

SINDROM NOONAN ASOCIAT CU TIROIDITĂ CRONICĂ AUTOIMUNĂ

ANA VALEA, ALINA SILAGHI, ADRIAN IONUȚ PAUL, ILEANA DUNCEA

Clinica Endocrinologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul Noonan este o boală genetică cu transmitere autozomal dominantă, caracterizat printr-o mare diversitate a manifestărilor clinice. Asocierea cu bolile autoimune, în special tiroidita cronică autoimună, este relativ frecventă. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 21 ani, diagnosticată cu Sindrom Noonan și tiroidită autoimună relativ târziu, la vârsta de 20 ani. Diagnosticul a fost sugerat de prezența elementelor clinice caracteristice: talie mică, sindrom dismorfic facial, retard psihic moderat. Profilul hormonal și determinarea cariotipului au condus la stabilirea diagnosticului de certitudine. În prezent urmează tratament substitutiv tiroidian.

Cuvinte cheie: sindrom Noonan, talie mică, dismorfism facial.

NOONAN SYNDROME ASSOCIATED WITH CRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Abstract

Noonan syndrome is a genetic dominant disease that presents a wide variety of clinical characteristics. Frequently, the syndrome is associated with some autoimmune diseases, especially with chronic autoimmune thyroiditis. We report the case of a 21 years old girl diagnosed with Noonan syndrome and autoimmune thyroiditis relatively late, at the age of 20. The diagnosis was suggested by a cluster of significant clinical elements: facial dysmorphism, short stature, moderate mental retardation. The hormonal profile and karyotype contributed to the final certainty diagnosis. At this moment she is under thyroid substitution treatment.

Keywords: Noonan syndrome, short stature, facial dysmorphism.

Introducere

Sindromul Noonan este o boală genetică, caracterizată prin sindrom dismorfic facial, talie mică, defecte cardiace congenitale și anomalii scheletice. Denumit inițial ca sindrom Turner masculin sau pseudo-Turner feminin, sindromul Noonan a fost descris pentru prima dată de Jacqueline Noonan în 1963.

Incidența bolii este raportată la 1/1000-2500 nou-născuți [1].

Din punct de vedere genetic, sindromul Noonan se transmite autozomal dominant, mai rar autozomal recesiv. În 50% din cazuri este vorba de o mutație a genei PTPN 11 localizată pe brațul lung al cromozomului 12. Gena codifică producția de tirozin-kinază, proteină ce intervine în dezvoltarea fetală. S-au mai descris și mutații la nivelul genei SOS 1 în 13% din cazuri, respectiv la nivelul genei

RAF 1 în 3-17% și KRAS în 5% din cazuri. Clasic este vorba de o mutație de novo, ceea ce exclude prezența bolii printre rudele de gradul I, însă poate fi transmisă generației viitoare în proporție de 50% [2].

Expresia clinică a sindromului Noonan este destul de variabilă.

Majoritatea pacienților cu sindrom Noonan prezintă defecte cardiace congenitale. Cea mai frecventă este stenoza arterei pulmonare, întâlnită în 60% din cazuri, urmată de cardiomiopatia hipertrofică (20%) și defectul de sept atrial [3].

Deși la naștere greutatea este normală, relativ rapid apare un deficit ponderal datorat în mare parte dificultăților de supt și înghițire. Dacă deficitul ponderal se corectează după primul an de viață, în timp pot persista dificultățile de masticatie și deglutiție pentru alimentele solide [1].

În ceea ce privește înălțimea, normală la naștere, în cel de-al doilea sau al treilea an de viață apare un deficit statural, care la vârsta de 10 ani este situat de obicei la sub 3 deviații standard față de vârsta cronologică. Talia medie

Articol intrat la redacție în data de: 21.11.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 15.01.2012

Acceptat în data de: 18.01.2012

Adresa pentru corespondență: ana74us@yahoo.com

la femeii este de 153 cm, iar la bărbați de 163 cm [4].

Sindromul dismorfic facial se caracterizează printr-o mare diversitate clinică, care, în timp, poate suferi modificări considerabile. Inițial, fruntea este înaltă, ochii sunt depărtați (hipertelorism) și orientați în jos și înafară; frecvent întâlnim epicanthus, strabism și ptoză palpebrală. Mandibula este slab dezvoltată (micrognație), bolta palatină are aspect ogival, erupția dentară este întârziată și uneori vicioasă (dinți suprapuși 35%). Nasul este mic, orientat în sus, șanțul nazo-labial este accentuat. Urechile sunt jos situate, cu o discretă îngroșare a helixului. Ulterior fața devine triunghiulară, cu trăsături grosiere. Gâtul este scurt și lat, cu falduri tegumentare și inserție joasă, "în trident" a pilozității capilare la nivelul cefei. Toracele este deformat "în carenă" sau excavat: proeminent în partea superioară și scobit în partea inferioară. Frecvent întâlnim scolioza și deformarea articulației cotului (cubitus valgum în 50% din cazuri). Degetele pot fi scurte, curbate, cu vârful bont [5].

