

SINDROM NOONAN

IVAN MALČIĆ¹, GABRIJELA RENDULIĆ WOLF¹, DOROTEA BARTONIČEK¹, SANDA HULJEV FRKOVIĆ², MAJA BATINICA³

*Opisujemo bolesnika sa sindromom Noonan s kliničkog, molekularno-genetičkog i diferencijalno-dijagnostičkog motrišta. Osim karakterističnih stigmi i pridružene displazije pulmonalne valvule s konzekutivnom stenozom, sindrom je dokazan i molekularno-genetičkom analizom; nađena je mutacija gena *SOS1*: Exon 10:c.1297G→A heterozigot (p.E433K). U dobi od 4 mjeseca obavljena je operacija srčane grješke.*

Deskriptori: NOONAN SINDROM; MOLEKULARNA BIOLOGIJA; DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA; NOVOROĐENČE

UVOD

Sindrom Noonan je autosomno dominantni poremećaj, prvi put opisan 1962. godine u sklopu kliničke studije o drugim anomalijama koje su pridružene srčanim grješkama (1). Očituje se niskim rastom, osobito dismorfijom lica i tijela i prirođenom srčanom grješkom, koja se opisuje kao stenoza pulmonalnog zalistka s displazijom te konzekutivna hipertrofična kardiomiopatija desne klijetke. U karakteristične stigme lica pripadaju hipertelorizam, antimongoloidno položene oči, ptoza i nisko položene uške mesnatog, zadebljalog heliksa, zarotirane prema natrag. Nalazi se i široki vrat („webbed neck“), deformirani prsni koš u smislu *pectusa carinatus* ili *pectus infundibuliforme*, široko postavljene mamile, kriptorhizam, mentalna retardacija različitog stupnja, otežano hranjenje u dojenačkoj dobi, sklonost krvarenju i displazija limfnih žila (2). U 50% bolesnika bolest je uzrokovana *missense* mutacijama za pro-

tein tirozin fosfatazu nerekceptorskog tipa 11 (PTPN11) na 12. kromosomu, koje rezultiraju trajnom aktivacijom signalnog puta (2, 3). Osim mutacija gena *PTPN11* (50%), sindrom mogu uzrokovati i mutacije gena *KRAS* (<5%), *SOS1* (10-13%), *BRAF* (<2%), *MAP2K1* (<2%) i *NRAS* (4 slučaja) (4).

Svrha našeg prikaza je istaknuti razliku prema fenotipski sličnim sindromima (Sy Turner) te važnosti molekularne genetike u temeljnom razumijevanju sindroma Noonan.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik je rođen iz blizanačke trudnoće (iz 14. pokušaja *in vitro* fertilizacije) koja je bila komplicirana retroplacentalnim hematoma i razvojem placete previje. Majka je tijekom trudnoće liječena nifedipinom, niskomolekularnim heparinom subkutano te je primila profilaksu deksametazonom. Zbog krvarenja trudnoća je završena carskim rezom u 31. tjednu gestacije. Rođen je kao prvi bliznac, porođajna masa je 1970 g, duljina 41 cm. Indeks vitalnosti prema APGAR-u 9/9. Liječen je u rodilištu 5 dana, gdje je zbog akutnog respiratornog distres sindroma započeto liječenje neinvazivnom ventilacijom (nCPAP), a poslije je intubiran i mehanički ventiliran. U dva navrata dobio je surfaktant i empirijsku antibiotsku terapiju. Zbog pogoršanja općeg

