

Синдром Огдена — ультраредкий вариант заболевания с риском внезапной смерти (первое описание в России). Клинический случай

Комолятова В. Н.^{1,2}, Дмитриева А. В.¹, Заклязьминская Е. В.^{3,4}, Исланов И. О.³, Макаров Л. М.^{1,2}

Введение. В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком с синдромом удлиненного интервала QT и особенностями строения скелета, лицевыми аномалиями и умственной отсталостью. Этот симптомокомплекс явился проявлением ранее не описанного в России заболевания, наследуемого X-сцепленно — синдрома Огдена, связанного с мутацией в гене *NAA10*.

Краткое описание. Молекулярно-генетическое обследование подтвердило мутацию (p.Tyr43Ser) в этом гене, которая также обнаружена у родной сестры и матери ребенка. В процессе наблюдения, во время проведения наркоза у мальчика произошла остановка сердца, обусловленная резкой брадикардией и асистолией, в связи с чем пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Дискуссия. Синдром Огдена — заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *NAA10*, которое может оставаться нераспознанным. Выраженные психоневрологические симптомы могут длительное время маскировать кардиологические проявления заболевания, включая синдром удлиненного интервала QT, нарушения ритма и проводимости, которые могут проявляться опасными жизнеугрожающими аритмиями и внезапной смертью.

Ключевые слова: синдром Огдена, ген *NAA10*, удлинение интервала QT, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, удлинение интервала PR, умственная отсталость, остановка сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва; ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ Российский национальный центр хирургии им. Н.Б. Петровского, Москва; ⁴ФГБНУМГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия.

Комолятова В. Н.* — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID:

0000-0002-3691-7449, Дмитриева А. В. — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, ORCID: 0000-0002-0314-5235, Заклязьминская Е. В. — зав. лабораторией медицинской генетики, профессор кафедры медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Исланов И. О. — лаборатория медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-8447-1904, Макаров Л. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID: 0000-0002-0111-3643.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vetakom@list.ru

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭОС — электрическая ось сердца.

Рукопись получена 21.01.2025

Рецензия получена 09.05.2025

Принята к публикации 19.05.2025



Для цитирования: Комолятова В. Н., Дмитриева А. В., Заклязьминская Е. В., Исланов И. О., Макаров Л. М. Синдром Огдена — ультраредкий вариант заболевания с риском внезапной смерти (первое описание в России). Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10S):6266. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6266. EDN: GXOHQC

Ogden syndrome — ultra-rare disease variant with a sudden death risk (first description in Russia): a case report

Komolyatova V. N.^{1,2}, Dmitrieva A. V.¹, Zaklyazminskaya E. V.^{3,4}, Islanov I. O.³, Makarov L. M.^{1,2}

Introduction. The article presents a case of a child with long QT syndrome, skeletal and facial abnormalities, and mental deficiency. This symptom complex was a manifestation of an Ogden syndrome, previously undescribed in Russia X-linked disease associated with a *NAA10* gene mutation.

Brief description. Molecular genetic testing confirmed a mutation (p.Tyr43Ser) in this gene, which was also found in the child's sister and mother. During anesthesia, the boy suffered cardiac arrest due to severe bradycardia and asystole, due to which a cardioverter-defibrillator was implanted.

Discussion. Ogden syndrome is a disease associated with *NAA10* gene mutations, which may remain unrecognized. Severe psychoneurological symptoms can mask the cardiac manifestations of the disease for a long time, including long QT syndrome and arrhythmias, which can manifest as dangerous life-threatening arrhythmias and sudden death.

Keywords: Ogden syndrome, *NAA10* gene, prolonged QT interval, left anterior fascicular block, prolonged PR interval, mental deficiency, cardiac arrest.

Relationships and Activities: none.

¹Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow; ⁴Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, Russia.

Komolyatova V. N.* ORCID: 0000-0002-3691-7449, Dmitrieva A. V. ORCID: 0000-0002-0314-5235, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Islanov I. O. ORCID: 0000-0002-8447-1904, Makarov L. M. ORCID: 0000-0002-0111-3643.

