

Το σύνδρομο Noonan είναι μια πολλαπλή συγγενής ανωμαλία περί τη διάπλαση, με κύρια χαρακτηριστικά το χαμηλό ανάστημα (70%),<sup>1,2</sup> δυσμορφίες του θώρακα<sup>1,3-7</sup> και συγγενείς καρδιοπάθειες (60%),<sup>1,8</sup> με συχνότερη αυτή της στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας<sup>3,8-11</sup> σε ποσοστό μέχρι και 88% των ασθενών. Στις δυσμορφίες του θώρακα, ο σκαφοειδής και ο τροπιδοειδής θώρακας κυριαρχούν στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (85–92%).<sup>7</sup> Η επίπτωση του συνδρόμου ανέρχεται σε 1/1000–1/2500 γεννήσεις στις ΗΠΑ, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό.<sup>4,7</sup> Το σύνδρομο, αν και θεωρείται ότι κληρονομείται με τον αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα, παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, με άλλοτε άλλη διεισδυτικότητα και όχι λίγα περιστατικά μεταλλάξεων ή και μωσαϊκισμού με γονοτυπικά υγιείς γονείς. Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη έρευνες για τον ακριβή προσδιορισμό της.<sup>1,12-15</sup> Φαίνεται, ωστόσο, ότι σε ποσοστό 40% περίπου των ασθενών, για την εμφάνιση του συνδρόμου ενοχοποιείται μια μετάλλαξη του γονιδίου *PTPN11*, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q24 και είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της φωσφορικής τυροσίνης SHP-2.<sup>3,10,11,16-19</sup>

Στη διεθνή βιβλιογραφία, το σύνδρομο Noonan συναντάται και με τις ονομασίες άρρεν Turner (male-Turner), ψευδο-Turner (pseudo-Turner) ή Turner-like syndrome, λόγω της παραπλήσιας με το σύνδρομο Turner κλινικής του εικόνας.<sup>1</sup> Διαχωρίζεται όμως ευκρινώς από το τελευταίο, καθώς το σύνδρομο Noonan εμφανίζεται εξίσου και στα δύο φύλα, ενώ όλοι οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό καρυότυπο και φυσιολογική δομή χρωμοσωμάτων.<sup>1,5,20,21</sup>

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άρρεν ασθενής, ηλικίας 18 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων του 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών (ως νεοσύλλεκτος στρατιώτης) αιτιώμενος έντονη οσφυοίχιαλγία, αίσθημα ζάλης και περιστροφικό ίλιγγο με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Τα αναφερόμενα συμπτώματα πρωτοεμφανίστηκαν από την έναρξη της ήβης, βαθμιαία όμως επιδεινώνονταν μέχρι και μερικές ημέρες πριν από την περιγραφόμενη εξέταση.

Επισκοπικά, ο ασθενής παρουσίαζε το φαινότυπο της εικόνας 1, με κύρια χαρακτηριστικά:

- Ραιβόκρονο δεξιά (δεξιός στερνοκλειδομαστοειδής μυς) εκ γενετής του ασθενούς
- Χαμηλή πρόσφυση ώτων, όπως σαφώς διαφαίνεται και στην εικόνα 1
- Πτερύγιο αυχένα (εικ. 1)
- Σκαφοειδή θώρακα

## Νεαρός ασθενής με άτυπη κλινική εικόνα συνδρόμου Noonan

Γ.Ν. Κωνσταντίνου, Γ. Κωνσταντίνου,  
Λ. Καρνέσης

<sup>1</sup>Β΄ Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό  
Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Young patient with atypical clinical  
manifestations of Noonan's syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο Noonan, Turner-like syndrome, Ψευδο-Turner σύνδρομο

Υποβλήθηκε 7.7.2006  
Εγκρίθηκε 24.1.2007

- Σκολίωση σπονδυλικής στήλης (εικ. 3)
- Χαμηλό ανάστημα (157 cm).

Λόγω του φαινοτύπου και των συμπτωμάτων προσέλευσης του ασθενούς, πραγματοποιήθηκε κατά συστήματα εξέταση από τις αντίστοιχες ειδικότητες. Ο ωτορινολαρυγγολογικός και νευρολογικός έλεγχος δεν ανέδειξαν κάποιο παθολογικό εύρημα. Από τον οφθαλμολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε υπερτηλορισμός, ήπιας μορφής συγκλίνων στραβισμός και μυωπία άμφω (μέχρι 2,5 διοπτρίες σε κάθε οφθαλμό).

