

## 52

## NOONANOV SINDROM

Noonanov sindrom je genetski poremećaj koji je obično vidljiv pri rođenju (kongenitalni). Ovaj poremećaj je karakteriziran širokim spektrom simptoma i fizičkih značajki koje se uvelike razlikuju u rasponu i težini. Kod mnogih oboljelih osoba povezane abnormalnosti uključuju karakterističan izgled lica; širok ili „webbed“ vrat; nisku stražnju liniju kose; tipičan deformitet prsnog koša i nizak rast. Karakteristične značajke glave i lica mogu uključivati široko postavljene oči (očni hipertelorizam); kožne nabore koji mogu prekriti unutarnje kutove očiju (epikantalni nabori); spuštanje gornjih kapaka (ptoza); malu čeljust (mikrognatija); udubljeni korijen nosa; kratak nos sa širokom bazom; i nisko postavljene, straga zakrenute uši (pinnae). Tipično su prisutne i prepoznatljive malformacije kostura, kao što su abnormalnosti prsne kosti (sternum), zakrivljenost kralježnice (kifoza i/ili skolioza) i devijacija laktova prema van (cubitus valgus). Mnoga dojenčad s Noonanovim sindromom također ima srčane mane, kao što su opstrukcija pravilnog protoka krvi iz donje desne srčane komore u pluća (stenoza plućnih zalistaka) i zadebljanje ventrikularnog srčanog mišića (hipertrofična kardiomiopatija). Dodatne abnormalnosti mogu

uključivati malformacije određenih krvnih i limfnih žila, nedostatke zgrušavanja krvi i trombocita, poteškoće u učenju ili blage intelektualne poteškoće, neuspjeh testisa da se spuste u skrotum (kriptorhizam) do prve godine života u oboljelih muškaraca i/ili druge simptome i znakove.

U većini slučajeva Noonanov sindrom je autosomno dominantni genetski poremećaj uzrokovan abnormalnostima (mutacijama) u više od osam gena. Pet najčešće uključenih gena su: PTPN11 (50 %), SOS1 (10-13 %), RAF1 (5 %), RIT1 (5 %), i KRAS (manje od 5 %). Manje osoba ima mutaciju u genu NRAS, BRAF, MEK2, RRAS, RASA2, A2ML1 i SOS2. Poremećaji slični Noonanovom sindromu javljaju se u vezi s mutacijama u SHOC2 i CBL genima. Noonanov sindrom uzrokovan patogenim varijantama u LZTR1 može se naslijediti bilo autosomno dominantno ili autosomno recesivno.

## Znakovi i simptomi

Osobe s Noonanovim sindromom imaju povezane simptome i fizičke nalaze koji se uvelike razlikuju u rasponu i težini od osobe do osobe. Neke oboljele osobe imaju samo manje abnormalnosti lica; druge

mogu imati većinu simptoma i nalaza povezanih s poremećajem, kao što su karakteristične značajke glave i lica, širok ili „webbed“ vrat, niski rast, malformacije kostura, urođene srčane mane, malformacije određenih krvnih i limfnih žila, nedostatak zgrušavanja krvi i trombocita, problemi s pažnjom, blage intelektualne poteškoće i/ili druge abnormalnosti.

Većina dojenčadi s Noonanovim sindromom ima karakteristične kraniofacijalne značajke. U mnogim slučajevima glava je relativno velike veličine. Oboljela dojenčad može imati nekoliko simptoma koji utječu na oči, uključujući široko postavljene oči (očni hipertelorizam) koje su neobično istaknute; spuštene gornje kapke (ptoza) i/ili neuobičajeno debele opuštene kapke; oko koje se okreće prema unutra ili prema van (strabizam); kapke nakošene prema dolje (palpebralne pukotine); kožne nabore (epikantalni nabori) koji mogu prekriti unutarnje kutove očiju; i/ili upadljivo plavo ili plavkasto-zeleno obojene dijelove očiju (iridi).

