合併し、NSと同様に新生児期の肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM) の原因の一つである。本症例は新生児期のHCMであったが、生後数年間は顔貌異常が明らかでなかったため、当初家族性HCMの孤発例の可能性を考えたが、家族歴からは否定的であった。しかし、家族歴調査が不十分であったり、家族内の発現が軽度で気づかれていない場合、見かけ上の孤発例となる場合があるため、家族歴のみで両者の鑑別をつけるのは困難と考えられた。

1994年Jamiesonらにより、NS家系の調査で12q24.1の5cM領域に疾患遺伝子がマッピングされ⁵⁾、2001年Tartagliaら⁶⁾、大家系NS症例を同領域で遺伝子解析し、50%にPTPN11のミスセンス変異を認めたことを報告し、NSの疾患遺伝子の一つがPTPN11であることを同定した³⁾。PTPN11はSHP 2をコードする遺伝子で、それぞれN末端とC末端を有するSH (Src-homology 2) ドメインとPTPドメインで構成され、SHP 2は細胞分化、弁形成、細胞内シグナル伝達などを仲介する役割を果たしていると考えられている⁶⁾。NSにみられる障害は、PTPN11変異によりそれらの調節機構が破綻を来す、いわゆる“gain of function”の状態が原因であると推測されている³⁾。その後Kosakiらにより、本邦でもNS症例でPTPN11変異を認めたことが報告された⁷⁾。Tartagliaらの報告時、本症例は2歳で、すでに成長遅延と難聴が判明していたため、NSの可能性を考え遺伝子解析を施行した。結果、PTP領域でヘテロ接合性の点変異が認められ、NSの可能性が高いと考えた。臨床表現型からNSの診断がつく平均年齢は通常5~9歳であり、遺伝子解析により比較的早期に診断が行えた症例と思われた。しかし成長に従い、多発黒子、耳介低位、眼間隔離の表現型が明らかとなり、LSの臨床型(多発性黒子、刺激伝導障害、眼間隔離、肺動脈狭窄、肥大型心筋症、性器形成異常、成長発達障害、難聴)を呈した。同時期に、LS患者で本症例の遺伝子変異(Y279C変異)を認めた報告がなされ⁴⁾、遺伝子変異部位と臨床表現型より最終的にLSの診断に至った。NSからLSの臨床型に移行した事実から、本症例はNSの一表現型がLSであるとの仮説を支持する症例と考えられた。東京女子医科大学の報告(Fig. 4)では、本症例の変異(Y279C変異)はLS 5例、NS 1例で報告されており、Leguisら⁸⁾も、Y279C変異が多発性黒子等の皮膚表現型に関連しているとの仮説を立てて

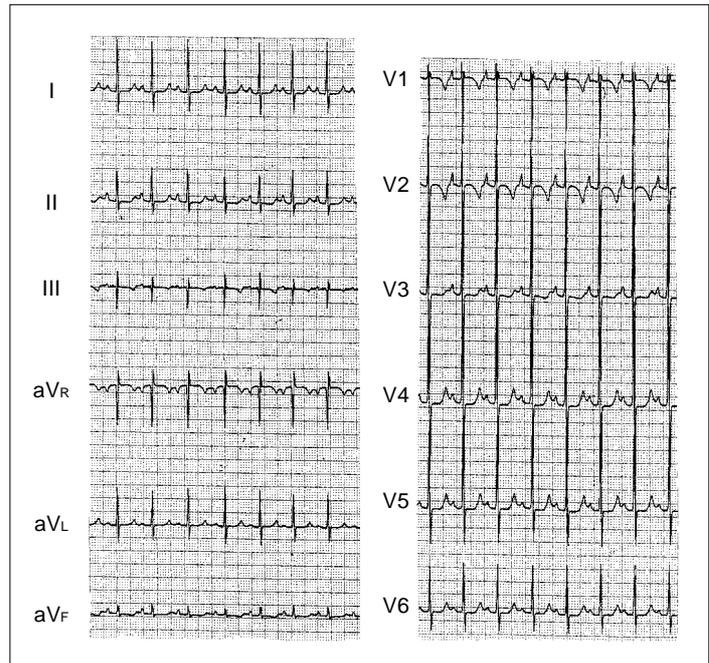


Fig. 2 ECG recorded at 6 months of age showing inverted T in II, III, and aVF, and high voltage of R in V5 and V6.

