

С.Я. Волгина¹, Е.С. Курбанова¹, А.Ш. Абубакаров², А.М. Ниматулаев³, Е.А. Николаева², Р.Г. Гамирова⁴¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена: генетическая и фенотипическая вариабельность, дифференциальная диагностика

Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 56-74-52, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Статья поступила: 10.11.2024, принята к печати: 16.06.2025

В обзоре обобщены сведения о Нунан-подобном синдроме с выпадением волос в фазе анагена (НПСВВФА) из группы RAS-патий. Рассмотрены генетические аспекты синдрома, патогенез, клинические проявления и сопутствующие состояния. Обсуждается дифференциальная диагностика между двумя генетически гетерогенными типами НПСВВФА, вызванными изменениями в генах SHOC2 (НПСВВФА1) и PPP1CB (НПСВВФА2). Представлено описание пациента с подтвержденным НПСВВФА1. Обзор предназначен для повышения осведомленности врачей, в том числе в вопросах генотип-фенотипических корреляций при НПСВВФА. Последнее необходимо для генетического консультирования, диагностики и разработки новых методов лечения и реабилитации.

Ключевые слова: Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена, RAS-патии, дети, патогенез, клинические проявления, клинический случай

Для цитирования: Волгина С.Я., Курбанова Е.С., Абубакаров А.Ш., Ниматулаев А.М., Николаева Е.А., Гамирова Р.Г. Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена: генетическая и фенотипическая вариабельность, дифференциальная диагностика. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):130–139.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2911>

ВВЕДЕНИЕ

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена (НПСВВФА; OMIM #607721, OMIM #617506) — редкая RAS-патия (RAS — семейство малых гуанозинтрифосфатаз (G-белки) — внутриклеточных сигнальных

молекул), группа генетических заболеваний, вызываемых патогенными изменениями генов сигнального пути RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к гиперактивации передачи внутриклеточных сигналов [1].

Svetlana Ya. Volgina¹, Yosuman S. Kurbanova¹, Aydamir Sh. Abubakarov², Arip M. Nimatulaev³, Ekaterina A. Nikolaeva², Rimma G. Gamirova⁴¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair: Genetic and Phenotypic Variability, Differential Diagnosis

The review summarizes the data on Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NSLH) from the group of RASopathies. The genetic aspects of the syndrome, its pathogenesis, clinical signs, and comorbidant conditions are considered. Particular attention is paid to the differential diagnosis between two genetically heterogeneous types of NSLH associated with mutations in the SHOC2 gene (NSLH1) and in the PPP1CB gene (NSLH2). Clinical case description of the patient with confirmed NSLH1 is presented. This review is intended to increase physicians' awareness specifically on NSLH genotype-phenotype correlations. This is crucial for genetic counseling, diagnosis, and development of new management and rehabilitation methods.

Key words: Noonan-like syndrome with loose anagen hair, RASopathies, children, pathogenesis, clinical signs, clinical case

For citation: Volgina Svetlana Ya., Kurbanova Yosuman S., Abubakarov Aydamir Sh., Nimatulaev Arip M., Nikolaeva Ekaterina A., Gamirova Rimma G. Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair: Genetic and Phenotypic Variability, Differential Diagnosis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):130–139. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2911>

В совокупности распространенность всех RAS-патий составляет 1 на 1–2,5 тыс. детей [2]. У пациентов с RAS-патией формируется узнаваемый паттерн системного поражения: отличительные черты лица, кардиопатии, аномалии роста и скелета, нейрокогнитивные нарушения различной степени выраженности, включая задержку развития нервной системы, интеллектуальные нарушения, дефицит внимания и гиперактивность [3]. Частью спектра RAS-патий, помимо НПСВВФА, являются синдром Нунан (OMIM #163950), синдром Костелло (OMIM #218040), кожно-лицевой синдром (OMIM #115150), синдром Нунан с множественными лентиго (OMIM #151100), нейрофиброматоз, тип I (OMIM #162200) [4].

Первое описание НПСВВФА было представлено A. Tosti и соавт. (1991), которые обнаружили у девочки в возрасте 4,5 лет с фенотипическими признаками синдрома Нунан короткие, светлые волосы, которые легко выдергивались [5]. По данным трихограммы у ребенка были выявлены нарушения роста волос в фазе анагена. В 1997 г. аналогичные проявления синдрома Нунан были описаны у 5-летнего мальчика [6]. L. Mazzanti и соавт. (2003) повторно обследовали этих детей и, кроме того, опубликовали историю еще одного пациента с подобным фенотипом, который характеризовался лицевыми аномалиями, свойственными синдрому Нунан, а также низкорослостью с дефицитом гормона роста, умственной отсталостью, макроцефалией, врожденным пороком сердца, гнусавым голосом, эктодермальными аномалиями, включающими редкие, медленно растущие, тонкие волосы, которые легко выдергивались, рецидивирующую экзему, ихтиоз, гиперпигментацию кожи [7]. Сочетание симптомов было выделено в новый синдром, отличный от синдрома Нунан, который был назван Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена (в англоязычной литературе используют альтернативные названия по фамилии авторов, его описавших: синдром Тости, синдром Маццанти) [5, 7]. Синдром наследуется по ауто-сомно-доминантному типу [8], возможно возникновение случаев *de novo* [9–11].

ПАТОГЕНЕЗ

Сигнальный путь RAS/MAPK (также известный как RAS-RAF-MEK-ERK, где RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — семейство серин/треонин-протеинкиназ, MEK (MAPK/ERK kinase) — киназа, активирующая ERK (extracellular signal-regulated kinase) — внеклеточно регулируемую внутриклеточную серин/треониновую протеинкиназу) является важнейшим каскадом передачи сигналов от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра. Этот путь задействован в большом количестве нормальных (пролиферация, апоптоз, дифференцировка, метаболизм, иммунный ответ, эмбриональное развитие, морфогенез тканей и формирование организма) и патологических клеточных процессов (инвазия, метастазирование и ангиогенез опухоли) [12–14]. Активаторами сигнального пути, так называемыми бинарными переключателями, являются RAS-белки KRAS (Kirsten rat sarcoma), NRAS (neuroblastoma rat sarcoma) и HRAS (Harvey rat sarcoma), расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны. В нормальных клетках большинство RAS-белков находятся в неактивном состоянии. В ответ на внеклеточный сигнал через факторы роста, связывающиеся с рецепторами тирозинкиназ, рецепторами, сопряженными с RAS (G-белком), рецепторами цитокинов и внеклеточного матрикса, либо