Mnoga dojenčad s Noonanovim sindromom ima i dodatne kraniofacijalne značajke. One mogu uključivati neobično dubok okomit utor u sredini gornje usne (philtrum);

i/ili malu bradu. Oboljela dojenčad također može imati malu čeljust (mikrognatija); zbijenost donjih zuba, nisko postavljene, straga zakrenute uši (pinnae); i/ili karakteristične abnormalnosti nosa uključujući udubljeni korijen nosa, široku bazu i zaobljeni vrh. Oboljela dojenčad također često ima prekomjernu kožu u području vrata (nuhalna koža) i nisku liniju dlaka na stražnjem dijelu vrata (niska stražnja linija kose).

Crte lica osoba s Noonanovim sindromom imaju tendenciju da se s godinama mijenjaju na predvidljiv način. Tijekom kasnijeg djetinjstva, lice može izgledati relativno grubo i početi izgledati više trokutastog oblika; osim toga, vrat se produžuje, što uzrokuje da se vrat (pterygium colli) čini izraženijim, i/ili veliki, trokutasti mišići gornjeg dijela leđa i ramena (trapeziosi) izgledaju izraženije. Tijekom adolescencije nosni most je tanji i viši, s „prignječanim“ korijenom i širokom bazom, a oči izgledaju manje istaknute. Tijekom starije odrasle dobi, karakteristične značajke mogu uključivati nenormalno visoku liniju kose na čelu; naboranu, neobično prozirnu kožu; te neobično istaknute nabore između nosa i usana (nazolabijalni nabori). Osim toga, osobe s Noonanovim sindromom mogu imati tanku kosu na tjemenu tijekom djetinjstva koja obično postaje vunastija ili kovrčavija tijekom kasnijeg djetinjstva ili adolescencije. Mnoge oboljele osobe također imaju prepoznatljive obrve koje su visoko zakrivljenog izgleda i/ili imaju „oblik dijamanta“.

Mnoga novorođenčad s Noonanovim sindromom postiže normalnu porođajnu težinu. Međutim, kod neke novorođenčadi porođajna težina može biti povećana zbog abnormalnog nakupljanja tekućine

između slojeva tkiva ispod kože (potkožni edem). Na primjer, oticanje stražnje strane šaka i vrha stopala (periferni limfedem) uobičajeno je kod novorođenčadi s Noonanovim sindromom; u takvim slučajevima, edem koji zahvaća prste može rezultirati povećanim brojem vijuga na vrhovima prstiju (abnormalni dermatoglifi). Takav edem može biti posljedica nepravilnog ili kasnog razvoja određenih limfnih žila (kongenitalna limfna displazija).

Neka dojenčad s Noonanovim sindromom može imati problema s hranjenjem i ne uspijeva rasti i dobiti na težini očekivanom brzinom (neuspjeh u razvoju). Osim toga, djeca s ovim poremećajem obično su niska za svoju dob, a kod otprilike 20 posto njih javlja se odgođeno sazrijevanje kostiju. Većina oboljele djece ima relativno normalnu stopu rasta (brzinu) prije puberteta; međutim, nalet rasta koji se obično događa tijekom puberteta može biti smanjen ili izostati kod nekih adolescenata. Prosječna visina odrasle osobe je oko pet stopa, četiri inča (162,5 cm) kod muškaraca i približno pet stopa (152,7 cm) kod žena s Noonanovim sindromom. Osobe s ovim poremećajem obično dosegnu svoju odraslu visinu do kraja drugog desetljeća života. Na obrascu rasta utječe molekularni genetski uzrok Noonanovog sindroma. Osobe s Noonanovim sindromom koje imaju mutacije u genima RAF1 i SHOC2 niže su od ostalih genotipova, dok one s mutacijama u genima SOS1 i BRAF imaju normalniji rast.

