



ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN

1. Τί είναι το σύνδρομο Noonan;

Το σύνδρομο Noonan είναι ένα γενετικό νόσημα που σχετίζεται τόσο με την εμφάνιση ιδιαίτερων χαρακτηριστικών προσώπου όσο και με χρόνια προβλήματα υγείας. Η νόσος υπάρχει από τη γέννηση, αν και ήπιες περιπτώσεις μπορεί να διαγνωστούν αργότερα και καθώς το παιδί μεγαλώνει. Πρόκειται για σχετικά συχνό σύνδρομο καθώς παρατηρείται σε περίπου 1:1000 με 1:2500 άτομα. Δεν υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων ούτε και μεταξύ των δύο φύλων.

2. Πού οφείλεται το σύνδρομο Noonan;

Έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια όπως τα: PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1 και KRAS.

3. Πως κληρονομείται το σύνδρομο Noonan;

Το σύνδρομο Noonan κληρονομείται με **αυτοσωματικό επικρατή τρόπο**. Απαιτείται δηλαδή η παρουσία ενός μόνο παθολογικού αντιγράφου του υπεύθυνου γονιδίου για να εκδηλωθεί η νόσος. Σε κάποιες περιπτώσεις το παθολογικό γονίδιο κληρονομείται από τον έναν από τους δύο γονείς. Με τον τρόπο αυτό κάθε παιδί ενός ατόμου με σύνδρομο Noonan έχει 50% πιθανότητες να εκδηλώσει το σύνδρομο. Ο γονέας που φέρει το γονίδιο μπορεί να έχει πολύ ήπιες εκδηλώσεις του συνδρόμου ή να μην είναι εμφανές κανένα από τα χαρακτηριστικά του. Ωστόσο δεν υπάρχει πάντα θετικό οικογενειακό ιστορικό. Πολλές περιπτώσεις οφείλονται σε **νέες μεταλλάξεις**, οι οποίες μπορεί να συμβούν κατά τη δημιουργία ενός ωαρίου ή ενός σπερματοζωαρίου ή νωρίς κατά την εμβρυογένεση. Σε αυτή την περίπτωση η πιθανότητα να γεννηθεί και επόμενο παιδί με σύνδρομο Noonan στην οικογένεια είναι πολύ μικρή.

4. Ποιά είναι τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Noonan;

Τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Noonan είναι:

- Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσώπου
- Χαμηλό ανάστημα
- Συγγενείς Καρδιοπάθειες, με συνηθέστερη τη στένωση της πνευμονικής αρτηρίας

5. Ποιά είναι τα τυπικά χαρακτηριστικά του προσώπου που παρατηρούνται;

Το πρόσωπο έχει σχετικά τριγωνικό σχήμα με πλατύ και προέχον μέτωπο και μικρογναθία (μικρό σαγόι). Στα μάτια παρατηρείται **υπερτελορισμός** (μεγάλη απόσταση των οφθαλμικών κόγχων), **προς τα κάτω κλίση των βλεφαρικών σχισμών**, βλεφαρόπτωση (πτώση του άνω βλεφάρου) και επίκανθος (δερματική πτυχή που καλύπτει τις εσωτερικές γωνίες των ματιών), ενώ το χρώμα τους μπορεί να είναι ανοικτό. Η μύτη συνήθως παρουσιάζει καθίζηση στη βάση της (περιοχή ανάμεσα στους δύο οφθαλμούς) και είναι κοντή με φαρδιά άκρη. Τα αυτιά έχουν συνήθως χαμηλή πρόσφυση και οπίσθια κλίση, ενώ μπορεί να υπάρχει και πάχυνση της έλικας (περιφερικό τμήμα του πτερυγίου των αυτιών). Τα μαλλιά έχουν επίσης χαμηλή πρόσφυση στον αυχένα και είναι λεπτά και αραιά στη βρεφική ηλικία και πιο σγουρά αργότερα.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN

6. Ποιες άλλες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν;