в результате активации изменений в генах, кодирующих компоненты сигнального пути RAS/MAP (известно около 20 [15]), происходит выработка постоянно активированных RAS-белков, вызывающих непреднамеренную гиперактивную передачу сигналов внутри клетки, даже после прекращения поступления этих сигналов [16]. При этом гены *NF1* и *SPRED1* действуют как негативные эффекторы, которые подавляют или ограничивают активность сигнального пути. Активация RAS рекрутирует RAF, которая является первой MAP-киназой этого пути. Затем RAF фосфорилирует и активирует MEK1/2, а та, в свою очередь, активирует ERK1/2 (посредством двойного фосфорилирования по тирозину и треонину). Последние являются конечными эффекторами сигнального пути, контролирующими активность как внутриядерных, так и цитозольных белков. Затем ERK1/2 активирует субстраты Fos и Jun, что в конечном итоге приводит к транскрипционной активации генов, участвующих в пролиферации и выживании клеток (см. рисунок) [2]. Активация пути ERK1/2 запускает также и взаимодействие каркасных белков SHOC2 с убиквитин-специфической протеазой USP7, нарушение связывания которых приводит к аномальной активации сигнального пути [17].

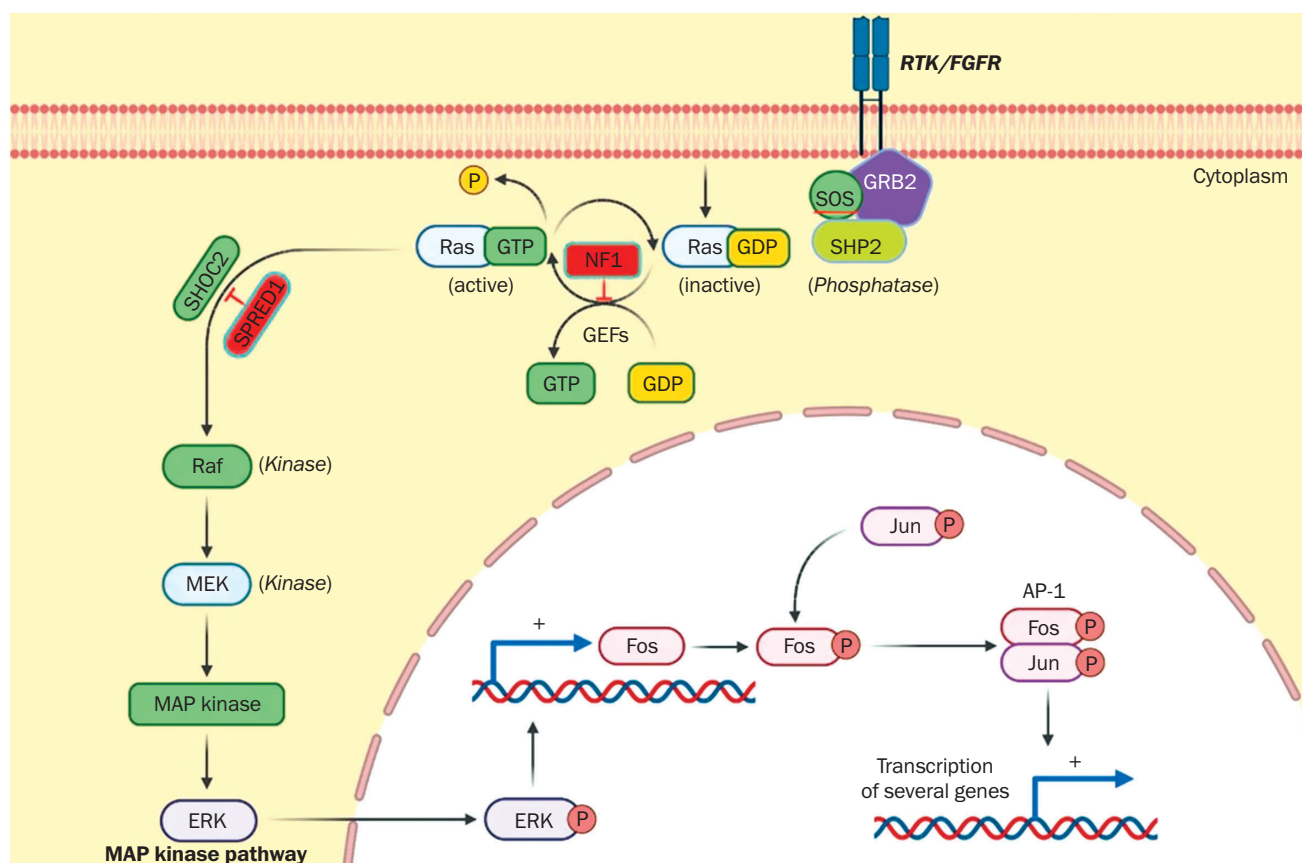
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Различают два генетически гетерогенных типа НПСВВФА. Тип НПСВВФА1 вызван изменениями гена *SHOC2* (OMIM #602775), расположенного в локусе 10q25.2 и кодирующего одноименный каркасный белок, включающий N-концевую область, богатую лизином, и последующие 19 богатых лейцином повторов [18]. Белок SHOC2 функционирует между белками RAS и своим эффектором — протоонкогенной серин/треониновой протеинкиназой RAF1 [19, 20]. Он осуществляет перенос RAF1 к плазматической мембране и затем инициирует его каталитическую активность [21]. Shoc2-опосредованные сигналы регулируют генные программы на нескольких уровнях, включая экспрессию генов, кодирующих белки и регуляторы внеклеточного матрикса [22]. При изменении структуры белка вследствие возникновения aberrантного варианта гена *SHOC2* происходит нарушение его способности взаимодействовать с PP1C (протеинфосфатаза 1C), что приводит к недостаточности активности киназы RAF1, изменению работы ERK1 и ERK2. В результате нарушаются рост и дифференцировка клеток, развиваются характерные для данного синдрома клинические проявления [23].

V. Cordeddu и соавт. (2009) впервые обнаружили, что в основе НПСВВФА1 лежит миссенс-вариант *c.4A>G* гена *SHOC2*, приводящий к аминокислотной замене *p.Ser2Gly*, который создает новый сайт узнавания для N-концевого миристилирования, вызывая aberrантное нацеливание белка SHOC2 на плазматическую мембрану и нарушение его транслокации в ядро [18].