*Corresponding author:
vetakom@list.ru

Received: 21.01.2025 Revision Received: 09.05.2025 Accepted: 19.05.2025

For citation: Komolyatova V. N., Dmitrieva A. V., Zaklyazminskaya E. V., Islanov I. O., Makarov L. M. Ogden syndrome — ultra-rare disease variant with a sudden death risk (first description in Russia): a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10S):6266. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6266. EDN: GXOHQC

Ключевые моменты

- Синдром Огдена — очень редкое, ранее не описанное в России заболевание, которое связано с патологией в гене *NAA10* и характеризуется сочетанием психоневрологических и скелетных нарушений и различными сердечно-сосудистыми изменениями, включая врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости.
- В некоторых случаях синдром Огдена может сочетаться с синдромом удлиненного интервала QT и остановкой сердца.

Key messages

- Ogden syndrome is a very rare disease, previously undescribed in Russia, which is associated with *NAA10* gene pathology and is characterized by a combination of psychoneurological and skeletal disorders and various cardiovascular changes, including congenital heart defects, cardiomyopathy, and arrhythmias.
- In some cases, Ogden syndrome may be combined with long QT syndrome and cardiac arrest.

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — одна из самых частых каналопатий, встречающихся в детском возрасте, диагностика которого строится на критериях P. Schwartz, основным диагностическим критерием является продолжительность интервала QT [1]. Согласно представлениям о генетике СУИQT от 75% до 95% выявленных мутаций сосредоточены в 3 основных генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* [2, 3]. Длительно занимаясь этой проблемой у детей, мы впервые столкнулись со случаем сочетанного течения множественных пороков развития опорно-двигательной системы, мозга и СУИQT, который сопровождался нарушением проводимости на электрокардиограмме (ЭКГ) и остановкой сердца с последующей успешной реанимацией.

Клинический случай

Мальчик 9 лет, от женщины, страдающей алкогольной и наркотической зависимостью. Роды срочные, самостоятельные на 40 неделе. С рождения наблюдается неврологом по поводу задержки моторного и психоречевого развития, умственной отсталости; ортопедом по поводу сколиоза, деформации стоп. С 4-х лет — кратковременные приступы потери сознания, провоцируемые стрессом и физической нагрузкой, купирующиеся самостоятельно, расценивались как эпилептические припадки. Периодически получал антиконвульсанты, без эффекта. Случаи внезапной смерти в семье отрицают.

В декабре 2020г при магнитно-резонансной томографии тазобедренных суставов пережил остановку сердца, после успешной реанимации обратили внимание на удлинение интервала QT на ЭКГ. Ребенок направлен на консультацию в Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий ФНKC детей и подростков ФМБА России.

При осмотре: физическое развитие очень низкое, дисгармоничное с дефицитом массы (рост 124 см,

вес 19 кг), задержка психического развития. Множественные стигмы дизэмбриогенеза (микроцефалия, низко посаженные уши, широкая и плоская переносица, гипертелоризм, широкие передние зубы с большими промежутками, неполная синдактилия 3 и 4 пальцев; сколиоз), множественный кариес (рис. 1). Тоны сердца четкие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 уд./мин, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги.

На ЭКГ покоя — резкое отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево (угол $\alpha = -30^\circ$), синусовый ритм, ЧСС 94 уд./мин. PQ — 140 мсек. QRS — 90 мсек, QT — 410 мсек, QTc — 522 мсек, умеренная тахикардия, блокада передней ветви левой ножки, удлинение интервала QT (рис. 2).

При холтеровском мониторировании — синусовый ритм, умеренная тахикардия, редкие (<1%) одиночные и парные мономорфные желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QT (QT на минимальной ЧСС 49 уд./мин — 592 мсек, среднесуточный интервал QTc — 524 мсек). Зарегистрированы эпизоды альтернации зубца Т (изменение полярности Т волны в следующих друг за другом сокращениях) — грозный предвестник опасных желудочковых аритмий (рис. 3). По результатам эхокардиографии размеры сердца и сократительная способность в норме.

Молекулярно-генетическое исследование выявило миссенс мутацию p.Tyr43Ser в гене *NAA10* (вероятно, патогенная, класс IV) в гемизиготном состоянии, которая ранее была описана у пациентов с синдромом Огдена. Других патологических мутаций у пациента не выявлено. Каскадный семейный скрининг выявил носительство этой мутации у матери и клинически здоровой сестры 18 лет, подтверждено капиллярным секвенированием по Сенгеру (рис. 4).