stanja, kardiorespiracijske dekompenzacije i oligurije premješten je iz rodilišta u jedinicu za intenzivno liječenje. Zbog tenzijskog pneumotoraksa dreniran je uz mehaničku ventilaciju još 12 dana. UZV-om i MR-om nađena je mezenterijalna cista abdomena, zbog čega ga prati kirurg. Ultrazvukom mozga nalaze se hipoksične promjene, više lijevo, uz intrakranijsko krvarenje II.-III. stupnja. Profilaksa rahitisa i anemije te novorođenački probir i cijepljenje uspješno su provedeni. Zbog prematuriteta i patološkog nalaza ultrazvuka mozga započeta je fizikalna terapija. Prehrana na bočicu i NGS Prenanom po 70 mL i prsa (jedan obrok na dan). Slabije podnosi peroralni unos, nije usvojio hranjenje na bočicu. Dijagnosticirana je stenoza pulmonalne arterije s displastičnim valvulama uz gradijent od 80 mmHg. Zbog dodatnih fenotipskih obilježja (antimongoloidno, niže položene oči, zarotirane uške, visoko nepce) posumnjalo se na sindrom Noonan (slika 1). Sumnja je potvrđena molekularno-genetičkom analizom mutacije gena *SOS1*: Exon 10:c.1297G→A heterozigot (p.E433K). Učinjena je kirurška korekcija srčane grješke transanularnom perikardijalnom zakrpom. Postoperativni tijek protekao je bez većih poteškoća, kompliciran blažim respiracijskim infekcijama. Otorinolaringološki se nalazi omega epiglottis i suženje lijevog nosnog hodnika, a dodatnom audiološkom obradom i obo-

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Kišpatićeva 12

² Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za genetiku, Kišpatićeva 12

³ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com



Slika 1. Široko i visoko čelo, hipertelorizam, epikantus, antimongoloidno položene oči, nisko položene uške zadebljalog heliksa, zarotirane prema natrag, mikrognatija te kratki vrat s nuhalnim naborom i niskom linijom rasta kose

strana naglušnost (indicirana ugradnja umjetne pužnice). U nekoliko je navrata u laboratorijskim nalazima uočena duboka neutropenija. Do otpusta dojenče i dalje nije dokraja svladalo vještinu hranjenja na bočicu pa se i dalje dijelom hrani na nazogastričnu sondu. Tjelesna masa kod otpusta bila je 5800 g. U planu je multidisciplinarno praćenje uz redoviti program rehabilitacije.

Drugi blizanac, brat našeg bolesnika, liječen je također u našoj Klinici, gdje mu je podvezan široki duktus Botalli s konzekutivnom plućnom hipertenzijom. Dru- gih bolesti nije imao.

RASPRAVA

Sindrom Noonan je autosomno dominantni poremećaj s incidencijom 1 : 1000 do 1 : 2500 živorođene djece, a prvi put ga je opisala 1962. godine Jacqueline Anne Noonan, pedijatrijska kardiologinja (1). Najčešće je rezultat mutacije *de novo*. Karakteriziran je niskim rastom, karakterističnim stigmama lica i tijela te prirođenim srčanim grješkanama. Postavljanje kliničke dijagnoze može biti teško, posebno u odrasloj dobi, zbog različite ekspresije fenotipa te značajnog mijenjanja fenotipskih obilježja tijekom odrastanja. Zato su za potrebe kliničke dijagnoze dobrodošle slike iz djetinjstva. Postoji nekoliko bodovnih sustava za dijagnosticiranje sindroma od kojih je zadnji sastavljen 1994. godine (4). Rastom djeteta izgled lica se mijenja. U predškolskom

uzrastu lice postaje sve više trokutasto s prominentnim očima, jednostranom ili obostranom ptozom, punim, mesnatim usnama i dubokom nazolabijalnom brazdom (2, 5). U adolescentnoj i mladalačkoj dobi oči su manje prominentne, vrat se doima dužim, katkad ostaje naznačen „webbing“ ili izražen m. trapezius (6). Za stariju dob karakteristične su naglašene nazolabijalne brazde, visoko čelo, guste obrve i naborana koža, specifični izgled lica postaje sve suptilniji (6, 7). Naš je bolesnik imao karakterističan izgled lica za ovaj sindrom, koji je u konačnici i dokazan molekularnogenskom analizom. Najčešće srčane grješke u sklopu sindroma su pulmonalna stenoza s displastičnim zaliscima (50-62%) ili hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija (20%) s asimetričnim zadebljanjem septuma. Rjeđe se nalaze druge grješke (ASD, VSD, PDA, AV kanal) (8, 9), ali je česta lijeva električna os u EKG-u (62%) (4). Naš je bolesnik imao pulmonalnu stenozu s displastičnom valvulom. Čini se da hipertrofična kardiomiopatija desne klijetke može biti dio kliničke slike *sui generis*, a ne mora biti posljedica pulmonalne stenozе. U 77% bolesnika nalazi se otežano hranjenje u dojenačkoj dobi uz nenapredovanje na masi (10). Ni naš bolesnik do otpusta iz bolnice, u dobi od 6 mjeseci (4 mjeseca korigirane dobi), nije svladao tehniku hranjenja na bočicu. Ovi problemi spontano regrediraju do kasne dojenačke dobi. U predpubertetskom razdoblju nalaze se tek na trećoj centili u odnosu na visinu i