V. Hannig и соавт. (2014) идентифицировали новый функциональный вариант гена *SHOC2* (*c.519G>A; p.M173I*) у 2 пациентов: у 5-летней девочки с черепно-лицевыми особенностями, напоминающими синдром Нунан, редкими, медленно растущими волосами в фазе анагена, легкими когнитивными нарушениями, но с нормальным ростом, отсутствием аномалии развития сердца и гиперпигментации кожи и у ее отца, имеющего высокий рост, редкие волосы, легкий интеллектуальный дефицит и клинические особенности, которые явно не указывали на наличие RAS-патии [8].

Рисунок. Схема сигнального пути RAS-MAPK (заимствовано из [2])
Figure. RAS-MAPK-signal transmission pathway (adopted from [2])



Примечание. RTK (receptor tyrosine kinase) — рецептор тирозинкиназы; FGFR (fibroblast growth factor receptor) — рецептор фактора роста фибробластов; GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) — белок, связывающий рецепторы факторов роста; SOS (son of sevenless) — гуанин-нуклеотид-обменный фактор (GEF), активирующий малые GTP-азы семейства RAS; SHP2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2, фосфатаза 2 с доменами гомологии Src 2-го типа) — внутриклеточная тирозинфосфатаза, участвующая в передаче сигналов от рецепторов факторов роста через путь RAS/MAPK; NF1 (neurofibromin 1) — нейрофибромин 1; GEF (guanine nucleotide exchange factor) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов; GTP/GDP — гуанозинтрифосфат/гуанозиндифосфат; RAS (rat sarcoma) — семейство малых гуанозинтрифосфатаз (G-белки); RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — семейство серин/треонин-протеинкиназ, участвующих в сигнальном каскаде RAS/MAPK; MEK (MAPK/ERK kinase) — серин/треониновая и тирозиновая киназа (киназа двойной специфичности), фосфорилирующая ERK в сигнальном каскаде RAS/MAPK; ERK (extracellular signal-regulated kinase) — внеклеточно регулируемая киназа; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая протеинкиназа; SHOC2 (leucine-rich repeat scaffold protein SHOC2) — белок с лейцин-богатыми повторами, модулирующий активацию RAF-киназы; SPRED1 (sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1) — белок, содержащий домен EVH1, являющийся отрицательным регулятором сигнального пути RAS/MAPK, участвующий в подавлении клеточной пролиферации и дифференцировки; Fos/Jun — транскрипционные факторы, активируемые ERK; AP-1 (activator protein 1) — активаторный белковый комплекс 1, регулирующий транскрипцию генов. Источник: Hilal N. и соавт., 2023. Изображение используется на условиях лицензии CC BY 4.0.

Note. RTK — receptor tyrosine kinase; FGFR — fibroblast growth factor receptor; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; SOS (son of sevenless) — guanine nucleotide exchange factor (GEF) activating small GTPases of the RAS family; SHP2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2) — intracellular tyrosine phosphatase involved in signaling from growth factor receptors via the RAS/MAPK pathway; NF1 — neurofibromin 1; GEF — guanine nucleotide exchange factor; GTP/GDP — guanosine triphosphate/guanosine diphosphate; RAS (rat sarcoma) — small guanosine triphosphatase family (G-proteins); RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) — family of serine/threonine-protein kinases involved in the RAS/MAPK signaling cascade; MEK (MAPK/ERK kinase) — serine/threonine and tyrosine kinase (dual specificity kinase) phosphorylating ERK in the RAS/MAPK signaling cascade; ERK — extracellular signal-regulated kinase; MAPK — mitogen-activated protein kinase; SHOC2 (leucine-rich repeat scaffold protein SHOC2) — leucine-rich repeat protein modulating RAF kinase activation; SPRED1 (sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1) — EVH1 domain-containing protein, negative regulator of the RAS/MAPK signaling pathway involved in the suppression of cell proliferation and differentiation; Fos/Jun — ERK-activated transcription factors; AP-1 — activator protein 1 regulating gene transcription.

Source: Hilal N. et al., 2023. Image is used under CC BY 4.0 license.

М. Motta и соавт. (2019) описали вариант гена *SHOC2* *c.807_808delinsTT* (*p.Gln269_His270delinsHisTyr*), ассоциированный с гипертрофической кардиомиопатией пренатального происхождения [24]. В последующей работе М. Motta и соавт. (2022) дополнили описание молекулярного разнообразия этого синдрома, а также представили функциональную характеристику новых патогенных вариантов гена *SHOC2*, вызывающих НПСВВФА1 [25].

Причиной НПСВВФА2 является патогенный вариант гена *PPP1CB* (OMIM #600590), расположенного в локусе *2p23.2* и кодирующего белок PPP1CB (каталитическую субъединицу серин/треонин-протеинфосфатазы 1 (PP1) бета) [11, 26]. Последний является одной из 4 основных серин/треонинспецифических протеинфосфатаз, участвующих в дефосфорилировании множества белков [27]. Эти ферменты работают в оппозиции к про-

теинкиназам, контролируя уровень фосфорилирования. PP1 имеет три каталитические субъединицы, обозначаемые альфа, бета и гамма [28].

F.F. Hamdan и соавт. (2014) сообщили о пациенте с возникшим *de novo* вариантом гена *PPP1CB* (с.909dupA, p.Tyr450Ilefs*92), который привел к сдвигу рамки считывания и стоп-кодону. У одного из 41 обследованного пациента выявлены тяжелая форма умственной отсталости, невысокий рост, относительная макроцефалия, крупный рот, гипоплазия скуловых костей [29].

K.W. Gröpp и соавт. (2016) описали 4 пациентов, у которых были обнаружены новые варианты (миссенс-мутации *de novo*) гена *PPP1CB*, приводящие к изменениям в каталитической субъединице бета PP1. Из них у 3 определен вариант гена с.146G>C (p.Pro49Arg), у четвертого — с.166G>C (p.Ala56Pro). Все пациенты имели характерные клинические признаки — макроцефалию, низко посаженные и повернутые назад уши, задержку развития и тонкие, медленно растущие и легко выдергиваемые волосы [11].

L. Ma и соавт. (2016) представили описание 4-летней девочки с НПСВВФА2, у которой идентифицировали гетерозиготность по трансверсии *de novo* с.548A-C (с.548A-C, NM_206876) в экзоне 6 гена *PPP1CB*, что привело к замене p.Glu183Ala в высококонсервативном остатке альфа-спирали внутри каталитического ядра. Примечательными клиническими особенностями были гипермобильность суставов, тонкая кожа и дефект межпредсердной перегородки [30].

C.H. Lin и соавт. (2018) описали пациента с *de novo* гетерозиготным вариантом с.548A>C (p.Glu183Ala) в гене *PPP1CB*, у которого в возрасте 4 мес развились тяжелые фармакорезистентные эпилептические приступы [31].

