

Σύνδρομο Noonan και Σύνδρομο Noonan με Πολλαπλές Φακίδες : Σειρά Περιστατικών

Πιπεράκη Ασπασία¹, Μιχαήλου Μαρία², Μανιαδάκη Ηλιάνα³, Παπαδοπούλου Ελευθερία³, Ξεκούκη Παρασκευή⁴, Στρατιάκης Κωνσταντίνος⁵, Σμυρνάκη Πηνελόπη²

¹ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα» ΕΚΠΑ, Αθήνα

²Ιατρείο Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας Π. Σμυρνάκη, Ηράκλειο

³Παιδιατρική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο

⁴Ενδοκρινολογική Κλινική, ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο

⁵Μονάδα ΔΙΓΕΝΙΑ, ΕΔΙΜΟ & Εργαστήριο Γενετικής και Ιατρικής Ακριβείας, IMBB, ΙΤΕ, Ηράκλειο

Σύνδρομο Noonan (NS) και Σύνδρομο Noonan με πολλαπλές φακίδες (NSML, πρώην LEOPARD):

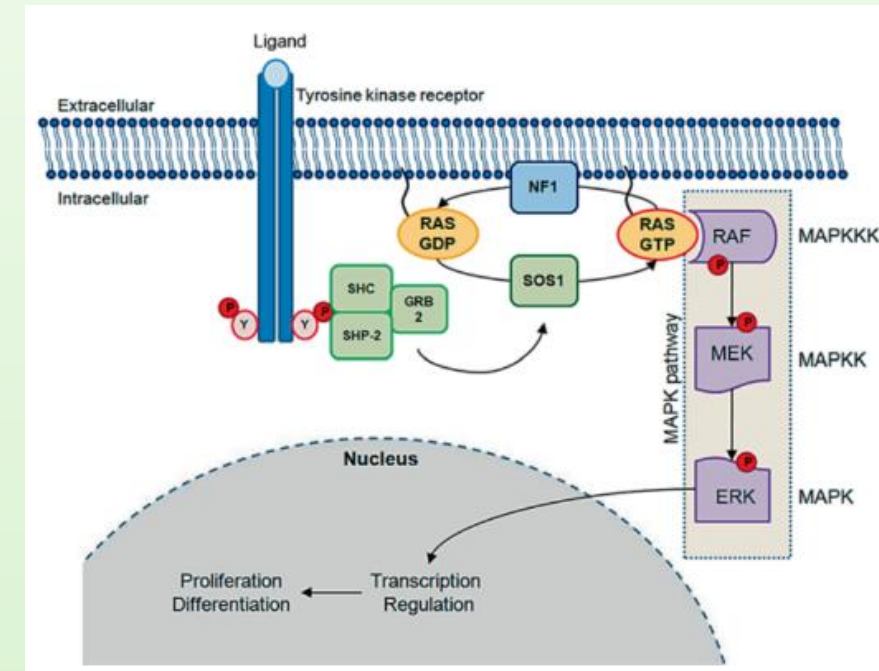
- ο ανήκουν στις **RASοπάθειες**
- ο κληρονομούνται με **αυτοσωμικό επικρατή** τρόπο
- ο Επιπολασμός: NS → 1:1000-1:2500 ζώντες γεννήσεις
NSML → εξαιρετικά σπάνιο
- ο Γονίδια: NS σχετίζεται με >15 γονίδια, όπως **PTPN11** (~50%), **SOS1** και **NRAS**

NSML σχετίζεται με τα: **PTPN11** (~85%), **RAF1**, **BRAF** και **MAP2K1**

PTPN11: κωδικοποιεί την φωσφατάση **SHP2**

NS: αυξημένη καταλυτική δραστηριότητα της SHP2 → αυξημένη ενεργότητα RAS/MAPK μονοπατιού

NSML: μειωμένη καταλυτική δραστηριότητα της SHP2, αλλά και επιδράσεις μέσω εναλλακτικών οδών.