Λόγω της οσφυοίσχιαλγίας διενεργήθηκε ορθοπαιδικός έλεγχος. Στα πλαίσια της διερεύνησης πραγματοποιήθηκαν ακτινογραφίες αυχενικής και θωρακοσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (εικόνες 2, 3, 4). Ανευρέθηκαν πολλαπλές ανωμαλίες περί τη διάπλαση του σκελετού, όπως σκαφοειδής θώρακας, σκολίωση της σπονδυλικής στήλης, εκφυλιστική σπονδυλοαρθρίτιδα στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ) (στένωση σε όλα τα μεσοσπονδύλια διαστήματα, συνοστεώσεις σπονδύλων), ευθειασμός ΑΜΣΣ, αυχενικές πλευρές (εικόνες 2, 3), ημισπόνδυλοι θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (εικ. 3), οστεοαρθρικές βλάβες αριστερής πλαγίας ατλαντοαξονικής άρθρωσης, σπονδύλων ΘΜΣΣ και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), δισχιδής ράχη  $O_5$  σπονδύλου και η σπανιότατη περίπτωση δισχιδούς ράχης  $\Theta_{11}$  και  $\Theta_{12}$  σπονδύλων (εικ. 4).

Οι ανατομικές αυτές ιδιαιτερότητες, οι οποίες δεν συνάδουν με την ηλικία ούτε με το λοιπό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, οδήγησαν σε περαιτέρω έλεγχο. Από τον καρδιολογικό έλεγχο, το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό και από το υπερηχοκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε δυσπλαστική οπίσθια πτυχή (γλωχίνα) της τριγλώχινας βαλβίδας. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος [γενική αίματος, πλήρης βιοχημικός και ηλεκτρικός έλεγχος,



**Εικόνα 1.** Φαινότυπος ασθενούς.

ορμονολογικός έλεγχος ( $T_3$ ,  $T_4$ , FSH, LH)] ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Επιπλέον, διενεργήθηκε και υπερηχογράφημα κοιλίας, χωρίς να αναδειχθούν παθολογικά ευρήματα.

Στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης πιθανού συνδρόμου Turner, λόγω του ιδιαίτερου φαινοτύπου του ασθενούς, πραγματοποιήθηκε σπερμοδιάγραμμα και κυτταρογενετικός έλεγχος, τα οποία ήταν φυσιολογικά.

Το αίσθημα ζάλης και ο περιστροφικός ίλιγγος αποδόθηκαν στις ανατομικές ανωμαλίες της ΑΜΣΣ, ενώ η οσφυοίσχιαλγία στη δισχιδή ράχη της ΟΜΣΣ. Αν και η συμπτωματολογία ήταν βαθμιαία επιδεινούμενη από τουλάχιστον 5–7 έτη πριν από την παρούσα εξέταση, οι ιδιαιτερότητες της στρατιωτικής ζωής ασφαλώς επιβάρυναν τη γενική κατάσταση του ασθενούς και δικαιολογούσαν την επιδείνωση των συμπτωμάτων.

## ΣΧΟΛΙΟ

Αν και σε γενικές γραμμές η παραπάνω κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται ως άτυπη, ο συγκεκριμένος ασθενής παρουσίαζε τα συχνότερα χαρακτηριστικά ευρήματα του συνδρόμου, όπως μυοσκελετικές ανωμαλίες, δυσπλαστική



**Εικόνα 2.** Πλαγία ακτινογραφία αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ), στην οποία καταδεικνύονται ο ευθειασμός της ΑΜΣΣ, οι στενώσεις μεσοσπονδύλιων διαστημάτων και συνοστεώσεις των αντίστοιχων σπονδύλων.



**Εικόνα 3.** Ακτινογραφία αυχενοθωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, στην οποία καταδεικνύονται η παρουσία αυχενικών πλευρών, οι θωρακικοί ημισπόνδυλοι και η σκολίωση της σπονδυλικής στήλης.