V. Huckstadt и соавт. (2021) сообщили о нескольких членах семьи (мать 36 лет, мальчик 9 лет, две девочки 7 и 5 лет) и еще одном пациенте (мальчике) из другой семьи с НПСВВФА2, ассоциированным с разными вариантами гена *PPP1CB*. В семейном случае у всех обследованных обнаружен вероятно-патогенный вариант с.545T>A (p.Met182Lys), у мальчика из другой семьи — патогенный вариант с.146C>G (p.Pro49Arg) [32]. Последний вариант выявили D. Bertola и соавт. (2017) [33], R.M. Zambrano и соавт. (2017) [34], K. Maruoka и соавт. (2022) [35].

X. He и соавт. (2022) описали у ребенка с НПСВВФА2 новую миссенс-мутацию (*de novo*) с.371A>G в экзоне 3 гена *PPP1CB* [36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

НПСВВФА имеет сходные клинические признаки с синдромом Нунан и другими родственными RAS-патиями. Обзор клинических особенностей у SHOC2-индивидуумов с вариантом с.4A>G показал устойчивый фенотип с черепно-лицевыми аномалиями, подобными таковым при синдроме Нунан (макроцефалия, высокий и выпуклый лоб, гипертелоризм, пальпебральный птоз и скошенные книзу глазные щели, низко посаженные / повернутые назад уши, микрогнатия, глубокий филтрум) [5, 18]. Замедленный/низкий рост (ниже 3-го центиля) часто ассоциирует с дефицитом гормона роста [37]. Пубертатное развитие характеризуется либо замедленным, либо быстрым половым созреванием [38]. В некоторых случаях отмечено поражение центральной нервной системы, сопровождающееся когнитивными нарушениями, характерным гиперактивным поведением, улучшающимся с возрастом [7].

Патогномоничным признаком НПСВВФА являлась аномалия волос — легко выдергиваемые, редкие, тонкие, медленно растущие волосы на скальпе и в области бровей.

У большинства детей отмечаются гиперпигментированная кожа с экземой или ихтиозом, а также аномалии сердца с дисплазией митрального клапана и дефектами перегородки, частота которых значительно выше, чем в детской популяции [18]. У детей с НПСВВФА1 описаны и другие изменения сердечно-сосудистой системы (стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия) [4], а также скелетные аномалии (короткая/широкая шея с крыловидными складками, деформация грудной клетки), глазные аномалии (косоглазие, нарушение рефракции), дефекты коагуляции, гнусавый оттенок голоса [10].

D. Capalbo и соавт. (2012) представили 2 пациентов с НПСВВФА1 с инвариантным миссенс-изменением с.4A>G в гене *SHOC2*. И хотя у обоих пациентов отмечена выраженная низкорослость, функциональная оценка оси гормон роста / инсулиноподобный фактор роста выявила первичный дефицит гормона роста у одного пациента и периферическую нечувствительность к гормону роста — у другого [37].

K.W. Gröpp и соавт. (2013) описали 5 пациентов с патогенным вариантом с.4A>G (p.Ser2Gly) гена *SHOC2*. Обнаружены специфические аномалии головного мозга (относительная мегалэнцефалия и расширение субарахноидальных пространств), указывающие на доброкачественную наружную гидроцефалию и относительно небольшую заднюю черепную ямку, о чем свидетельствовало наличие вертикального тенториума. Сочетание большого мозга с маленькой задней ямкой, вероятно, привело к высокой частоте мозжечково-тонзиллярной эктопии. У одного пациента с толстым и диспластичным мозолистым телом была выявлена перивентрикулярная узловатая гетеротопия [38].

M. Zmolikova и соавт. (2014) описали ребенка с НПСВВФА1, родившегося с коарктацией аорты, которая не является типичной для этого типа синдрома [39].

G. Baldassarre и соавт. (2014) сообщили о 2 пациентах с молекулярно подтвержденным НПСВВФА1 с различающейся фенотипической экспрессией, в частности в отношении тяжести кардиального фенотипа и нейрокогнитивного профиля. Авторы подчеркнули, что спектр фенотипов, связанных с инвариантной миссенс-мутацией гена *SHOC2* с.4A>G (p.Ser2Gly), шире, чем считалось ранее [40].

H.B. Журкова и соавт. (2020) описали у детей с НПСВВФА1 и патогенным вариантом с.4A>G (p.Ser2Gly) ряд офтальмологических нарушений: гиперметропию, астигматизм, ангиопатию сетчатки, нистагм, альтернирующее сходящееся косоглазие [41].

C. Davico и соавт. (2022) показали, что у пациентов с Нунан-подобным фенотипом (включая НПСВВФА1) частота эпилепсии была выше, чем у больных с синдромом Нунан [42].

N. Bouayed Abdelmoula (2022) отметила, что изменения гена *SHOC2* влияют на нейрофизиологическую активность в областях мозга, ответственных за формирование внимания и исполнительных функций. У детей наблюдались высокий уровень дефицита внимания и гиперактивности, высокая частота расстройств аутистического спектра, регистрировались задержка психического развития и нарушение когнитивных функций различной степени выраженности [43].

Q. Wang и соавт. (2022) сообщили о результатах наблюдения девочки в возрасте 5 лет и 3 мес, у которой выявили *de novo* вариант с.1231A>G (*p.Thr411Ala*) гена *SHOC2*. У ребенка отмечены признаки, типичные для синдрома Нунан, и одновременно с этим нормальное развитие нервной системы [9]. Недавно в литературе сообщалось об этом же варианте гена у ребенка с типичными для синдрома Нунан чертами лица, значительной задержкой речи, умеренными интеллектуальными нарушениями, эпилепсией, двусторонней нейросенсорной тугоухостью и дисплазией почек. Проанализировав другие нуклеотидные аномалии в гене *SHOC2*, авторы отметили, что вариант с.4A>G с большей вероятностью приводил к задержке нервно-психического развития и низкорослости по сравнению с другими вариантами гена [25].

Патогенные варианты в гене *PPP1CB* у пациентов с НПСВВФА2 также имеют некоторые клинические особенности. Так, K.W. Gripp и соавт. (2016) сообщили о 4 неродственных пациентах с макроцефалией, выпуклым лбом, низко посаженными и повернутыми кзади ушами, задержкой развития, а также медленно растущими редкими и/или непослушными волосами. У 3 пациентов отмечены низкий рост и трудности с кормлением. У одного из двух мальчиков был крипторхизм, у второго — деформация грудной клетки. Кроме того, у одного пациента наблюдалось утолщение митрального клапана и еще у одного — стеноз клапана легочной артерии. У всех 4 пациентов идентифицировали аномалии развития головного мозга, которые включали в себя умеренную вентрикуломегалию; смещение миндалин мозжечка вниз (у 2), мальформацию Киари I (у 1), классическую мальформацию Денди – Уокера с гипоплазией зрительного нерва (у 1) [11].