Клинический диагноз

Синдром Огдена: СУИQT, синкопальная форма, редкая желудочковая экстрасистолия, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, задержка физического и психического развития, S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника.



Рис 1. Фото пациента 9 лет с редким вариантом СУИQT.

Примечание: множественные стигмы дисэмбриогенеза (микроцефалия, низко посаженные уши, широкая и плоская переносица, гипертелоризм, широкие передние зубы, с большими промежутками, неполная синдактилия 3 и 4 пальцев; сколиоз). Фотографии демонстрируются с разрешения отца.

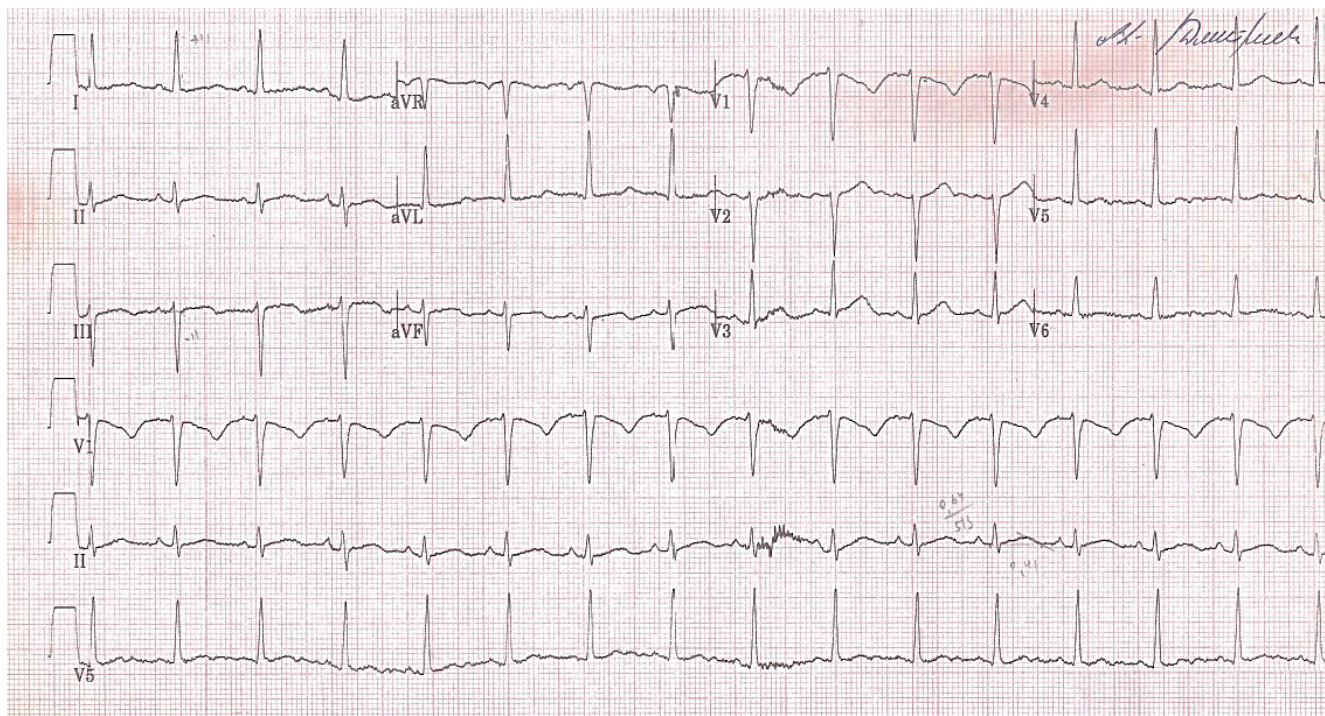


Рис. 2. ЭКГ покоя мальчика 9 лет с редким вариантом СУИQT.

Примечание: резкое отклонение ЭОС влево (угол $\alpha = -30^\circ$), синусовый ритм, ЧСС 94 уд./мин. PQ — 140 мсек. QRS — 90 мсек, QT — 410 мсек, QTс — 522 мсек. Умеренная тахикардия, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, удлинение интервала QT.