τριγώνη βαλβίδα, χαρακτηριστικά φαινοτύπου Turner (απ' όπου και η ονομασία Turner-like syndrome), όπως υπερτηλορισμός,<sup>22</sup> αυχενικό πτερύγιο και χαμηλό ανάστημα, αλλά και οφθαλμολογικές βλάβες. Ο στραβισμός απαντάται περίπου στο 50% των ασθενών με σύνδρομο Noonan, ενώ περίπου το 60% εμφανίζει διαθλαστικές ανωμαλίες.<sup>1</sup> Επιπλέον, ο ασθενής παρουσίαζε κρυφορχία άμφω, η οποία αποκαταστάθηκε σε βρεφική ηλικία. Κρυφορχία απαντάται στο 42% των αρρένων ασθενών με σύνδρομο Noonan.<sup>1,3,8</sup> Ο συγκεκριμένος ασθενής δεν παρουσίαζε το παραμικρό διανοητικό πρόβλημα, κάτι το οποίο απαντάται στο 25% περίπου των περιπτώσεων. Από το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς δεν αναφέρθηκαν συγγενείς καρδιοπάθειες, νοητική υστέρηση<sup>3</sup> ή χαμηλό ανάστημα<sup>2</sup> μεταξύ των συγγενικών προσώπων πρώτου και δεύτερου βαθμού.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ειδική εξέταση για τη διάγνωση του συνδρόμου Noonan, η οποία παραμένει κλινική και εξ αποκλεισμού κυρίως του συνδρόμου Turner.<sup>1,3</sup> Οι περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου παραμένουν, δυστυχώς, αδιάγνωστες, είτε λόγω της άτυπης κλινικής



**Εικόνα 4.** Ακτινογραφία θωρακοσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, στην οποία διακρίνεται η εξαιρετικά σπάνια δισχιδής ράχη Θ<sub>11</sub> και Θ<sub>12</sub> αλλά και η δισχιδής ράχη Ο<sub>5</sub>.

εικόνας, είτε της μη αναζήτησης ιατρικής βοήθειας από τον ασθενή, είτε, τέλος, λόγω άγνοιας του συνδρόμου από τους θεράποντες ιατρούς.<sup>7</sup> Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή παρά μόνο συμπτωματική αγωγή. Παλαιότερα, δοκιμάστηκε η χορήγηση αυξητικής ορμόνης για τη βελτίωση του χαμηλού αναστήματος, χωρίς όμως θεαματικά αποτελέσματα.<sup>2</sup> Οι ασθενείς οφείλουν να περιορίζουν τις δραστηριότητές τους ανάλογα και με τις ανατομικές ανωμαλίες του σκελετικού τους συστήματος, ενώ συνιστάται να προβαίνουν έγκαιρα σε χειρουργική αποκατάσταση των όποιων πιθανών καρδιοπαθειών.<sup>1</sup> Επειδή σε ορισμένα περιστατικά παρατηρούνται και διαταραχές πήξης, συνιστάται ο ανάλογος έλεγχος πριν από τη χορήγηση, για οποιοδήποτε λόγο, αντιπηκτικής αγωγής.

Δεν έχει αποσαφηνιστεί επαρκώς ακόμα η γονοτυπική-φαινοτυπική σχέση, αφού υπάρχουν πολλά περιστατικά με ατελή ή φυσιολογικό φαινότυπο και αποδεδειγμένη μετάλλαξη στο γονίδιο *PTPN11*. Στις περιπτώσεις όπου η συγκεκριμένη μετάλλαξη έχει πιστοποιηθεί, επιβάλλεται ο αντίστοιχος έλεγχος στο στενό οικογενειακό περιβάλλον, ενώ συνιστάται και η συμβουλευτική γενετική σε μελλοντικούς γονείς.

## ABSTRACT

### Young patient with atypical clinical manifestations of Noonan's syndrome

G.N. KONSTANTINOY, J. KONSTANTINOY, L. KARNESIS  
2nd Department of Internal Medicine, 401 General  
Military Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(2):213–216*

An 18-year-old young patient was referred to the emergencies department due to dizziness, vertigo and low back pain (lumbago) with sciatica. The patient presented with right torticollis and Turner-like phenotype. Detailed clinical and additional laboratory and paraclinical examinations were performed. The patient was characterized by converging squint, myopia, low accretion of both ears and fin of nape. Neurological and otolaryngological evaluation was found normal. Moreover, the patient had various skeletal abnormalities (scaphoid thorax, scoliosis of vertebral column, degenerative spinal cord arthritis, cervical sides, semi-thoracic vertebra, spina bifida T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub>, L<sub>5</sub>). The cardiological evaluation with ultrasound revealed dysplastic rear aspect of the tricuspid valve. Additionally, the patient had bilateral cryptorchidism during infancy. Dizziness and vertigo were attributed to skeletal abnormalities of the cervical vertebrae. The particular phenotype led to additional examinations with spermodiagram and cytogenetic control, both with normal results. The final diagnosis was "Noonan's syndrome". There are no specific laboratory or paraclinical diagnostic methods and the final diagnosis is based only to clinical characteristics. Most of patients with Noonan's syndrome remain undiagnosed due to atypical symptoms and signs and lack of knowledge of the specific syndrome from the physicians.