D. Bertola и соавт. (2017) сообщили о 12-летнем мальчике, у которого в возрасте 3 мес развился краниосиностоз. Ребенок также перенес хирургическую операцию по поводу крипторхизма. Обследование в возрасте 4 лет выявило патогенный вариант с.146C>G (*p.Pro49Arg*) гена *PPP1CB* с характерными фенотипическими признаками НПСВВФА2, а также задержкой развития речи и сохранением нарушений мелкой моторики в школьном возрасте [33].

L. Ma и соавт. (2016) исследовали 8 неродственных лиц с патогенными вариантами гена *PPP1CB*, у которых были выявлены задержка развития, умственная отсталость, макроцефалия и различные дисморфические признаки. У 6 пациентов отмечены недостаточность роста или низкорослость, врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, расширение корня аорты и периферический легочный стеноз). У 3 пациентов обнаружены аномалии головного мозга — септооптическая дисплазия, повышенная интенсивность сигнала белого вещества в правой лобной области и расширение субарахноидального пространства. У 6 пациентов выявлены признаки дисплазии соединительной ткани (высокое небо, гипермобильность суставов и рыхлая консистенция кожи), у 3 пациентов — слабый рост волос, у 1 — неонатальные зубы, еще у 1 — ломкие ногти. У 3 пациентов зафиксировано отставание костного возраста [30].

R.M. Zambrano и соавт. описали 9-летнего мальчика, у которого *de novo* выявили гетерозиготность по варианту P49R в гене *PPP1CB*. Авторы подчеркнули, что фенотип у пациента с миссенс-мутациями гена *PPP1CB* был сходен с фенотипом НПСВВФА1 [34].

K. Maruoka и соавт. (2022) сообщили о двух генетически подтвержденных случаях НПСВВФА2 с одинаковым патогенным вариантом, возникшим *de novo* в гене *PPP1CB* (с.146C>G, *p.Pro49Arg*). У этих пациентов, так же как и при НПСВВФА1, отмечен низкий рост, однако дефицит гормона роста, часто обнаруживаемый при НПСВВФА1, отсутствовал [35].

По данным С.Н. Lin и соавт. (2018), в мире зарегистрировано 17 случаев НПСВВФА2 с патогенным вариантом гена *PPP1CB*. Основные клинические проявления включали в себя необычные черты лица, как при синдроме Нунан, невысокий рост, деформацию грудной клетки и врожденный порок сердца. Три четверти (76%) пациентов имели низкий рост и низкое расположение ушей, у 70% отмечен слабый рост волос, у 58% — выступающий лоб, у 47% — различные болезни сердца. Авторы описали 9-месячного мальчика с вариантом с.548A>C (*p.Glu183Ala*) гена *PPP1CB*. У ребенка была диагностирована дисплазия тазобедренного сустава, но не обнаружено низкорасположенных ушей (однако наблюдалась двусторонняя аномальная форма ушных раковин), низкого роста и деформации грудной клетки. У пациента развились эпилептические судороги, которые не удавалось купировать противосудорожными препаратами [31]. На необходимость исключения эпилепсии в таких случаях указывали и другие исследователи [33]. Ряд авторов описали трудности с кормлением детей раннего возраста с НПСВВФА [44].

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Помимо характерных для НПСВВФА клинических признаков, отмечено, что активация сигнального пути RAS/MAPK в иммунных клетках может привести к развитию аутоиммунных заболеваний [45], в том числе системной красной волчанки [46], аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гепатита [47].

T. Okazaki и соавт. (2019) описали 6-летнего мальчика с НПСВВФА и рецидивирующей узловатой эритемой [48]. L. Liu и соавт. (2023) — ребенка с НПСВВФА1 и сопутствующей тромботической тромбоцитопенической пурпурой и аутоиммунной гемолитической анемией [49]. J.H. Choi и соавт. (2015) [50] и F.S. Lo и соавт. (2015) [51] идентифицировали сочетание НПСВВФА с болезнью мойя-мойя, L. Garavelli и соавт. (2015) — с нейробластомой [52], A. Avery и соавт. (2022) — с кожной Т-клеточной лимфомой [53], K.W. Gripp и соавт. (2013) — с миелофиброзом у 2-летнего пациента [38]. Также описано сочетание НПСВВФА с мембранозной нефропатией, ассоциированной с аутоантителами к рецептору фосфолипазы A2 М-типа [54], волчьей пастью и гипопитуитаризмом [55, 56].

СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка, возраст 8 лет 8 мес, направлена на консультацию по поводу выраженного отставания в физическом развитии. Родители ребенка отмечали не только низкий рост и недостаточную прибавку массы тела, но и задержку психомоторного развития.

С рождения ребенок находился под наблюдением кардиолога по поводу врожденного порока сердца: множественные дефекты межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, дилатация правых отделов сердца, гипоплазия задней створки митрального клапана, нарушение кровообращения степень IIА. В возрасте 4 лет выполнена пластика межпредсердной перегородки.

Беременность матери была осложнена преэклампсией, роды — экстренное кесарево сечение на сроке 39 нед. Масса при рождении — 3550 г, длина тела — 54 см, окружность головы — 36 см. В неонатальном периоде — церебральная ишемия, степень I–II, внутричерепное кровоизлияние, мышечная гипотония, аспирационный синдром; проведена искусственная вентиляция легких. В дальнейшем отмечались задержка психомоторного развития (удержание головы с 7 мес, самостоятельная ходьба с 1 года 1 мес) и общее недоразвитие речи 3-го уровня.

При физикальном обследовании с использованием центильных таблиц [57] выявлено значительное отставание в физическом развитии: рост — 108 см (SDS –3,7), масса тела — 14 кг (SDS –4,4), индекс массы тела — 12 кг/м² (SDS –3,0). По специальным шкалам для оценки пациентов с синдромом Нунан [58] SDS роста и массы тела составлял –2,0.

