



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΝΟΟΝΑΝ ΣΕ ΕΦΗΒΟ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

Χ. Αθουσάκη<sup>1</sup>, Κ. Παπαδοπούλου<sup>1</sup>, Α. Παναγούλια<sup>2</sup>, Μ. Καφετζή, Ε. Μανωλάκος<sup>3</sup>, Κ. Στρατάκης<sup>4</sup>, Ε. Βλαχοπαπαδοπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Τμ. Ενδοκρινολογικό-Αύξησης κι Ανάπτυξης, Νοσοκομείο Παιδών «Π. και Α. Κυριακού», Αθήνα

<sup>2</sup> Βιοχημικό - Ορμονολογικό Τμήμα, Νοσ. Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

<sup>3</sup> Access to Genome, Αθήνα

<sup>4</sup> Γενετική και Ιατρική της Ακριβείας, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας, Ηράκλειο, Κρήτης

## Εισαγωγή

Χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ύψος χαμηλότερο  $\leq -2$  SDS από τον μέσο όρο των παιδιών του ίδιου φύλου και ηλικίας. Η διερεύνηση απαιτεί στοχευμένη λήψη ιστορικού, λεπτομερή κλινική εξέταση και στοχευμένο εργαστηριακό έλεγχο. Στη διαφορική διάγνωση του χαμηλού αναστήματος περιλαμβάνονται υποσιτισμός, χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ρευματολογικά και αιματολογικά νοσήματα, χρόνια νεφρική νόσος, ανοσοανεπάρκειες και κυστική ίνωση. Ενδοκρινολογικά αίτια που οδηγούν σε χαμηλό ανάστημα είναι ο υποθυρεοειδισμός, η ανεπάρκεια GH, το σ. Cushing και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου I. Τέλος γενετικά σύνδρομα με χαμηλό ανάστημα είναι τα σ. Turner, σ. Noonan, σ. Silver Russel, και Prader-Willi.

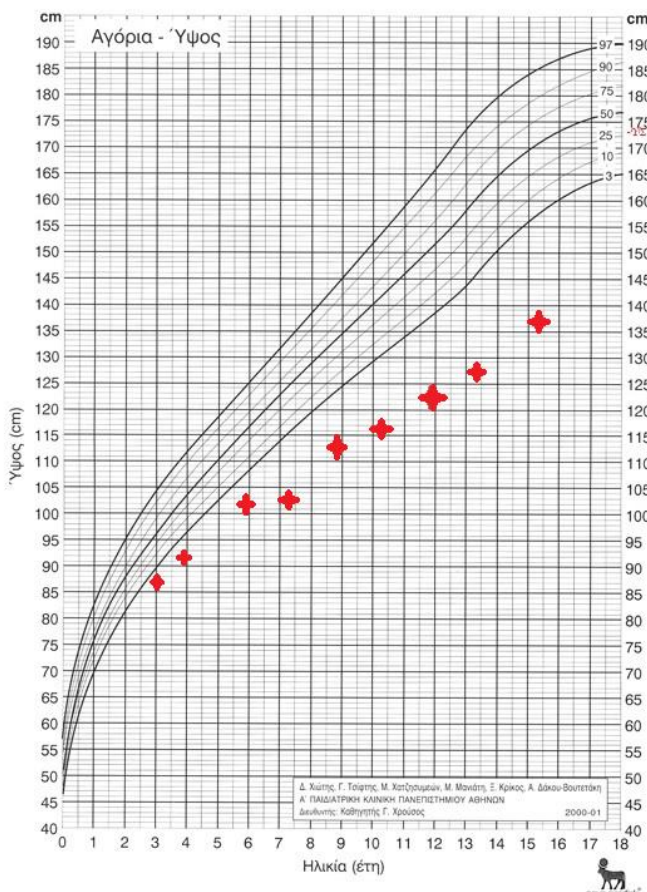
## Σκοπός

Η παρουσίαση περίπτωσης εφήβου ο οποίος παρακολουθείτο από την παιδική ηλικία λόγω χαμηλού αναστήματος

## Υλικό – Μεθοδολογία

Αγόρι ηλικίας 5<sup>6/12</sup> ετών παραπέμπεται από παιδίατρο για διερεύνηση χαμηλού αναστήματος. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με ΒΓ=2940g, δυσανεξία στη λακτόζη, και ΓΟΠ σε βρεφική ηλικία. Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται χαμηλό ανάστημα στην οικογένεια του πατέρα και η μητέρα έχει ιστορικό ωθηκικής κύστης που αφαιρέθηκε, ωστόσο οι δύο γονείς έχουν φυσιολογικό ανάστημα ΥΣ: 167cm.