masu za dob (4). Pubertet najčešće kasni u prosjeku dvije godine s reduciranim ili odsutnim pubertetskim zamahom rasta. Kod mutacije *PTPN11* ne dolazi do zadovoljavajućeg odgovora na terapiju hormonom rasta, dok kod mutacije *SOS1* očekivana konačna visina nije kompromitirana pa terapija nije potrebna (5). Stoga je rana molekularnogenetička informacija bitna za bolju informaciju roditeljima. Od drugih anomalija opisuju se deformacije prsnoga koša (70-95% slučajeva), široko položene mamile, torakalna skolioza (15%), *cubitus valgus* (50%), hiperekstenzibilnost zglobova (50%) te rijetko radioulnarna sinostoza, klinobrahiodaktilija i *talipes equinovarus* (10). Nespušteni testisi kod porođaja su česti za mušku djecu (oko 77%), uz posljedično poremećenu spermatogenezu i povišene vrijednosti FSH-a u odrasloj dobi (11). Naš bolesnik također ima nespuštene testise, jedan visoko u skrotumu, drugi u ingvinalnom kanalu, pa je u planu daljnje liječenje. Prosječna dob za menarhe kod djevojaka je 14,6 godina (4, 10), ali kod njih fertilitet nije kompromitiran. Povećana je sklonost krvarenju, osobito u djetinjstvu, pa tome treba posvetiti pozornost prilikom operacija (2). Blaga do umjerena sklonost krvarenju (produženo vrijeme zgrušavanja uz snižene vrijednosti čimbenika koagulacije VIII., XI. i XII., trombocitopeniju i trombocitopatiju) izražena je u oko 55%, a u oko 3% se javlja jako krvarenje (10). Kod nekih bolesnika s 218 C>T mutacijom na genu *PPTN11* opisana je povećana sklonost mijeoproliferativnim bolestima. Prognoze za bolesnike sa sindromom Noonan i juvenilnom mijelomonocitnom leukemijom bolje su od prognoza za ostalu populaciju (12). Displazije, hipoplazije ili aplazije limfnih žila uzrok su generaliziranog limfedema, perifernog limfedema ili hidropsa. U ranoj trudnoći ultrazvučno se može registrirati cistični higrom koji regredira, a iza njega ostaje višak kože u nuhalnoj regiji i pterigij nakon porođaja (13). Kod operacija srca i deformiteta torakalne kralježnice u djetinjstvu, kao komplikacija opisan je spontani hilotoraks (14). Dermatološke promjene očituju se kao pigmentni madeži, mrlje bijele kave i lentiginozne promjene, atrofična keratoza na licu i opadanje obrva, a kosa je češće kovrčava i gusta (30%) ili slaba i rijetka (10%). Od poremećaja vida nalazi se strabizam (48-63%), poremećaj refrakcije (61%), ambliopija (33%), promjene u prednjem segmentu

(63%) i promjene fundusa (20%). Sluh se oštećuje učestalim upalama srednjeg uha, a serozna se naglušnost smatra uzrokom gubitka sluha te nerazpoznavanja nižih i viših frekvencija. Kod našeg bolesnika registrirana je obostrana naglušnost te je kandidat za ugradnju umjetne pužnice. Hepatosplenomegalija, nevezana za kardijalnu dekompenzaciju, najčešće je nepoznatog uzroka, učestalija u dojenačkoj dobi. Nije uočena poremećena funkcija jetre i slezene kao posljedica hepatosplenomegalije.