Отмечены характерные черты лица и стигмы дизэмбриогенеза: макроцефалия, выступающие лобные бугры, гидроцефальный тип черепа, короткая и крыловидная шея, гипертелоризм, скошенные глазные щели, низкорасположенные ушные раковины, воронкообразная деформация грудной клетки. Выявлены признаки эктодермальных аномалий: редкие, тонкие, медленно растущие волосы русого цвета, смуглая кожа. Также имелись умеренно выраженная мышечная гипотония, нарушение осанки (перекос плечевого и тазового пояса). Половое развитие соответствовало возрасту по шкале Таннера: Ma1, Ax1, P1, Me1.

При лабораторном обследовании выявлен парциальный дефицит гормона роста. В нагрузочной пробе с клонидином максимальная концентрация соматотропного гормона составила 3,94 нг/мл, в пробе с инсулином — 7,53 нг/мл при глюкозе 5 ммоль/л (норма ≥ 10 нг/мл). Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 — 68,5 нг/мл (норма 57–277 нг/мл). Остальные показатели гормонального, биохимического и гематологического профиля — в пределах референсных значений.

По данным эхокардиографии — состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки. Незначительное увеличение правого и левого предсердий. Диастолическая функция левого желудочка незначительно нарушена по типу I. Пролапс митрального клапана с регургитацией, степень I. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга — умеренная вентрикуломегалия, расширение наружных субарахноидальных пространств и углубление корковых борозд полушарий большого мозга, неоднородность структуры гипофиза. По данным рентгенографии кистей — отставание костного возраста на 4 года, признаки остеопении.

С учетом фенотипических признаков и гормональных нарушений дифференцировали следующие заболевания: синдром Нунан, синдром Шерешевского – Тернера, гипохондроплазию, исключали наследственные болезни обмена, гипофосфатазию. По результатам секвенирования ДНК (панель Noonan) выявлен патогенный вариант с.4A>G в экзоне 2 гена *SHOC2*, приводящий к миссенс-замене (p.Ser2Gly) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена 1-го типа.

Сравнение клинических проявлений синдрома с опубликованными данными пациентов с НПСВВФА 1-го и 2-го типов представлено в таблице. На основании полученных сведений установлен следующий диагноз: «Нунан-подобный синдром с выпадением волос

в фазе анагена 1-го типа. Гипопитуитаризм. Парциальный дефицит гормона роста. Белково-энергетическая недостаточность I степени. Состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана с регургитацией I степени, НК0. Умеренная вентрикуломегалия».

Следует подчеркнуть, что сравнительный анализ клинических характеристик у нашей пациентки и представленных в литературе клинических примеров показал, что набор признаков в целом соответствовал фенотипу НПСВВФА1 (*SHOC2* с.4A>G), однако выявлен ряд особенностей. Так, в описанном случае у девочки отсутствовали типичные для данного синдрома кожные проявления (экзема, ихтиоз, фолликулярный кератоз), не отмечалось глазных аномалий (страбизма, нистагма и аномалий рефракции), а также эпилепсии, расстройства аутистического спектра, гиперактивного поведения, гипермобильности суставов, гипотиреоза и нейросенсорной тугоухости. Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает значительную фенотипическую вариабельность *SHOC2*-ассоциированного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в генах *SHOC2* и *PPP1CB* приводят к нарушениям в сигнальном пути RAS/MAPK и развитию НПСВВФА. Диагностика синдрома базируется на выявлении черепно-лицевых нарушений, низкорослости, умственной отсталости, нейрокогнитивных отклонений, эктодермальных аномалий (редкие, медленно растущие, тонкие волосы, которые легко выдергиваются), рецидивирующей экземы, ихтиоза, гиперпигментации кожи, аномалии развития сердца, сосудов, скелета. Дифференциальная диагностика типов НПСВВФА возможна после проведения молекулярно-генетического исследования. Частым признаком НПСВВФА1 является дефицит гормона роста. Описанный клинический случай может представлять интерес для педиатров, клинических генетиков и специалистов других областей медицины.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 10.10.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of his examination and treatment results in medical journal (electronic version included) (signed on 10.10.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

Таблица. Типичные клинические проявления Нунан-подобного синдрома с выпадением волос в фазе анагена 1-го (OMIM #607721) и 2-го типов (OMIM #617506)

Table. Typical clinical signs of Noonan-like syndrome with loose anagen hair type 1 (OMIM #607721) and type 2 (OMIM #617506)

Признаки	Собственное наблюдение	НПСВВФА1 [4, 5, 10, 25, 37–43]	НПСВВФА2 [11, 30, 31, 33–35]
Черепно-лицевые аномалии (подобные таковым при синдроме Нунан)			
Макроцефалия	+	+	+
Высокий и выпуклый лоб	+	+	+
Гипертелоризм глаз	+	+	+
Пальпебральный птоз	+	+	+
Скошенные книзу глазные щели	+	+	+
Эпикант	+	+	–
Длинные ресницы	+	+	–
Низко посаженные / повернутые назад уши	+	+	+
Микрогнатия	+	+	–
Глубокий филтрум	+	+	–
Гипоплазия скуловых костей	–	–	+
Глазные аномалии			
Страбизм	–	+	–
Нарушение рефракции	–	+	–
Астигматизм	–	+	–
Ангиопатия сетчатки	–	+	–
Нистагм	–	+	–
Замедленный/низкий рост (ниже 3-го центиля)			
Пренатальная задержка роста	–	Чаще постнатальная	+
Низкий рост с дефицитом гормона роста	+	+	–
Нормальный рост / низкий рост	–/+	+/+	–/+
Белково-энергетическая недостаточность	+(степень I)	+	–
Аномалия волос, кожи			
Редкие, тонкие, медленно растущие волосы, которые легко выдергивались на голове и бровях	+	+	+
Гиперпигментированная кожа	+	+	–
Экзема	–	+	–
Ихтиоз	–	+	–
Глубокие ладонные складки	+	+	–
Фолликулярный кератоз	–	+	–
Веснушки	–	–	+
Пятна цвета «кофе с молоком»	–	–	+
Тонкая рыхлая кожа	–	–	+
Прозрачная кожа	–	–	+
Поражение ЦНС			
Задержка нервно-психического развития (в раннем возрасте) / нормальное развитие	+/-	+/+	+/-
Легкая интеллектуальная недостаточность / умеренная, тяжелая	+/-	Может быть в норме, +/-	+/+
Когнитивные нарушения • в том числе задержка речи	+	+	Значительные ++
Гиперактивное поведение	–	+	+
Вентрикуломегалия	+	+	+
Эпилепсия	Нет	Может быть	–
Расстройства аутистического спектра	–	Может быть	–
Нарушение мелкой моторики	–	–	+