- Θολωτή υπερώα (ουρανίσκος με σχήμα θόλου) που μπορεί να οδηγήσει σε δυσχέρεια σίτισης και διαταραχές της ομιλίας.
- Διαταραχές σίτισης και λόγου: Σχετίζονται συνήθως με την παρουσία της θολωτής υπερώας.
- Συγγενές λεμφοίδημα (οίδημα στα χέρια και τα πόδια που υπάρχει κατά τη γέννηση) και οφείλεται σε διαταραχές του λεμφικού συστήματος.
- Κοντός λαιμός με αυχενικές πτυχές (πλεονάζον δέρμα στον αυχένα), που εκτείνονται έως το άνω μέρος των ώμων, με αποτέλεσμα ο λαιμός να φαίνεται φαρδύτερος στο πίσω μέρος από ότι μπροστά.
- Σκελετικές δυσπλασίες, όπως ευρύς θώρακας και μεγάλη απόσταση θηλών, θώρακας σκαφοειδής (εμβάθυνση του στέρνου προς τα μέσα) ή τροπιδοειδής (προβολή του στέρνου προς τα έξω), κυφωση ή σκολίωση της σπονδυλικής στήλης και βλαισότητα των αγκώνων (προς τα έξω κλίση των αντιβραχίων σε πλήρη έκταση των χεριών).
- Όραση: Διαθλαστικές ανωμαλίες όπως στραβισμός, υπερμετρωπία και αστιγματισμός παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ατόμων με σύνδρομο Noonan. Έχει αναφερθεί επίσης υποπλασία του οπτικού νεύρου.
- Ακοή: Βαρηκοία κυρίως λόγω περιοδικών λοιμώξεων του μέσου ωτός, είτε λόγω απουσίας ή καταστροφής των αισθητηρίων κυττάρων του κοχλίου στο έσω ους
- Αιμορραγικές διαταραχές: Το 20-33% των παιδιών με σύνδρομο Noonan έχουν την τάση να παρουσιάζουν εύκολα εκχυμώσεις (μελανιές) και πιο σπάνια να εμφανίζουν παρατεταμένες αιμορραγίες, όπως μετά από τραυματισμούς ή χειρουργικές επεμβάσεις, κατά την έμμηνο ρύση ή κατά τον τοκετό.
- Οδοντιατρικά προβλήματα: αριθμητικές και μορφολογικές ανωμαλίες των δοντιών
- Νεφρικές ανωμαλίες: Έχουν αναφερθεί δομικές ανωμαλίες όπως και έκτοπη θέση νεφρών.
- Κρυφορχία (60-75%): Εκτοπία των όρχεων από τη φυσιολογική τους θέση, που μπορεί, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, να οδηγήσει σε μείωση της γονιμότητας.

7. Ποιες είναι οι συχνότερες συγγενείς καρδιοπάθειες που παρατηρούνται;

Οι συχνότερες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες είναι:

- στένωση της πνευμονικής αρτηρίας (50-60%)
- υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (20%)
- έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (6-10%).

8. Παρατηρούνται διαταραχές στην αύξηση, την εφηβεία και τη γονιμότητα;

Χαμηλό ανάστημα: Παρότι τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά στοιχεία κατά τη γέννηση συνήθως είναι φυσιολογικά, με την πάροδο του χρόνου ο ρυθμός αύξησης επιβραδύνεται με αποτέλεσμα το 70% των παιδιών να αποκτήσουν τελικά χαμηλό ανάστημα. Έχουν αναφερθεί επίσης ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης ή αντίσταση στη δράση της.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN

Καθυστέρηση ήβης: Η εφηβεία μπορεί να καθυστερήσει εξίσου σε αγόρια και κορίτσια.

Ανδρική υπογονιμότητα: Παρατηρείται αυξημένη συχνότητα ανδρικής υπογονιμότητας ακόμη και στις περιπτώσεις που δε συνυπάρχει κρυψορχία. Αντίθετα οι περισσότερες γυναίκες με σύνδρομο Noonan έχουν φυσιολογική γονιμότητα.

9. Πώς είναι η νευροανάπτυξη στα παιδιά με σύνδρομο Noonan;

- Η ψυχοκινητική εξέλιξη είναι πιθανό να παρουσιάσει καθυστέρηση (να μην ακολουθούνται τα συνήθη κινητικά αναπτυξιακά ορόσημα).
- Η πλειοψηφία των παιδιών έχει φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης, αλλά το 10-35% των παιδιών με το σύνδρομο αυτό παρουσιάζει ήπια νοητική υστέρηση και μαθησιακές δυσκολίες.
- Μπορεί να συνυπάρχουν συμπεριφορικές και συναισθηματικές διαταραχές.
- Τα παιδιά με σύνδρομο Noonan έχουν φτωχό μυϊκό συντονισμό και είναι ευερέθιστα