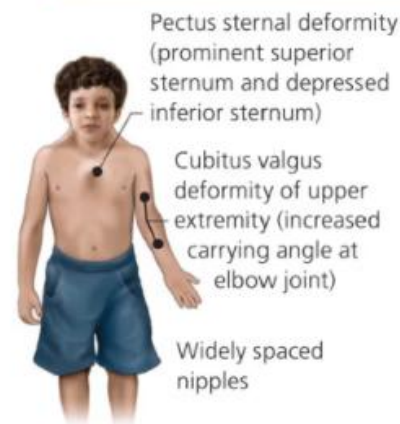
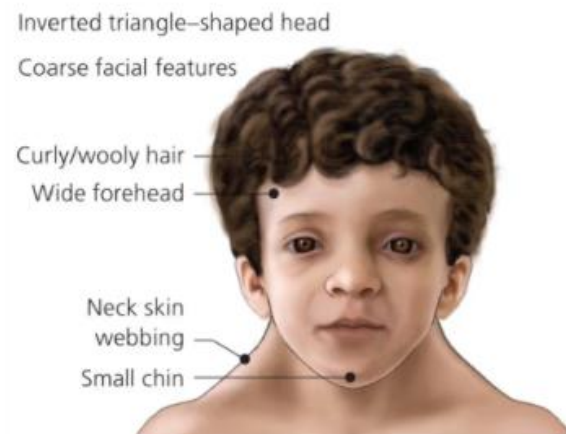
Εικόνα 1: RAS/MAPK Pathway, Πηγή: Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IU, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. Horm Res. 2009;71(4):185-193. doi:10.1159/000201106

Κλινικά χαρακτηριστικά:
Χαμηλό ανάστημα (NS: 50-80%, NSML: 50%)
Ιδιάζον προσωπίο (υπερτελορισμός, βλεφαρόπτωση, κατωφέρεια βλεφαρικών σχισμών, χαμηλή πρόσφυση ωτών) (NS: ~100%, NSML: ~100%)
Καρδιακή προσβολή (NS: 50-80%, NSML: ~80%, PVS: 50-60%NS , ~25%NSML, HCM: 20-30%NS, 70-80%NSML)
Σκελετικές ανωμαλίες- Ανωμαλίες θώρακα (σκαφοειδής ή καρινοειδής θώρακας) (NS: 50-75%, NSML: ~50%))
Κρυπορχία (NS: 60-69%, NSML: ~33%)
Ήπια νοητική υστέρηση/ αναπτυξιακή καθυστέρηση (NS: 24-35%, NSML: ~30%)
Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (NS: 10-25%, NSML: ~20%)
Αιμορραγική διάθεση/ Διαταραχές αιμόστασης/Αιματολογικές κακοήθειες: νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML) και μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές (MPD)/ Παιδικός καρκίνος (NS:~20%)

Η κλινική διάκριση μεταξύ NS και NSML μπορεί να είναι δύσκολη στην πρώιμη παιδική ηλικία (φαινοτυπική αλληλοεπικάλυψη).

NS: Μία από τις συχνότερες συνδρομικές αιτίες συγγενούς καρδιοπάθειας.

NSML: αρχικά café-au-lait κηλίδες (συνήθως 1^{ος} χρόνος ζωής) (~80%) , μετέπειτα φακίδες (~90%)