Таблица. Продолжение

Table. Continuation

Признаки	Собственное наблюдение	НПСВВФА1 [4, 5, 10, 25, 37–43]	НПСВВФА2 [11, 30, 31, 33–35]
Мышцы			
Гипотония	+	+	Более выраженная
Аномалии развития сердца и сосудов			
Аномалии развития сердца	+	–	+
Дисплазия (гипоплазия) стенки митрального/трикуспидального клапанов	+	+/+	+/+
Дефекты перегородки сердца, ДМПП/ДМЖП	+/-	+/+	+/+
Открытый артериальный проток	–	–	+
Открытое овальное окно	–	–	+
Стеноз клапана легочной артерии	+	+	+
Коарктация аорты	–	–	+
Расширение аорты	–	–	+
Гипоплазия левой дуги аорты	–	–	+
Утолщение створок митрального клапана	–	–	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	–	+	–
Недостаточность (пролапс) митрального/трехстворчатого клапанов	+	+/+	+/+
Агенезия венозного протока	–	+	–
Блокада правой ножки пучка Гиса	–	–	+
Скелетные аномалии			
Короткая и широкая шея с крыловидными складками	+	+	+
Деформация грудной клетки	+	+	+
Гипермобильность суставов	–	+	+
Мочеполовая система			
Крипторхизм	Женский пол	–	+
Дисплазия почек	–	+	–
Эндокринные нарушения			
Половое созревание: замедленное/быстрое	–	+/+	–
Гипогликемия	–	+	–
Отставание костного возраста от паспортного	+	+	+
Гипотиреоз	–	Может быть	–
Другие изменения			
Гнусавый оттенок голоса	–	+	–
Дефекты коагуляции	–	Могут быть	–
Нейросенсорная тугоухость	–	Может быть	–
Редкие аномалии			
Гипоплазия зрительного нерва	–	–	+
Порок развития Денди – Уокера	–	–	+
Порок развития головного мозга Арнольда – Киари	–	Может быть	+
Мозжечково-тонзиллярная эктопия	–	–	+
Септооптическая дисплазия	–	–	+
Выступающие субарахноидальные пространства	–	–	+
Краниосиностоз	–	–	Очень редко
Гетерозиготный вариант гена <i>SHOC2</i> в локусе <i>10q25</i>	+	+	
Гетерозиготный вариант гена <i>PPP1CB</i> в локусе <i>2p23</i>			+

Примечание. НПСВВФА — Нуна-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена; ЦНС — центральная нервная система; ДМПП/ДМЖП — дефект межпредсердной перегородки / дефект межжелудочковой перегородки.

Note. NSLN (НПСВВФА) — Noonan-like syndrome with loose anagen hair; CNS (ЦНС) — central nervous system; ASD/VSD (ДМПП/ДМЖП) — atrial septal defect / ventricular septal defect.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Я. Волгина — формулирование и развитие идеи, основной цели исследования. Подготовка, создание, критический обзор, редактирование, включая этапы до и после публикации.

Е.С. Курбанова — анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ш. Абубакаров — анализ данных, написание черновика рукописи.

А.М. Ниматулаев — анализ данных, написание черновика рукописи.

Е.А. Николаева — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Р.Г. Гамирова — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana Ya. Volgina — formulation and development of the study idea and objective. Preparation, creation, critical review, editing, including stages before and after publication.

Yosuman S. Kurbanova — data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Aydamiir Sh. Abubakarov — data analysis, manuscript draft writing.

Arip M. Nimatulaev — data analysis, manuscript draft writing.

Ekaterina A. Nikolaeva — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Rimma G. Gamirova — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

С.Я. Волгина

<https://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Е.С. Курбанова

<https://orcid.org/0009-0005-8926-0136>

А.Ш. Абубакаров

<https://orcid.org/0009-0008-5468-7166>

А.М. Ниматулаев

<https://orcid.org/0009-0000-1547-7889>

Е.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

Р.Г. Гамирова

<https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tidyman WE, Rauhen KA. The RASopathies: developmental syndromes of RAS/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
2. Hilal N, Chen Z, Chen MH, Choudhury S. RASopathies and cardiac manifestations. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1176828. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1176828>
3. Weiss E-M, Guhathakurta D, Petrušková A, et al. Developmental effect of RASopathy mutations on neuronal network activity on a chip. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1388409. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1388409>
4. Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(4):414–424. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32015>
5. Tosti A, Misciali C, Borrello P, et al. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica.* 1991;182(4):247–249. doi: <https://doi.org/10.1159/000247806>
6. Tosti A, Peluso AM, Misciali C, et al. Loose anagen hair. *Arch Dermatol.* 1997;133(9):1089–1093.
7. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003;118A(3):279–286. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10923>
8. Hannig V, Jeoung M, Jang ER, et al. A Novel SHOC2 Variant in Rasopathy. *Hum Mutat.* 2014;35(11):1290–1294. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22634>
9. Wang Q, Cheng S, Fu Y, Yuan H. Case report: A de novo RASopathy-causing SHOC2 variant in a Chinese girl with Noonan syndrome-like with loose anagen hair. *Front Genet.* 2022;13:1040124. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1040124>
10. Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet.* 2010;55(12):801–809. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
11. Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2237–2247. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
12. Zhang JJ, Zeng Y. Prenatal diagnosis of Rasopathies in Ras/MAPK signaling pathway. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2020;37(11):1291–1294. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20190717-00354>
13. Tamburrino F, Mazzanti L, Scarano E, et al. Lipid profile in Noonan syndrome and related disorders: trend by age, sex and genotype. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1209339. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1209339>
14. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997–2007. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
15. Grant AR, Cushman BJ, Cavé H, et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1485–1493. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23624>
16. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022;15(2):dmm049107. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.049107>
17. Wilson P, Abdelmoti L, Norcross R, et al. The role of USP7 in the Shoc2-ERK1/2 signaling axis and Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *J Cell Sci.* 2021;134(21):jcs258922. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.258922>
18. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009;41(9):1022–1026. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.425>
19. Jang H, Stevens P, Gao T, Galperin E. The leucine-rich repeat signaling scaffolds Shoc2 and Erbin: cellular mechanism and role in disease. *FEBS J.* 2021;288(3):721–739. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15450>
20. Pudewell S, Wittich C, Kazemineh Jasemi NS, et al. Accessory proteins of the RAS-MAPK pathway: moving from the side line to the front line. *Commun Biol.* 2021;4(1):696. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02149-3>
21. Young LC, Hartig N, Boned Del Río I, et al. SHOC2-MRAS-PP1 complex positively regulates RAF activity and contributes to Noonan syndrome pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(45):E10576–E10585. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720352115>
22. Norcross RG, Abdelmoti L, Rouchka EC, et al. Shoc2 controls ERK1/2-driven neural crest development by balancing components of the extracellular matrix. *Dev Biol.* 2022;492:156–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.10.010>
23. Bonsor DA, Simanshu DK. Structural insights into the role of SHOC2-MRAS-PP1C complex in RAF activation. *FEBS J.* 2023;290(20):4852–4863. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.16800>
24. Motta M, Giannotti A, Mastromoro G, et al. Clinical and functional characterization of a novel RASopathy-causing SHOC2 mutation associated with prenatal-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Hum*