Динамика заболевания

На протяжении 3-х лет состояние ребенка оставалось стабильное, обмороков не было, получал

бета-адреноблокаторы в дозе 2 мг/кг. Через 3 года, при лечении кариеса под общей анестезией, развилась критическая брадикардия и остановка

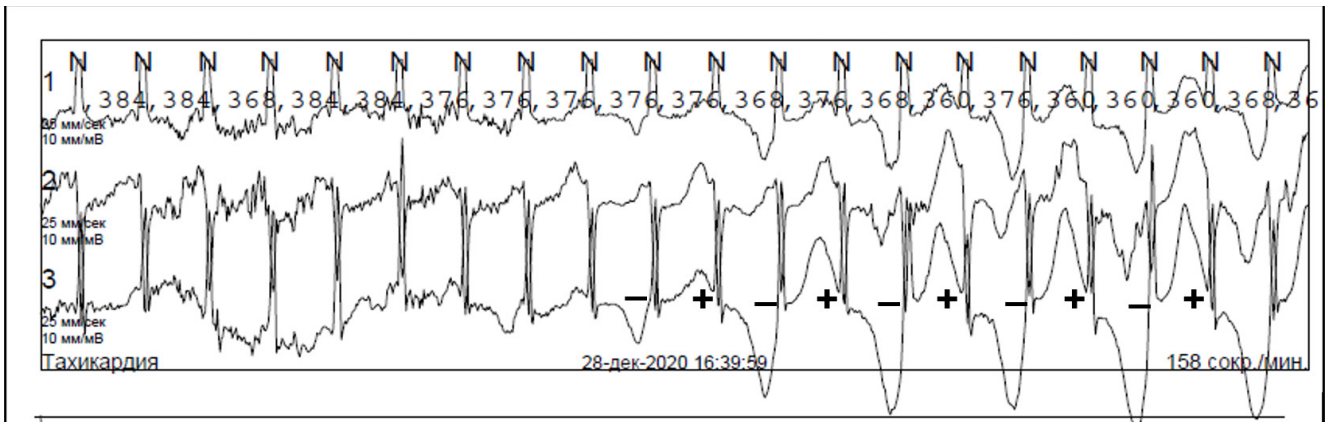


Рис. 3. Макроальтернания зубца Т при холтеровском мониторировании у ребенка 9 лет с редким вариантом СУИQT. Последовательное изменение полярности зубца Т (от высокого положительного до глубокого отрицательного).