**Key words:** Noonan's syndrome, Pseudo-Turner syndrome, Turner-like syndrome

### Βιβλιογραφία

- LEE CK, CHANG BS, HONG HM, YANG SW, LEE CS, SEO JB. Spinal deformities in Noonan's syndrome. A clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am* 2001, 83:1495–1502
- NOONAN JA, RAAIJMAKERS R, HALL BD. Adult height in Noonan's syndrome. *Am J Med Genet A* 2003, 123A:68–71
- TRAMBOO NA, IQBAL K, DAR MA, MALIK RA, NAIKOO BA, ANDRABINA. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: A brief review. *J Paediatr Child Health* 2002, 38:521
- ALLANSON JE. Noonan's syndrome. *J Med Genet* 1987, 24:9–13
- ALLANSON JE, HALL JG, HUGHES HE. Noonan's syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet A* 1985, 21:507–514
- MENDEZ HM, OPITZ JM. Noonan's syndrome: A review. *Am J Med Genet A* 1985, 21:493–506
- ECCLES D, MEEK D, NWOSU EC. Noonan's syndrome: Diagnostic difficulties. A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2003, 23:666–673
- NOONAN JA. Noonan's syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1994, 33:548–555
- NOONAN JA. Noonan's syndrome revisited. *J Pediatr* 1999, 135:667–668
- TARTAGLIA M, KALIDAS K, SHAW A, SONG X, MUSAT DL, VAN DER BURGT I ET AL. *PTPN11* mutations in Noonan's syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002, 70:1555–1563
- ZENKEL M, BUHEITEL G, RAUCH R, KOENIG R, BOSSE K, KRESS W ET AL. Genotype-phenotype correlations in Noonan's syndrome. *J Pediatr* 2004, 144:368–374
- JAMIESON CR, VAN DER BURGT I, BRADY AF, VAN REEN M, ELSAWI MM, HOL F ET AL. Mapping a gene for Noonan's syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994, 8:357–360
- ROBIN NH, SELLINGER B, McDONALD-McGINN D, ZACKAI EH, EMANUEL BS, DRISCOLL DA. Classical Noonan's syndrome is not associated with deletions of 22q11. *Am J Med Genet A* 1995, 56:94–96
- TONOKI H, SAITOH S, KOBAYASHI K. Patient with del(12)(q12q13.12) manifesting abnormalities compatible with Noonan's syndrome. *Am J Med Genet A* 1998, 75:416–418
- WILSON DI, BRITTON SB, McKEOWN C, KELLY D, CROSS IE, STROBEL S ET AL. Noonan's and DiGeorge syndromes with monosomy 22q11. *Arch Dis Child* 1993, 68:187–189
- TARTAGLIA M, MEHLER EL, GOLDBERG R, ZAMPINO G, BRUNNER HG, KREMER H ET AL. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan's syndrome. *Nat Genet* 2001, 29:465–468
- MUSANTE L, KEHL HG, MAJEWSKI F, MEINECKE F, MEINECKE P, SCHWEIGER S ET AL. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan's syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003, 11:201–206
- KOSAKI K, SUZUKI T, MUROYA K, HASEGAWA T, SATO S, MATSUO N ET AL. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3529–3533
- MAHESHWARI M, BELMONT J, FERNBACH S, HO T, MOLINARI L, YAKUB I ET AL. *PTPN11* mutations in Noonan's syndrome type I: Detection of recurrent mutations in exons 3 and 13. *Hum Mutat* 2002, 20:298–304
- CONNOR JM, FERGUSON-SMITH MA. *Essential medical genetics*. 5th ed. Blackwell Publ, 1997
- NOONAN JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968, 116:373–380
- NOONAN JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968, 116:373–380

#### Corresponding author:

G.N. Konstantinou, 70 Sappous street, GR-151 26 Amarousio, Greece  
e-mail: georgenk@med.auth.gr georgenk@allergy.gr