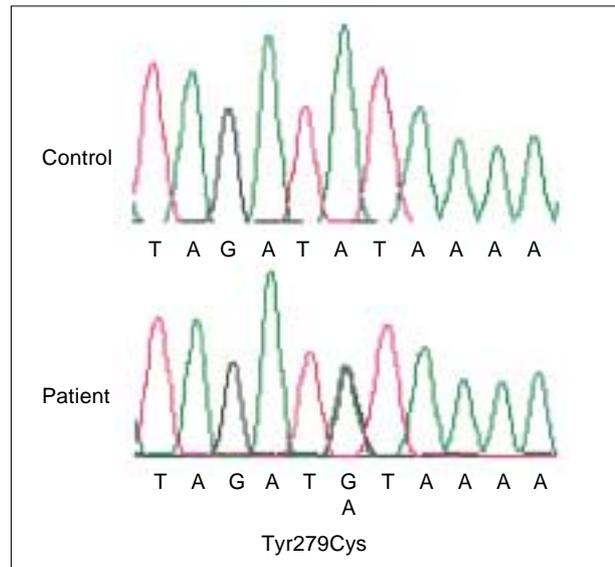


Fig. 3 Sequencing results showing the wild-type sequence of exon 7 in a control group and the heterozygous change of an adenine at cDNA position 836 into a guanine in the patient's DNA.

いる。本症例で黒子出現が遅れたのは、なんらかの理由で遺伝子変異部位の発現が抑制された機序が考えられる。一方、TartagliaらはPTPN11変異と皮膚表現型に関連を見いだせなかったと報告している⁹⁾。Y279C変異と皮膚表現型に関してはさらなる検討が必要と思われる。

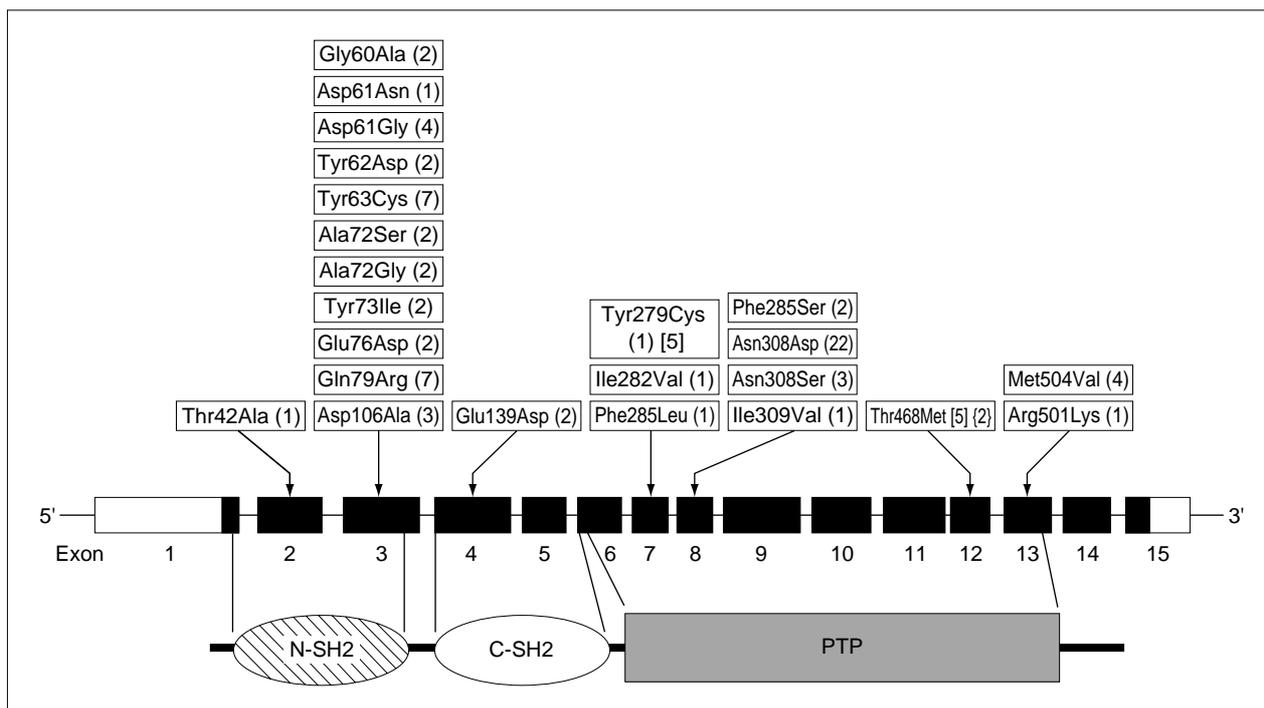


Fig. 4 Scheme of SHP 2 and reported mutation points of PTPN11 gene.