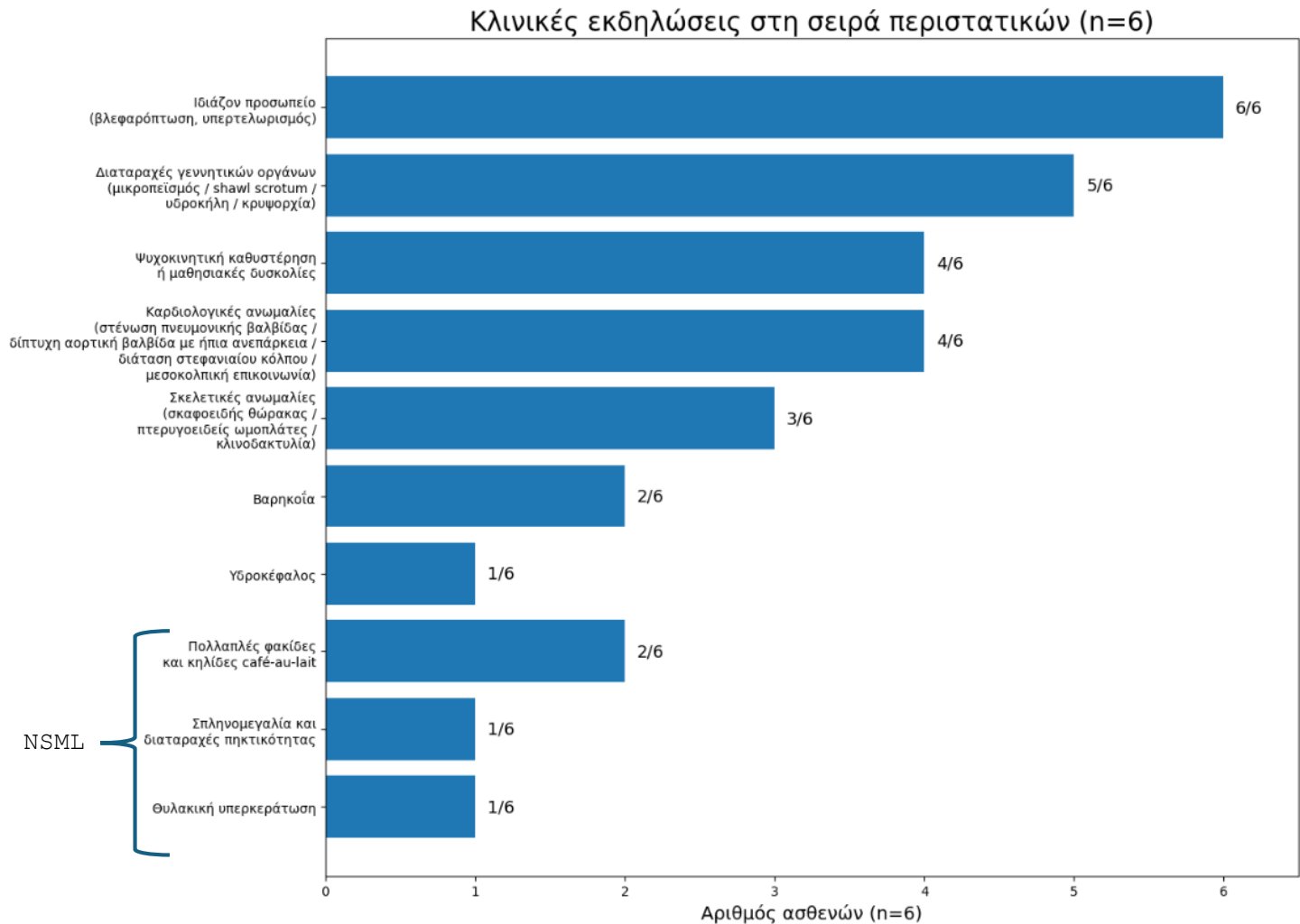


Ασθενείς- Μέθοδοι:

- 6 ασθενείς
- 6–16 ετών
- 4 NS / 2 NSML
- 5 Αγόρια/ 1 Κορίτσι
 - Ηλικία προσέλευσης: 9 μηνών έως 13,5 ετών
 - Αιτία Προσέλευσης:
 - 5/6 Χαμηλό Ανάστημα
 - 1/6 Γνωστό NS – ενδοκρινολογικός έλεγχος
 - Όλα φυσιολογικό βάρος γέννησης
 - 5/6: ανάστημα χαμηλότερο του αναμενόμενου βάσει γονεϊκού ύψους
 - 3/6 : Ύψος <3η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο:



Εικόνα 2: Ασθενής με NSML



- ✓ Έγινε σε όλα γενετικός έλεγχος (WES).
- ✓ Τρία παιδιά έλαβαν αυξητική ορμόνη και δύο συνδυαστικά αναστολή της ήβης, με βελτίωση του ρυθμού αύξησης.