Κατά την πρώτη επίσκεψη παρουσίαζε ΥΣ: 100,5cm (<3<sup>η</sup> ΕΘ), ΒΣ: 15,5kg (<3<sup>η</sup> ΕΘ), ύψος στόχο 173cm, φυσιολογική αναλογία κορμού-άρκων, χαμηλή πρόσφυση ώτων, ανασπώμενοι όρχεις άμφω, φύσημα 2/6 (γνωστό, ελεγχθέν, οφειλόμενο σε μικρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς). Από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε καθυστερημένη οστική ηλικία 4 ετών, χαμηλή IGF-1 = 65ng/ml καθώς και φυσιολογική τιμή αυξητικής ορμόνης (GHmax = 10,5ng/ml) και φυσιολογικό καρυότυπο 46,XY.



Ο ασθενής παρακολούθηθηκε κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ανά έτος οπότε παρέμεινε ασυμπτωματικός με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. Σε ηλικία 13<sup>2/12</sup> ετών έχοντας σοβαρού βαθμού χαμηλό ανάστημα ΥΣ : 127,8 cm, κλινικά προεφηβικούς όρχεις φυσιολογικά ανεπτυγμένους, IGF-1 = 223,9ng/ml και φυσιολογικό test διέγερσης GH με κλονιδίνη (GHmax = 13,5ng/ml) διενεργήθηκε έλεγχος γονιδίων που σχετίζονται με χαμηλό ανάστημα όπως FGFR3, SHOX, NPR2, ACAN, IGF1R, IHH. Δεν ανιχνεύθηκε γνωστή παθογόνος μετάλλαξη. Με την υποψία σ. Noonan προγραμματίστηκε WES το οποίο ανέδειξε μετάλλαξη στο γονίδιο RPTN11 επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση.

## Αποτελέσματα

Προγραμματίστηκε καρδιολογικός, ακοολογικός, οφθαλμολογικός έλεγχος οι οποίοι ήταν φυσιολογικοί. Στον ορθοπεδικό έλεγχο διαπιστώθηκε ανισοσκελία AP>DE χωρίς αναγκαιότητα επέμβασης και στον οδοντιατρικό έλεγχο διαπιστώθηκε καθυστερημένη ανάπτυξη γνάθων και ανατολής μόνιμων δοντιών. Κατά την πιο πρόσφατη επίσκεψη του στο ιατρείο σε ηλικία 15<sup>4/12</sup> ετών έχει ΥΣ: 137,1 cm (<3<sup>η</sup> ΕΘ), ΒΣ: 31,6kg (<3<sup>η</sup> ΕΘ), τρίχωση εφηβικού σταδίου II-III κατά Tanner και όγκο όρχεων 10ml. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρουσιάζει LH= 3,93mIU/ml, Testo=320 ng/ml, IGF-1= 206ng/ml, οστική ηλικία 14 ετών οπότε έγινε αίτηση για χορήγηση αυξητικής ορμόνης.

## Συμπέρασμα

Το σ.Noonan είναι μια γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα, συγγενείς καρδιοπάθειες (με πιο συχνή την στένωση πνευμονικής βαλβίδας), δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου και θώρακα (κυριαρχούν ο σκαφοειδής και τροπιδοειδής θώρακας) κρυφορχία και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Στο 50% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο RPTN11, το οποίο βρίσκεται στο 12q24 γονίδιο και κωδικοποιεί την φωσφορική τυροσίνη SHP-2. Η διάγνωση του μπορεί να διαλάθει λόγω της φαινοτυπικής και της γενετικής ετερογένειας των περιστατικών που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία.

## NOONAN SYNDROME

AUTOSOMAL DOMINANT CHROMOSOME 12q24



- NECK SKIN WEBBING
- WIDE FOREHEAD
- CURLY HAIR
- SMALL CHIN



- WIDE SPACED NIPPLE
- PECTUS STERNAL DEFORMITY



- CUPPED VALGUS DEFORMITY