Neki muškarci i žene s Noonanovim sindromom također mogu doživjeti abnormalnosti u razvoju sekundarnih spolnih karakteristika. Kod otprilike 60 do 75 posto muškaraca s Noonanovim sindromom, jedan ili oba testisa ne mogu se spustiti u

skrotum (jednostrani ili bilateralni kriptorhizam) prije rođenja ili tijekom prve godine života. Ako se ne korigiraju kirurški, muške reproduktivne stanice (spermatozoidi) možda se neće uspjeti pravilno razviti unutar testisa (nedostatak spermatogeneze), a neki oboljeli muškarci mogu doživjeti neplodnost (sterilnost). Drugi muškarci s Noonanovim sindromom mogu doživjeti odgođeno, ali normalno stjecanje sekundarnih spolnih obilježja (npr. pojačan rast testisa, skrotuma i penisa; pojava dlačica na licu i stidnim dijelovima itd.). Prema medicinskoj literaturi, pubertet u takvim slučajevima može kasniti u prosjeku dvije godine. Drugi muškarci s Noonanovim sindromom mogu doživjeti normalan pubertetski razvoj. Čak i u nedostatku povijesti kriptorhizma, čini se da odrasli muškarci imaju smanjenu plodnost. Kod žena s ovim sindromom, stjecanje sekundarnih spolnih karakteristika (npr. pojava stidnih dlačica, razvoj grudi i menstruacija) može biti blago odgođeno, ali je češće normalno. Većina žena s Noonanovim sindromom ima normalnu plodnost.

Mnoge osobe s Noonanovim sindromom također imaju abnormalnosti kostura. Otprilike 70 posto oboljele djece ima prepoznatljivu malformaciju prsnog koša koju karakterizira abnormalna protruzija gornjeg dijela prsne kosti (sternum) i/ili abnormalno udubljenje donjeg dijela prsne kosti (pectus carinatum odnosno pectus excavatum). Osim toga, prsa mogu biti neobično široka, a bradavice mogu biti nisko postavljene. Neke oboljele osobe mogu imati dodatne malformacije kostura uključujući zaobljena ramena; devijaciju laktova prema van (cubitus valgus); abnormalno kratke prste (brahidaktilija) s tupim

vrhovima prstiju; i/ili zakrivljenost kralježnice naprijed-nazad i/ili u stranu (kifoskolioza i/ili skolioza). Djeca s Noonanovim sindromom imaju značajno nižu ukupnu tjelesnu mineralnu gustoću kostiju kada se procijeni DEXA skeniranjem, što ih dovodi u opasnost od prijeloma. Također je povećana incidencija ozbiljnih poremećaja vratne kralježnice, uključujući cervikalnu stenozu, Arnold-Chiarijevu malformaciju i siringomijeliju.

Otpriblike dvije trećine dojenčadi s Noonanovim sindromom također ima srčane abnormalnosti pri rođenju (urođene srčane mane). Kod otprilike polovice takvih slučajeva, oboljela dojenčad ima opstrukciju normalnog protoka krvi iz donje desne komore (ventrikule) srca u pluća (plućna stenozna). Kod osoba s plućnom stenozom, srce mora raditi jače kako bi poslalo krv u pluća radi oksigenacije. Simptomi koji proizlaze iz plućne stenozne će varirati, ovisno o težini stenozne i drugim povezanim nalazima. U nekim teškim slučajevima, srce oboljelog djeteta može se početi povećavati odmah nakon rođenja (tj. nakon početka disanja novorođenčeta). U takvim slučajevima, srce možda neće moći učinkovito pumpati krv (zatajenje srca) u pluća i cijelo tijelo. Povezani simptomi i nalazi mogu uključivati plavkastu promjenu boje kože i sluznica (cijanozu) zbog abnormalno niske razine cirkulirajućeg kisika (hipoksija), otežano disanje, oticanje trbuha, poteškoće s hranjenjem i/ili druge abnormalnosti. Bez odgovarajućeg liječenja mogu nastati potencijalno po život opasne komplikacije. U manje teškim slučajevima plućne stenozne, simptomi mogu postati vidljivi tek kasnije u djetinjstvu. Takvi simptomi mogu uključivati nedostatak zraka, brzo umaranje i/ili druge abnormalnosti. U

drugim slučajevima, plućna stenozna može biti blaga i simptomi se možda neće pojaviti (asimptomatska).