Represents mutations of LEOPARD syndrome, () : number of families of Noonan syndrome, [] : number of families of LEOPARD syndrome, { } : number of Noonan syndrome with cafe-au-lait spots, N-SH2: N-terminal of Src-homology 2, C-SH2: C-terminal of Src-homology 2, PTP: protein-tyrosine phosphatase

本症例では肥大型心筋症は成長に応じ軽快をした。従来の報告とは異なり、比較的特異な経過であると思われる。本症例で心筋肥大が軽快した機序として、胎児期に仮死、不整脈など心筋肥大の原因となる潜在的な理由があり、出生後解除されたために、徐々に軽快していった、潜在的な心筋細胞の破綻による拡張型心筋症への移行過程であるなどの可能性、が考えられる。については、本症例では生検による心筋所見を得ていないため、十分な病理学的検討はなされていないが、二次的な心筋肥大の可能性は否定できないと考えた。文献的にも、乳児期に診断され成長に従い軽快するHCMは、二次的な要因によるものがほとんどであり、他の合併障害に先立って診断される場合も多く、早急な原因疾患の検索が望ましい^{10, 11)}と述べられている。本症例は、3カ月時に糖原病、代謝異常等、二次的に心筋肥大を来す疾患の精査を行ったが、有意な異常所見を認めず、これらの関連は薄いと考えられた。については、本症例は心不全の徴候なく良好な臨床経過であるが、拡張型心筋症を合併したNSの報告¹²⁾も認めるため、注意は必要と考えている。その他、横紋筋腫の自然消滅が病態として推測されている報告¹³⁾もあるが、この場合心筋内に多数の腫瘍性高エコー領域

を呈するので、本症例の所見とは異なる。現在のところ心筋肥大が軽快した機序は不明である。心筋肥大の残存中は突然死の可能性も否定できないので、今後も不整脈、心不全の発症に注意し、慎重な経過観察を続ける必要があると考えている。本症例にも認めるY279C変異とHCM発症の因果関係は不明で、PTPN11変異部位とHCMの発症病態に関する今後の報告が待たれる。

本症例は診断方法の一助として遺伝子解析を利用し、診断が従来より早期についた。また、遺伝子解析は肥大型心筋症、難聴、低身長など患児の複数の症候に対する両親の理解と受容に役立った。症候群に合併する肥大型心筋症は、表現型が明確になるまで診断がつかないことが多い¹¹⁾が、肥大型心筋症を高率に合併するNS、LSの疾患遺伝子が解明され、今後は遺伝子解析を診断方法の一つとして利用できると思われた。しかし、遺伝子解析による診断は遺伝的、社会的な問題も包括するためデリケートな問題であり、施行には児および両親への十分な説明が必要と考えられた。

なお本論文の要旨は2003年7月16日第39回日本小児循環器学会総会にて発表した。

【参考文献】

- 1 Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M: Multiple lentiginos syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 117: 652–662
- 2 Blieden LC, Schneeweiss A, Shem-Tov A, et al: Unifying link between Noonan's and Leopard syndromes? *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 168–169
- 3 Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al: Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465–468
- 4 Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al: Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 389–394
- 5 Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, et al: Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994; 8: 357–360
- 6 Feng GS: Shp-2 tyrosine phosphatase: Signaling one cell or many. *Exp Cell Res* 1999; 253: 47–54
- 7 Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, et al: PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3529–3533
- 8 Leguis E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, et al: PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 571–574
- 9 Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1555–1563
- 10 Alday LE, Moreyra E: Secondary hypertrophic cardiomyopathy in infancy and childhood. *Am Heart J* 1984; 108: 996–1000
- 11 Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, et al: A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997; 77: 229–233
- 12 Kurose A, Oyama K, Murakami Y, et al: Dilated cardiomyopathy in Noonan's syndrome: A first autopsy case. *Hum Pathol* 2000; 31: 764–767
- 13 Tillous-Borde I, Challier P, Fontaine JL: Regressive hypertrophic myocardialopathy in an infant with Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 197–200