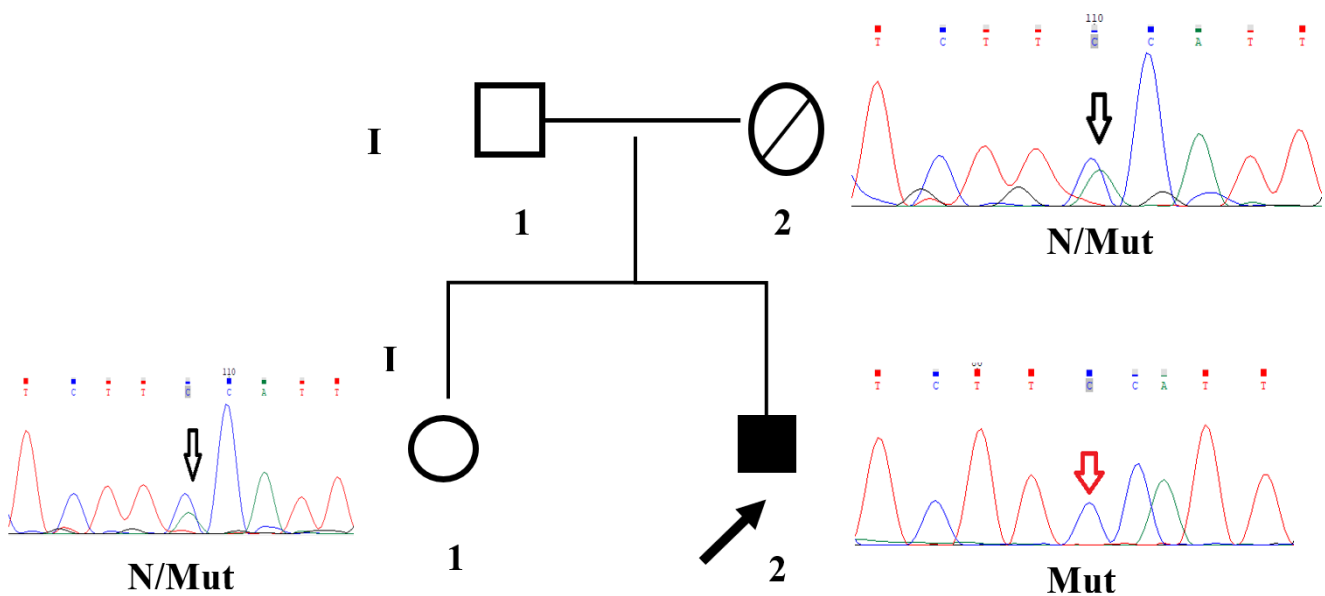


Рис. 4. Родословная семьи.

Примечание: здоровые члены семьи обозначены незакрашенными фигурами, пробанд с диагнозом обозначен сплошным заполнением. Через N обозначена референсная последовательность, Mut — замена NAA10 NM_003491.4: с.128A>C (p.Tyr43Ser). Через косую черту обозначено гетерозиготное состояние, пробанд — гомозиготное состояние.

сердца, потребовавшая реанимационных мероприятий. После восстановления сердечной деятельности кроме удлинения интервала QT на ЭКГ появилась атриовентрикулярная блокада 1 степени и транзиторная полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 5).

После перенесенной остановки сердца пациент направлен на постановку имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД), которая проведена ему в декабре 2024г.

В последнее время у ребенка появилась дилатация левого желудочка и снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 43-44%), в крови повысился уровень тропонина I и N-концевого промозгового натрийуретического пептида, в терапию

добавлены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и спиронолактон.

Дискуссия

Представленный нами клинический случай интересен сочетанием СУИQT с различными нарушениями психического развития и патологией опорно-двигательной системы. Занимаясь много лет проблемой СУИQT, мы не встречались ранее с такими больными. Мы предполагали, что эти изменения существуют у пациента в контексте нескольких диагнозов, т.к. особенности его анамнеза позволяли предполагать наличие фетального алкогольного синдрома, который имеет схожий симптомокомплекс (грубое лицо, нарушение строения зубов, врожденные пороки