Diferencijalnodijagnostički se razmatra Turnerov i LEOPARD sindrom. Sindrom LEOPARD (lentiginoze, EKG abnormalnosti, hipertelorizam, pulmonalna stenoza, abnormalni genitali, usporen rast, gluhoća) autosomno dominantni je poremećaj s varijabilnom ekspresijom. Za ova dva sindroma postoji značajno preklapanje u fenotipskim obilježjima. U ranom djetinjstvu fenotipovi ovih dvaju sindroma mogu biti i potpuno identični, ali s godinama se javljaju i druge značajke sindroma LEOPARD, lentiginozne promjene i gluhoća koje čine razliku. Uzrok sindroma LEOPARD su mutacije gena *PTPN11* i *RAF1* u 93% slučajeva (2).

Turnerov sindrom, za razliku od sindroma Noonan i LEOPARD, nije uzroko-

van mutacijom jednoga gena, nego je posljedica nedostatka spolnog kromosoma pa bolesnice imaju kariogram 45, X0. Riječ je dakle isključivo o ženskom spolu. Stigme koje su zajedničke kod oba sindroma, zbog kojih je Noonan i nazvan „muškim Turnerom“, su niski rast, antimongoloidno položene oči, široki vrat s pterigijem, deformiran prsni koš i *cubitus valgus*. Nakon porođaja prisutni su edemi dorzuma stopala i šaka. Od sindroma Noonan razlikuje se značajno po karakterističnim promjenama lica, srca i bubrega. Kod Turnera su češće bubrežne malformacije, na srcu prevladavaju malformacije lijeve strane (koarktacija aorte), dok je zaostajanje u intelektualnom razvoju znatno rjeđe.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;63:469-72.
2. Zenker M, ed. Noonan Syndrome and Related Disorders. Monographs in Human Genetics. 1st ed. Basel: Karger; 2009.
3. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phe-

notypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1555-63.

4. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:4.
5. Tartaglia M. Gain-of-function *SOS1* mutation cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39:75-9.
6. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet*. 1985;21:507-14.
7. Noonan JA. Noonan syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr*. 1994;33:548-55.
8. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999;135:703-6.
9. Celermajer JM, Bowdler JD, Choen DH. Pulmonary stenosis in patients with the Turner phenotype in the male. *Am J Dis Child*. 1968;116:315-58.
10. Sharland M, Burch M, Mc Kenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992;67:178-83.
11. Elsayi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2008;51:566-72.
12. Fakuda M, Horibe K, Miyajima Y, Matsumoto K, Nagashima M. Spontaneous remission of juvenile chronic myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:177-9.
13. Bekker MN, Go AT, van Vugt JM. Persistence of nuchal edema and distended jugular lymphatic sacs in Noonan syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:245-8.
14. Fisher E, Weiss EB, Michals K, DuBrow IW, Hastrieter AR, Matalon R. Spontaneous chylothorax in Noonan's syndrome. *Europ J Pediatr*. 1982;138:282-4.

Summary

NOONAN'S SYNDROME

I. Malčić, G. Rendulić Wolf, D. Bartoniček, S. Huljev Frković, M. Batinica

We present a patient with Noonan's syndrome. Besides typical phenotypic characteristics and most commonly associated cardiac malformation, and pulmonary valve dysplasia with stenosis, molecular analysis identified a heterozygous change of the SOS1 gene: exon 10:c.1297G→A (p.E433K). The patient was treated surgically at the age of 4 months, requiring no cardiologic therapy.

Descriptors: NOONAN SYNDROME; MOLECULAR BIOLOGY; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; INFANT, NEWBORN

Primljeno/Received: 11. 4. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 7. 2012.