Πραγματοποιήθηκε γενετικός έλεγχος (WES) :

ID	Διάγνωση	Γονίδιο	Παραλλαγή	Ταξινόμηση Παραλλαγή	Σχόλιο από Βιβλιογραφία	Κλινικά Χαρακτηριστικά
P1	NSML	PTPN11	c.836A>G, p.Tyr279Cys	Παθογόνο, loss of function (LoF)	NSML (η συχνότερη παραλλαγή, 65%) Συσχέτιση με: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, στένωση πνευμονικής, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων	Χαμηλό ανάστημα, διατεταμένος στεφανιαίος κόλπος, προγεννητικά στένωση πνευμονικής και μεσοκολπική επικοινωνία, πολλαπλοί σπίλοι και café au lait κηλίδες, ΔΕΠΥ, βαρηκοΐα, σπληνομεγαλία
P2	NSML	PTPN11	c.1529A>C, p.Gln510Pro	Παθογόνο, missense, LoF	NSML	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα με μικρή ανεπάρκεια, σκαφοειδής θώρακας, πτερυγοειδείς ωμοπλάτες, ολοσωματικά φακίδες και σε βλεννογόνο χειλέων, σπίλοι σε ίριδα, θυλακική υπερκεράτωση βλεφάρων, δυσλεξία, υδροκήλη, βρογχικό άσθμα
P3	NS	PTPN11	c.5C>T, p.Thr2Ile	Παθογόνο	NS	Χαμηλό ανάστημα, shawl scrotum, σκαφοειδής θώρακας, ΓΟΠ
P4	NS	PTPN11	c.1472C>T, p.(Pro491Leu)	Παθογόνο	NS, συσχέτιση με: αναπτυξιακή καθυστέρηση, αιματολογικές δ/ές (δ/χές πήξης, νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία)	Χαμηλό ανάστημα, στένωση πνευμονικής βαλβίδας
P5	NS	PTPN11	c.178G>A, p.Gly60Ser	Παθογόνο	NS, αυξημένος κίνδυνος λευχαιμογένεσης	Χαμηλό ανάστημα, μικροπεΐσμος (χορήγηση T σε βρεφική ηλικία), κλινοδακτυλία, καθυστέρηση οδοντοφυΐας, υδροκήλη
P6	NS	NRAS	c.179G>A, p.Gly60Glu	Παθογόνο, missense	-	Φυσιολογικό ανάστημα, μεσοκολπική επικοινωνία, κρυπορχία άμφω, υδροκέφαλος, βαρηκοΐα άμφω, CHIARI I, ΨΚΚ

Συμπερασματικά:

- ✓ Αν και τα δύο σύνδρομα παρουσιάζουν κοινά γονίδια, η συσχέτιση συγκεκριμένων παθογόνων παραλλαγών με το κάθε σύνδρομο είναι ξεκάθαρη.
- ✓ Το χαμηλό ανάστημα αποτελεί το κύριο εύρημα που οδηγεί τον ασθενή στον παιδοενδοκρινολόγο, ο οποίος έχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση, θεραπεία και διεπιστημονική παρακολούθηση.
- ✓ Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα γενετικού ελέγχου αναμένεται να συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση, βελτιώνοντας την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(21):e653-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000606
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-342. doi:10.1016/S0140-6736(12)61023-X
3. Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2025 Dec 4]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
4. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan Syndrome with Multiple Lentigines. 2007 Nov 30 [Updated 2022 Jun 30]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1383/>