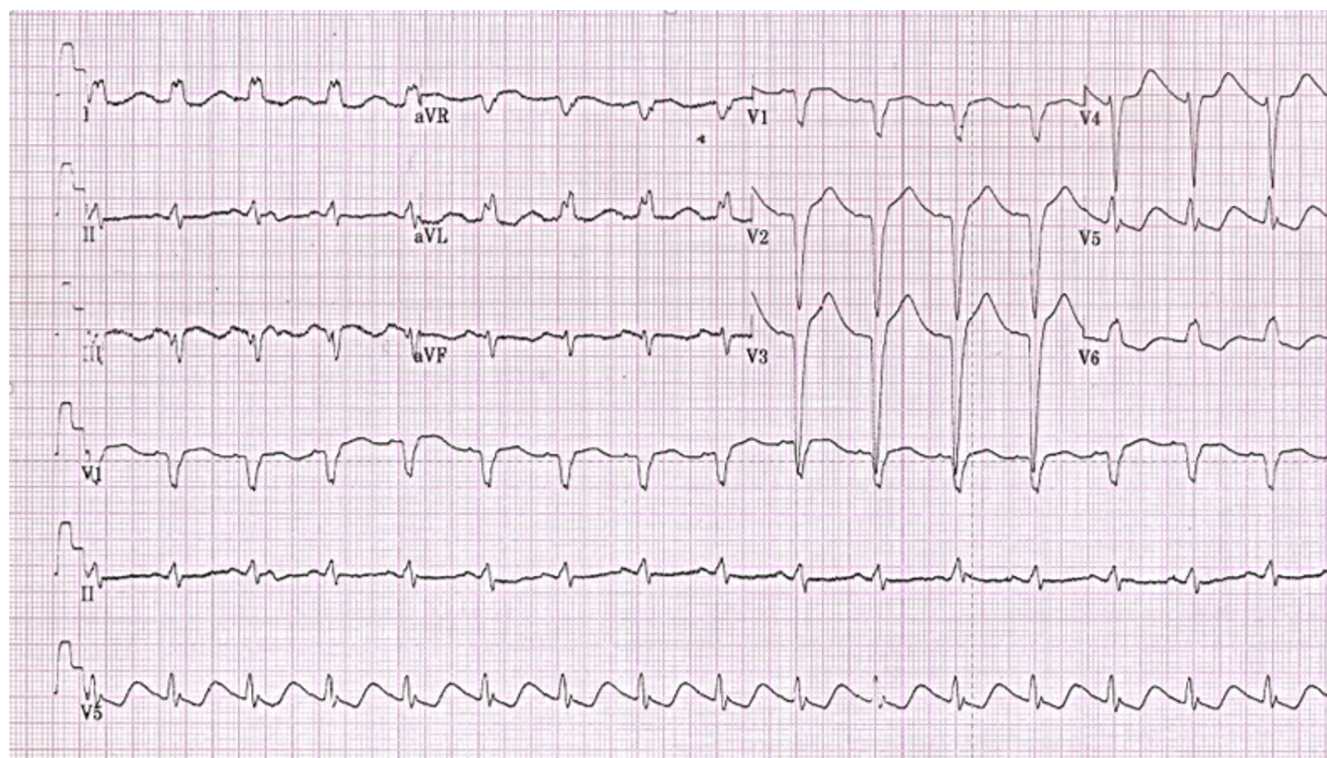


Рис. 5. ЭКГ мальчика 12 лет после восстановления сердечной деятельности.

Примечание: резкое отклонение ЭОС влево (угол $\alpha = -30^\circ$). Синусовый ритм, тахикардия, ЧСС 102 уд./мин. PQ — 200 мсек. QRS — 135 мсек, QT — 420 мсек, QTc — 542 мсек, QTс (Багасян) — 533 мсек [4]. Умеренная тахикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1 степени, удлинение интервала QT.

развития, включая врожденные пороки сердца и скелетные аномалии) [5]. Но выявленная мутация в гене *NAA10* позволила нам предположить крайне редкий, ранее не описанный в России, фенотип СУИQT — синдром Огдена.

Синдром Огдена, также известный как синдром нарушения развития нервной системы, является редким генетическим заболеванием, связанным с патологией в гене *NAA10*, генетические поломки приводят к дефициту N-терминальной ацетилтрансферазы. Синдром характеризуется целым рядом неврологических симптомов, включая умственную отсталость и судороги, задержку психического развития, врожденные пороки сердца, гипотонию и др. Синдром Огдена был назван в честь родного города первой семьи, наблюдаемой John M Opitz, с X-сцепленным рецессивным заболеванием, характеризующимся ранней летальностью из-за структурных аномалий сердца и/или аритмий, тяжелой задержкой развития, постнатальной задержкой роста, прогерией с уменьшенной подкожной жировой тканью и избыточной кожей [6, 7].

Спектр клинических проявлений синдрома очень широкий, начиная от тяжелого фенотипа у мужчин с мутациями p.Ser37Pro в гене *NAA10*, первоначально описанного как синдром Огдена, до более легкой умственной отсталости, обнаруживаемой как у мужчин, так и у женщин. Задержка развития, интеллектуаль-

ные расстройства являются характерными признаками болезни (а в некоторых случаях и единственным проявлением), однако у многих пациентов выявляются и различные сердечно-сосудистые проявления [7]. В одном из недавно опубликованных обзоров отмечается, что нарушения ритма сердца у таких больных могут проявляться как внутриутробно, так и манифестировать после рождения [8]. Их спектр — обширный, как тахи-, так и брадиаритмии: суправентрикулярные или желудочковые экстрасистолы, тахикардия "torsades de pointes", атриовентрикулярная блокада 1 степени, удлинение интервала QT и др. Кроме нарушений ритма могут быть врожденные пороки сердца: открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз легочной артерии и др. Эти описания позволяют предположить, что выявленные изменения у нашего пациента существуют в рамках единого заболевания *NAA10* синдрома или синдрома Огдена.

В литературе нам встретилось лишь одно наблюдение за семьей, где у двоих братьев и их матери была выявлена схожая мутация (p.Tyr43Ser) в гене *NAA10* [9]. На фотографиях двух братьев в этом исследовании те же лицевые аномалии, что и у нашего пациента. У обоих сыновей и у их матери наблюдалось выраженное удлинение интервала QT (QTc >500 мсек). Одному из братьев и его матери после остановки

сердца имплантирован ИКД. У другого брата выявлена гипертрофическая кардиомиопатия.