10. Υπάρχει προδιάθεση για ανάπτυξη όγκων;

Έχει παρατηρηθεί σχετικά αυξημένη συσχέτιση με την ανάπτυξη καλοήθων όγκων όπως το γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα της γνάθου κατά την παιδική ηλικία. Αναφέρεται επίσης συσχέτιση με αιματολογικές κυρίως κακοήθειες, οι οποίες παρατηρούνται μερικές φορές περίπου μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

11. Υπάρχει συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα;

Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα (νοσήματα κατά τα οποία γίνεται επίθεση κατά οργάνων, ιστών και κυττάρων του ίδιου του οργανισμού). Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί σε αυξημένη συχνότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

12. Πώς γίνεται η διάγνωση του συνδρόμου Noonan;

Σε ένα σημαντικό ποσοστό η διάγνωση παραμένει κλινική. Η υποψία τίθεται αν το παιδί εμφανίζει κάποια από τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω. Υποψία μπορεί να τεθεί και κατά τη διάρκεια της κύησης αν υπάρχει αυξημένη αυχενική διαφάνεια (επιπλέον υγρό στο πίσω μέρος του λαιμού), πολυυδράμνιο και καρδιακές ανωμαλίες. Αν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία μπορεί να γίνει γενετικός έλεγχος προκειμένου να ανιχνευθούν τα υπεύθυνα παθολογικά γονίδια.

13. Ποια είναι η πρόγνωση των παιδιών που εμφανίζουν το σύνδρομο Noonan;

Η πρόγνωση εξαρτάται κατά βάση από την παρουσία ή όχι κάποιας συγγενούς καρδιοπάθειας και από τη σοβαρότητα αυτής. Μελέτες παρουσιάζουν περίπου 3 φορές μεγαλύτερη θνητότητα των ατόμων με σύνδρομο Noonan σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο η πλειοψηφία των παιδιών με το σύνδρομο αυτό αναπτύσσονται και λειτουργούν φυσιολογικά στην ενήλικη ζωή. Τα υπάρχοντα σημεία και συμπτώματα έχουν την τάση να εξασθενούν με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ δεν εμφανίζονται συνήθως νέα προβλήματα που σχετίζονται με το σύνδρομο.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN

14. Πώς παρακολουθούνται/αντιμετωπίζονται τα παιδιά με το σύνδρομο Noonan;

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για το σύνδρομο Noonan. Τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να αντιμετωπίζονται ανάλογα με τα ειδικά προβλήματα που παρουσιάζουν.

Τα παρακάτω χρήζουν τακτικής παρακολούθησης-αντιμετώπισης όπου και όταν χρειάζεται:

- Καρδιακή λειτουργία και χειρουργική αντιμετώπιση όταν χρειάζεται, η οποία γενικά δε διαφέρει από την αντιμετώπιση στο γενικό πληθυσμό.
- Αντιμετώπιση των σιτιστικών δυσκολιών κατά τους πρώτους μήνες ζωής.
- Οφθαλμολογικός έλεγχος
- Ακουολογικός έλεγχος
- Υπερηχογραφικός έλεγχος του ουροποιητικού (κυρίως των νεφρών)
- Τακτικός έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας
- Παρακολούθηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης.
- Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί ειδική βοήθεια στο σχολείο, όπως για παράδειγμα με ένταξη των παιδιών αυτών σε ειδικά εκπαιδευτικά προγράμματα.
- Προεγχειρητικός έλεγχος πηκτικού μηχανισμού και λειτουργίας αιμοπεταλίων
- Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη, στις περιπτώσεις που υπάρχει ανεπάρκεια της ορμόνης αυτής (όπως διαπιστώνεται με τη βοήθεια ειδικών δοκιμασιών), μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του τελικού ύψους. Οι ασθενείς με σύνδρομο Noonan που λαμβάνουν αυξητική ορμόνη χρήζουν στενής παρακολούθησης, λόγω της πιθανής συνύπαρξης υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά και λόγω της αυξημένης σχετικά πιθανότητας εμφάνισης όγκων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

15. Χρήσιμοι Σύνδεσμοι για τους γονείς

1. Noonan Syndrome Foundation. <https://www.teamnoonan.org/>
2. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. Pediatrics 2010;126:746-759
3. <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/NoonanGuidelines2011.pdf>