Kod približno 30 posto dojenčadi s Noonanovim sindromom može postojati abnormalni otvor u fibroznoj pregradi (septum) koja dijeli dvije gornje komore (atrijuma) srca (atrijalni septalni defekt). Još 20 posto dojenčadi s urođenim srčanim manama može imati povećanje (hipertrofiju) pregrade koja razdvaja lijevu i desnu klijetku (interventrikularni septum) i, u nekih pacijenata, stijenke lijeve klijetke (hipertrofična kardiomiopatija). Rjeđe mogu biti prisutne druge urođene srčane mane (npr. ventrikularni septalni defekt, otvoreni ductus arteriosus, defekt atrioventrikularnog kanala). Prema medicinskoj literaturi, većina osoba s Noonanovim sindromom ima jednu srčanu manu. Međutim, neke oboljele osobe mogu imati plućnu stenozu u kombinaciji s, na primjer, atrijalnim septalnim defektom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Atrijalni septalni defekt javlja se kod otprilike 30 posto osoba s Noonanovim sindromom koje imaju urođene srčane mane. U normalnom srcu, pri rođenju je prisutan mali otvor između dva atrija (foramen ovale). Ubrzo nakon rođenja, atrijalni septum se postupno zatvara i prekriva ovaj otvor. Kod dojenčadi s atrijalnim septalnim defektom, atrijalni septum se možda neće pravilno zatvoriti ili može biti malformiran tijekom fetalnog razvoja. Kao rezultat toga, otvor između atrija opstaje dugo nakon što bi trebao biti zatvoren, uzrokujući povećanje opterećenja na desnoj strani srca i povezano povećanje desne klijetke, desnog atrija i glavne plućne arterije. Veličina, mjesto i priroda atrijalnog septalnog defekta i sve povezane abnormalnosti određuju

ozbiljnost simptoma.

Mnoga djeca s atrijalnim septalnim defektom nemaju simptome. Međutim, u nekim slučajevima, povezani simptomi mogu uključivati slabo povećanje tjelesne težine, blago kašnjenje u rastu i povećanu osjetljivost na ponovljene respiratorne infekcije (npr. upala pluća) i bakterijske infekcije sluznice srca (endokarditis) i srčanih zalistaka. U rijetkim slučajevima, teško oboljela djeca mogu također osjetiti otežano disanje, brzo umaranje tijekom vježbanja, zatajenje srca i/ili nepravilne otkucaje srca (aritmije).

Otpriblike 20 posto oboljele dojenčadi sa srčanim manama doživljava hipertrofičnu kardiomiopatiju. U većini slučajeva takvo abnormalno povećanje (hipertrofija) utječe na lokalizirano područje fibrozne pregrade koja odvaja lijevu i desnu klijetku (hipertrofija prednje interventrikularne pregrade); u drugim slučajevima mogu biti zahvaćeni cijeli septum i stijenka lijeve klijetke. Hipertrofična kardiomiopatija može uzrokovati smanjeni minutni volumen srca. Povezani simptomi i nalazi mogu uključivati umor, kratke epizode nesvjestice (sinkopa) tijekom napora ili vježbanja, i zatajenje srca. Bez odgovarajućeg liječenja, u nekim slučajevima može doći do komplikacija opasnih po život. Pacijenti s Noonanovim sindromom s hipertrofičnom kardiomiopatijom imaju lošiji profil rizika u usporedbi s drugom djecom s hipertrofičnom kardiomiopatijom, što rezultira značajnom ranom smrtnošću (22 % do prve godine života). U rijetkim se slučajevima hipertrofična kardiomiopatija može razviti i kasnije u životu.