Генез сердечной недостаточности, наблюдаемой у нашего пациента, остается неясен, ее первые проявления выявлены после перенесенной вирусной инфекции и могли стать проявлением активного воспалительного процесса в миокарде. В связи с чем было бы целесообразно проведение магнитно-резонансной томографии сердца, однако выполнение его требует анестезии, что было невозможно в связи с остановкой сердца на фоне наркоза. Мы надеемся, что это станет реально после имплантации ИКД.

В одном из самых крупных обзоров по оценке фенотипических проявлений у больных с *NAA10* синдромом показано, что в 17,9% случаев имелось удлинение интервала QTc, в таком же количестве — дефект межпредсердной перегородки, у 13,7% — дефект межжелудочковой перегородки, у 9,5% — гипертрофическая кардиомиопатия и различные нарушения ритма, у 6,3% — случаи остановки сердца [10]. В этой работе, как и в большинстве других, обсуждается возможная остановка сердца у таких пациентов по причине тахикардии типа "torsades de pointes". Однако в нашем случае зафиксированная остановка сердца произошла вследствие асистолии, что не типично не только для таких больных, но и в целом для пациентов с СУИQT, генез данного состояния остается для нас не ясен. Возможная причина — сочетание

СУИQT и прогрессирующего поражения проводящей системы сердца, т.к. блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса регистрировалась уже на первой ЭКГ. В литературе нам не встретилось описаний нарушений проводимости у больных с мутациями в гене *NAA10*, хотя в некоторых обзорах упоминается о возможных брадиаритмиях у таких пациентов [8].

Заключение

Синдром Огдена — заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *NAA10*, является редким мульти-системным заболеванием, которое может оставаться нераспознанным. Выраженные психоневрологические симптомы могут длительное время маскировать кардиологические проявления заболевания, которые включают СУИQT, нарушения ритма и проводимости, проявляющиеся опасными жизнеугрожающими аритмиями и внезапной смерти.

Заявление о получении информированного согласия у пациента. От отца пациента получено информированное согласие на публикацию клинического случая и фотографий пациента.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Schwartz P, Moss A, Vincent G, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2):782-4. doi:10.1161/01.cir.88.2.782.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308-39. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- Adler A, Sadek MM, Chan AY, et al. Patient outcomes from a specialized inherited arrhythmia clinic. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003440. doi:10.1161/CIRCEP.115.003440.
- Komoliatova VN, Shablinova TS, Drozdov DV, et al. QT interval on resting electrocardiogram: its role and measurement methods. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2):e15-e23. (In Russ.) Комолятова В.Н., Шаблинова Т.С., Дроздов Д.В. и др. Интервал QT на электрокардиограмме покоя: значение и методы измерения. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2):e15-e23. doi:10.35336/VA-1301.
- Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al. Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20164131. doi:10.1542/peds.2016-4131.
- Rope AF, Wang K, Evjenth R, et al. Using VAAST to identify an X-linked disorder resulting in lethality in male infants due to N-terminal acetyltransferase deficiency. *American Journal of Human Genetics*. 2011;89(1):28-43. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.017.
- Gogoll L, Steindl K, Joset P, et al. Confirmation of Ogden syndrome as an X-linked recessive fatal disorder due to a recurrent NAA10 variant and review of the literature. *J Med Genet*. A.2021;185(8):2546-60. doi:10.1002/ajmg.a.62351.
- Wu Y, Lyon GJ. NAA10-related syndrome. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(7):1-10. doi:10.1038/s12276-018-0098-x.
- Casey JP, Støve SI, McGorrian C, et al. NAA10 mutation causing a novel intellectual disability syndrome with Long QT due to N-terminal acetyltransferase impairment. *Sci Rep*. 2015;2(5):16022. doi:10.1038/srep16022.
- Lyon GJ, Vedaie M, Beisheim T, et al. Expanding the phenotypic spectrum of NAA10-related neurodevelopmental syndrome and NAA15-related neurodevelopmental syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2023;31:824-33. doi:10.1038/s41431-023-01368-y.