

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Noonan

Synonimy: ang. Noonan syndrome, NS

OMIM: PS163950

ORPHA kod: 648

ICD-10: Q87.1

### Definicja choroby

Zespół Noonan (ZN) jest jednym z częściej występujących zespołów wad wrodzonych (dysmorficznych) występującym z porównywalną częstością u obu płci, o wysokiej heterogenności klinicznej. Poza obecnością specyficznych cech dysmorfii, u pacjentów stwierdza się niskorosłość, wrodzoną wadę serca i opóźnienie rozwoju psychoruchowego różnego stopnia. Przyczyną wystąpienia choroby jest obecność mutacji w jednym z genów kodujących białka będące elementem szlaku sygnałowego RAS/MAPK, dlatego chorobę zalicza się do grupy RASopatii. Choroba dziedziczy się zazwyczaj w sposób autosomalny dominujący, co oznacza że ryzyko jej wystąpienia u potomstwa wynosi 50%.

### Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba monogenowa, wykazująca heterogenność genetyczną. W większości przypadków u pacjentów stwierdza się obecność mutacji punktowej, u pojedynczych pacjentów opisano duplikację całego genu. Geny związane z patogenezą zespołu Noonan: PTPN11 (locus: 12q24.13, 50% pacjentów), SOS1 (2p22.1, 10-13%), RAF1 (3p25.1, 3-17%), RIT1 (1q22, 5%), KRAS (12p12.1; <5%), MAP2K1 (15q22.31), BRAF (7q34), NRAS (1p13.2), SOS2 (14q21.3), LZTR1 (22q11.21), CDC42 (1p36.12), MRAS (3q22.3), RRAS2 (11p15.2), FBXW11 (5q35.1) i SPRED2 (2p14). Jedynie mutacje w genach LZTR1 i SPRED2 są przyczyną ZN dziedziczącego się autosomalnie recesywnie. Zmiany obecne u pacjentów z chorobami z grupy RASopatii to zazwyczaj mutacje typu nabycia funkcji, których obecność prowadzi do pobudzenia aktywności szlaku RAS/MAPK.

## Epidemiologia

Częstość występowania zespołu Noonan: 1-5 / 10 000

## Opis kliniczny

Podejrzenie zespołu Noonan, lub bardziej ogólnie choroby z grupy RASopatii, może zostać wysunięte jeszcze w okresie noworodkowym w związku z obecnością specyficznych objawów takich jak obrzęk tkanek miękkich, relatywna makrocefalia, krótka, szeroka szyja. Dodatkowo rozpoznanie tej choroby w tym okresie mogą potwierdzać objawy występujące jeszcze w okresie prenatalnym takie jak: podwyższona przezierność karkowa, torbielowate wodniaki szyi (cystic hygroma), uogólniony obrzęk płodu, wielowodzie, wysięki w jamie opłucnowej, wodobrzusze lub wada serca.

U starszych pacjentów z zespołem Noonan stwierdza się: specyficzne cechy dysmorfii (skośne ku dołowi ustawienie szpar powiekowych, hiperteloryzm, oczy z pogrubiałymi, opadającymi powiekami, nisko osadzone, odstające małżowiny uszne z pogrubiałym obrębkiem, trójkątny kształt twarzy, wysokie czoło, krótka, szeroka szyja lub płetwistość szyi, jasnoniebieskie tęczówki oraz szerokie rozstawienie brodawek sutkowych), niskorostłość, wady wrodzone serca (zwężenie zastawki tętnicy płucnej, ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej, kardiomiopatia przerostowa), opóźnienie rozwoju psychoruchowego różnego stopnia, wady układu kostno-szkieletowego (np. klatka piersiowa szewska lub kurza), wady układu moczowo-płciowego, przede wszystkim wnetrostwo u chłopców, zaburzenia hematologiczne (zaburzenia krzepnięcia krwi, skłonność do powstawania wybroczyn), zaburzenia limfatyczne (obrzęki limfatyczne) i zmiany skórne (np. rogowacenie przymieszkowe czy zmiany pigmentowe). W 2007 roku opublikowano kryteria diagnostyczne zespołu Noonan, które obecnie stanowią podstawę do rozpoznania choroby.