Neka dojenčad s Noonanovim

sindromom također može imati malformacije određenih krvnih žila, kao što je prisutnost abnormalnih prolaza (fistula) koje uključuju arterije koje opskrbljuju srčani mišić krvlju (koronarne arterije). Koronarne arterije također mogu biti proširene (ektatične) i/ili zakrivljene (vijugave) u konturi. Osim toga, neka oboljela dojenčad može imati malformacije određenih limfnih žila (urođena limfna displazija). Limfa, tjelesna tekućina koja sadrži bijele krvne stanice (limfocite), masti i proteine, akumulira se izvan krvnih žila u prostorima između stanica u tkivima i teče natrag u krvotok putem limfnih žila. Kod neke dojenčadi s Noonanovim sindromom, malformacije limfnog sustava mogu uključivati nerazvijenost (hipoplaziju) određenih kanala unutar limfnog tkiva kroz koje limfa ulazi u limfne žile; abnormalno proširenje (dilatacija) limfnih žila u plućima (plućna limfangiektazija); i/ili proširenje (dilatacija) crijevnih limfnih žila (intestinalna limfangiektazija), posebno žila koje transportiraju mliječ, mliječnu tekućinu koja se apsorbira iz hrane tijekom probave. Intestinalna limfangiektazija može rezultirati gubitkom proteina tijekom crijevne apsorpcije (enteropatija s gubitkom proteina), abnormalno niskim razinama određenih cirkulirajućih bijelih krvnih stanica (limfopenija) i mekanom stolicom neugodnog mirisa koja sadrži prekomjernu količinu masti (steatoreja). Tijekom tinejdžerskih godina, neke osobe s Noonanovim sindromom razvijaju oticanje donjih ekstremiteta (limfedem).

In utero, neka oboljela dojenčad može imati abnormalnu cističnu oteklinu ispod kože u području vrata (cistični higrom). Osim toga, oko bebe može biti više amnijske tekućine nego inače (polihidramniji). Zbog malformacija limfnog sustava

i povezane opstrukcije normalnog protoka limfe u krvotok, oboljela dojenčad može imati abnormalno nakupljanje limfne tekućine u određenim tkivima (limfedem). U nekim slučajevima, edem može zahvatiti tkiva i šupljine u cijelom tijelu (hydrops fetalis).

Otpriblike 20 do 33 posto osoba s Noonanovim sindromom također ima različite defekte zgrušavanja krvi (nedostatak faktora zgrušavanja), niske razine cirkulirajućih trombocita u krvi (trombocitopenija) i/ili nepravilnu funkciju krvnih pločica. Trombociti su specijalizirane krvne stanice koje pomažu u sprječavanju i zaustavljanju krvarenja. Oboljele osobe mogu imati niske razine određenih tvari u krvi (faktori zgrušavanja) koje su neophodne u normalnom procesu zgrušavanja krvi, složenom procesu koji je potreban za zaustavljanje krvarenja (hemostaza). Kod osoba s Noonanovim sindromom, takvi nedostaci mogu uključivati niske razine faktora koagulacije XI i/ili, u nekim slučajevima, faktora XII i/ili VIII. Neke oboljele osobe mogu bolovati i od Von Willebrandove bolesti; nasljednog stanja karakteriziranog nedostatkom faktora koagulacije VIII, produljenim vremenom krvarenja i poremećenom adhezijom trombocita. Osim toga, u rijetkim slučajevima, urin oboljelih osoba može imati nenormalno „riblji“ miris (trimetilaminurija), što može biti povezano s disfunkcijom trombocita. Zbog nedostatka faktora koagulacije, disfunkcije trombocita i/ili trombocitopenije, oboljele osobe mogu u anamnezi imati abnormalne i lake modrice i krvarenje. Trebale bi izbjegavati lijekove koji sadrže aspirin.