- Mutat. 2019;40(8):1046–1056. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23767>
25. Motta M, Solman M, Bonnard AA, et al. Expanding the molecular spectrum of pathogenic SHOC2 variants underlying Mazzanti syndrome. *Hum Mol Genet.* 2022;31(16):2766–2778. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac071>
26. OMIM #617506. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2; NSLH2. In: OMIM — *Online Mendelian Inheritance in Man*: Official website. Available online: <https://omim.org/entry/617506>. Accessed on May 28, 2025.
27. Gene ID: 5500, PPP1CC protein phosphatase 1 catalytic subunit gamma. In: *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*: Official website. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5500>. Accessed on May 28, 2025.
28. Signal Transduction Pathways: Phosphatases. Cellular & Molecular Biology, Signal Transduction Processes. Last Updated: March 27, 2025. In: *The Medial Biochemistry Page*: Official website. Available online: <https://themedicalbiochemistrypage.org/signal-transduction-pathways-phosphatases>. Accessed on May 28, 2025.
29. Hamdan FF, Srouf M, Capo-Chichi JM, et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004772. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004772>
30. Ma L, Bayram Y, McLaughlin HM, et al. De novo missense variants in PPP1CB are associated with intellectual disability and congenital heart disease. *Hum Genet.* 2016;135(12):1399–1409. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1731-1>
31. Lin CH, Lin WD, Chou IC, et al. Epileptic spasms in PPP1CB-associated Noonan-like syndrome: a case report with clinical and therapeutic implications. *BMC Neurol.* 2018;18(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1157-6>
32. Huckstadt V, Chinton J, Gomez A, et al. Noonan syndrome with loose anagen hair with variants in the PPP1CB gene: First familial case reported. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1256–1260. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62089>
33. Bertola D, Yamamoto G, Buscarilli M, et al. The recurrent PPP1CB mutation p.Pro49Arg in an additional Noonan-like syndrome individual: broadening the clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):824–828. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38070>
34. Zambrano RM, Marble M, Chalew SA, et al. Further evidence that variants in PPP1CB cause a rasopathy similar to Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):565–567. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38056>
35. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, et al. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A.* 2022;188(7):2246–2250. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62733>
36. He X, Ma X, Wang J, et al. Case report: Identification and clinical phenotypic analysis of novel mutation of the PPP1CB gene in NSLH2 syndrome. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:987259. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.987259>
37. Capalbo D, Scala MG, Melis D, et al. Clinical Heterogeneity in two patients with Noonan-like Syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital J Pediatr.* 2012;38:48. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
38. Gripp KW, Zand DJ, Demmer L, et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2420–2430. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
39. Zmolikova M, Puchmajerova A, Hecht P, et al. Coarctation of the aorta in Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1218–1221. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36404>
40. Baldassarre G, Mussa A, Banaudi E, et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(12):3120–3125. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36697>
41. Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А. и др. Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая // *Неврологический журнал имени Л.О. Бадальяна*. — 2020. — Т. 1. — № 3. — С. 188–196. — doi: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196> [Zhurkova NV, Kazakova KA, Varichkina MA, et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases. *Nevrologicheskij Zhurnal imeni L.O. Badalyana* = *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2020;1(3):188–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196>]
42. Davico C, D'Alessandro R, Borgogno M, et al. Epilepsy in a cohort of children with Noonan syndrome and related disorders. *Eur J Pediatr.* 2022;181(8):2919–2926. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04497-6>
43. Bouayed Abdelmoula N. Behavioral phenotype of Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Eur Psychiatry.* 2022;65 (Suppl 1):S462. doi: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1172>
44. Zarbo A, Shwayder T. Loose anagen hair syndrome. *J Pediatr.* 2018;199:282–282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.005>
45. Rigante D, Leoni C, Onesimo R, et al. Aberrant N-myristoylation as a prelude to autoimmune manifestations in patients with SHOC2 mutations. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103462>
46. Uehara T, Hosogaya N, Matsuo N, Kosaki K. Systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1: More than a chance association. *Am J Med Genet A.* 2018;176(7):1662–1666. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38834>
47. Quaio CRDC, Carvalho JF, da Silva CA, et al. Autoimmune Disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158A(5):1077–1082. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35290>
48. Okazaki T, Saito Y, Sugita K, et al. Recurrent Erythema Nodosum in a Child with a SHOC2 Gene Mutation. *Yonago Acta Med.* 2019;62(1):159–162. doi: <https://doi.org/10.33160/yam.2019.03.022>
49. Liu L, Hu C, Chen Z, et al. Co-Occurring Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Autoimmune Hemolytic Anemia in a Child Carrying the Pathogenic SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) Variant. *Am J Case Rep.* 2023;24:e942377. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.942377>
50. Choi JH, Oh MY, Yum MS, et al. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr Neurol.* 2015;52(3):352–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
51. Lo FS, Wang CJ, Wong MC, Lee NC. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet.* 2015;167(6):1285–1288. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
52. Garavelli L, Cordeddu V, Errico S, et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(8):1902–1907. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
53. Avery A, Metcalf JS, Maize JC, Swanson LA. Cutaneous T-cell lymphoma in SHOC2 mutation-associated Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *JAAD Case Rep.* 2022;24:52–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.04.009>
54. Fujishige S, Ogawa Y, Aoyagi H, Okamoto T. M-type phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15643. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.15643>
55. Couser NL, Keelean-Fuller D, Davenport ML, et al. Cleft palate and hypopituitarism in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair-1. *Am J Med Genet A.* 2018;176(9):2024–2027. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40432>
56. Haverfield E, Masood MM, Henin M, Aylsworth AS. Cleft palate and hypopituitarism in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair-1. *Am J Med Genet A.* 2018;176(9):2024–2027. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40432>
57. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics.* 2002;109(1):45–60. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.45>
58. Isojima T, Yokoya S. Development of disease-specific growth charts in Turner syndrome and Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(4):240–246. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.4.240>