## Diagnostyka

W przypadku spełnienia kryteriów klinicznych zespołu Noonan diagnostykę molekularną można rozpocząć od analizy wybranych fragmentów genu PTPN11 (eksony 2-4, 7, 8, 12 i 13) z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania metodą Sangera. Dalsza diagnostyka ze względu na heterogenność genetyczną i kliniczną powinna być prowadzona w oparciu o celowane sekwencjonowanie następnej generacji, w ramach którego analizowany będzie panel genów, których mutacje zostały opisane u pacjentów z chorobami z grupy RASopatii. Obecność patogennego wariantu / wariantów w analizowanych genach stanowi potwierdzenie rozpoznania klinicznego. Brak mutacji jest wskazaniem do poszerzenia

diagnostyki pod kątem obecności duplikacji określonych genów (technika hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy).

## Leczenie

W chwili obecnej nie ma możliwości leczenia przyczynowego pacjentów z zespołem Noonan. Wymagają oni jednak opieki wielospecjalistycznej, zaś stosowane leczenie jest głównie objawowe i zależy od obserwowanych objawów klinicznych. Wczesna identyfikacja problemów charakterystycznych dla pacjentów z zespołem Noonan umożliwia wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Zalecenia dotyczące opieki nad pacjentami zostały opublikowane przez DYSCERNE

([https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265\\_Noonan\\_Guidelines.pdf](https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf)).

Postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia określonych zaburzeń, jest podobne jak w przypadku wad izolowanych. Bardzo ważna jest profilaktyka wrodzonych wad serca, przy rozpoznaniu choroby konieczne jest wykonanie badania kardiologicznego, w tym EKG i ECHO. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń wzrastania, konieczne jest stałe monitorowanie wzrostu i wagi pacjentów z wykorzystaniem siatek centylowych przygotowanych dla pacjentów z zespołem Noonan. W przypadkach skrajnej niskorostości możliwe jest wdrożenie terapii hormonem wzrostu pod warunkiem spełnienia kryteriów jej włączenia. Obecność zaburzeń neurorozwojowych stanowi podstawę do włączenia programu wczesnego wspomaganie rozwoju dziecka (rehabilitacja, zajęcia logopedyczne, wspomaganie rozwoju intelektualnego). W momencie rozpoznania choroby, a następnie corocznie u dzieci należy także przeprowadzić konsultację okulistyczną i laryngologiczną ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń widzenia lub słuchu. U pacjentów możliwe jest także wystąpienie zaburzeń krzepnięcia – u pacjentów powyżej 5 roku życia należy wykonać badania laboratoryjne (PT, aPTT, czynnik XI). Pojawiające się u pacjentów ZN zmiany skórne wymagają konsultacji dermatologicznej. U pacjentów z mutacją w genie PTPN11 lub KRAS należy rozważyć badanie fizykalne wielkości śledziony oraz morfologię ze względu na możliwość wystąpienia zespołu mieloproliferacyjnego (co 3-6 miesięcy do ukończenia 5 r.ż.)

## Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

## Zalecenia szczególne

**Konieczność konsultacji kardiologicznej w momencie rozpoznania choroby w celu wykluczenia obecności wrodzonych wad serca.**

**Konieczność monitorowania pacjentów pod kątem zaburzeń krzepnięcia i zespołu mieloproliferacyjnego.**

**Konieczność konsultacji psychiatrycznej w przypadku zaburzeń neuropsychiatrycznych.**

**Konieczność poradnictwa rodzinnego.**

## **Rokowanie**

Długość życia jest niezmienna. Pacjenci są zazwyczaj samodzielni, w niektórych choroba może pozostać nierozpoznana. W przypadku wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych lub złożonych deformacji szkieletowych niezbędna może być pomoc osób trzecich.

## **Organizacje pacjenckie**

<https://rasopathiesnet.org/>

## **Ważne strony internetowe**

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=648](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=648)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>

<https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS163950>

## **Ośrodki eksperckie**

**Poradnie Genetyczne / Poradnie Specjalistyczne**

## Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

**Autor/autorzy opisu:**

**Monika Gos, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa,**

**Data opisu**

**07.05.2023**

---

**Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.**