Neke osobe s Noonanovim sindromom mogu također imati abnormalne promjene boje kože. Kod otprilike jedne četvrtine oboljelih

osoba mogu biti prisutni pigmentirani madeži (nevusi). U rijetkim slučajevima, na koži mogu postojati blijedosmeđe ili svijetlosmeđe mrlje (mrlje boje kave s mlijekom) i/ili crne, tamnosmeđe ili smeđe mrlje poput pjega (lentigine).

Do 35 posto osoba s Noonanovim sindromom također može imati blage intelektualne poteškoće. Međutim, mnoge oboljele osobe imaju normalan koeficijent inteligencije. Osim toga, oboljele osobe mogu doživjeti abnormalna kašnjenja u stjecanju vještina koje zahtijevaju koordinaciju mentalne i mišićne aktivnosti (psihomotorna retardacija), poteškoće u učenju i jezična kašnjenja koja mogu biti posljedica hipotonije, poteškoća u govoru i/ili kod nekih osoba, blagog gubitka sluha. Prijavljeni su i nepažnja i problemi s izvršnim funkcioniranjem. Smanjena brzina obrade informacija i relativno netaknuto funkcioniranje u drugim kognitivnim domenama karakterizira kognitivni profil mnogih odraslih osoba s Noonanovim sindromom.

#### Uzroci

Noonanov sindrom je najčešće autosomno dominantni genetski poremećaj uzrokovan abnormalnostima (mutacijama) u nekoliko različitih gena, a glavni su: PTPN11, KRAS, SOS1 RITI i RAF1. Mutacije gena PTPN11 su pronađene u približno 50 % oboljelih osoba; mutacije gena KRAS pronađene su u manje od 5 % oboljelih; mutacije gena SOS1 su uočene u otprilike 13 % osoba s Noonanovim sindromom; mutacije gena RITI su uočene u otprilike 5 % osoba s Noonanovim sindromom, a mutacije gena RAF1 uočene su kod 5 % oboljelih. Dodatni geni povezani s Noonanovim sindromom identificirani su u manjem broju slučajeva: NRAS, BRAF, MEK2, RRAS, RASA2, A2ML1,

i SOS2. Opisana su dva nova stanja s preklapanjem u vezi s mutacijama u genima SHOC2 i CBL. Noonanov sindrom uzrokovan patogenim varijantama u LZTR1 može se naslijediti bilo autosomno dominantno ili autosomno recesivno.

Dominantni genetski poremećaji javljaju se kada je za izazivanje određene bolesti potrebna samo jedna kopija abnormalnog gena. Abnormalni gen može se naslijediti od bilo kojeg roditelja ili može biti

rezultat nove mutacije (promjene gena) u oboljele osobe. Otprilike 50 % oboljelih osoba ima roditelja koji boluje od tog sindroma. Rizik od prijenosa abnormalnog gena od roditelja koji boluje od bolesti na potomstvo iznosi 50 % za svaku trudnoću. Rizik je jednak za muškarce i žene.

Recesivni genetski poremećaji javljaju se kada pojedinac naslijedi isti abnormalni gen za istu osobinu od svakog roditelja. Ako osoba primi

jedan normalan gen i jedan gen za bolest, osoba će biti nositelj bolesti, ali obično neće pokazivati simptome. Rizik da dva roditelja koji su nositelji bolesti prenesu oštećeni gen i stoga imaju dijete koje boluje od ove bolesti iznosi 25 % za svaku trudnoću. Rizik da se dobije dijete koje je nositelj poput roditelja iznosi 50 % za svaku trudnoću. Šansa da dijete primi normalne gene od oba roditelja i bude genetski normalno za ovu osobinu iznosi 25 %. Rizik je jednak za muškarce i žene.