Relativ frecvent se asociază tulburări ale coagulării, cu hemoragii sau echimoze la traumatisme minime și anomalii ale circulației limfatice, ceea ce duce la un aspect edemațiat al tegumentelor, mai evident la nivelul mâinilor și picioarelor.

Pielea poate fi aspră, cu numeroși nevi pigmentari, părul este ondulat, lănos, friabil.

La băieții cu sindrom Noonan poate fi întâlnită criptorhidia în proporție de 70%, cu repercusiuni ulterioare asupra fertilității [6].

În două treimi din cazuri sunt prezente tulburările de vedere datorate viciilor de refracție și strabismului. Ca și consecință a otitelor repetate, în aproximativ o treime din cazuri apar dificultăți de auz.

Dezvoltarea motorie este întârziată datorită scăderii tonusului muscular, hiperlaxității ligamentare, coordonării motorii inadecvate și limitării mobilității la nivelul mâinilor și picioarelor. Mișcările motorii fine se fac cu dificultate, cu o slabă coordonare mână-ochi. Frecvent apar dificultăți de vorbire, concentrare și învățare, iar în 30% din cazuri apare un retard mintal moderat. Se descriu și tulburări ale sistemului nervos autonom, manifestate prin hipsudorație și tulburări ale tranzitului intestinal cu digestie lentă și tendință la constipație [7].

Pacienții cu sindrom Noonan au un risc crescut de a dezvolta boli autoimune. Cea mai frecventă este tiroidita cronică autoimună asociată cu hipotiroidism, urmată de diabetul zaharat și boala celiacă.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul pacientei P.A., în vârstă de 21 ani, diagnosticată cu sindrom Noonan la vârsta de 20 ani.

Din antecedentele personale reținem: este al doilea născut, provenit dintr-o sarcină fiziologică cu perioada de gestație de 39 de săptămâni; scor Apgar la naștere 8, greutate=3200g, talie=49cm.

Antecedentele heredocolaterale infirmă existența

cazurilor similare sau a altor boli genetice printre rudele de gradul I.

Examenul clinic a evidențiat: retard statural, situat la 4 deviații standard sub valorile corespunzătoare vârstei cronologice (înălțime=105 cm, greutate=28 kg), facies cu hipertelorism, ptoză palpebrală dreaptă, nas mic, orientat în sus, inserție joasă a urechilor, gât scurt cu discrete falduri tegumentare laterale, torace deformat "în butoi", abdomen destins, accentuarea lordozei fiziologice, scolioză, cubitus valgus; tegumente uscate, cu descumări furfuracee la nivelul zonelor de fricțiune: coate, genunchi; glande mamare slab dezvoltate, Tanner I, pilozitate axilopubiană discretă, organe genitale externe cu aspect infantil (Fig 1, 2).



Fig. 1. Talie mică, dismorfism facial.



Fig. 2. Absența pilozității axilo-pubiene. Glande mamare slab dezvoltate.

Profilul biochimic și hormonal a evidențiat sindrom anemic, hiperlipidemie mixtă, valori crescute ale anticorpilor anti TPO, FT4 scăzut, TSH crescut, STH normal cu IGF1 scăzut, valori normale ale gonadotropilor, estradiolului și progesteronului seric (Tabel I).

Tabel I. Valorile parametrilor biochimici și hormonal.

Parametru	Valori inițiale	După 3 luni de tratament 100µg Euthyrox/zi	Valori de referință
Hematii milioane/mm ³	3,26	4,1	3,8-5,1
Hemoglobină g/dl	9,3	11,8	11,7-15,5
Colesterol mg/dl	263	198	180-200
Trigliceride mg/dl	154	147	<150
TSH µUI/L	177,9	0,54	0,4-4
FT4 ng/ml	0,34	2,01	0,8-2
Anticorpi antiTPO UI/L	424		< 35
FSH UI/L	4,63		0,6-8
LH UI/L	8,67		1-11
Estradiol pg/ml	115,01		70-250
Progesteron ng/ml	4,25		4-25
Prolactină mUI/ml	426,27		127-637
Cortizol pg/dl	7,54		4-24
STH ng/ml	< 0,1		0-10
IGF1 pg/l	< 15		149-332

Explorările complementare au relevat: absența afectării cardiace, strabism, deficit auditiv minor, retard psihic moderat (IQ=40), aspect RMN hipotalamo-hipofizar normal, închiderea cartilajelor de creștere cu dezvoltarea incompletă a oaselor carpiene, cariotip normal (46,XX) cu test Barr pozitiv, muguri de glandă mamară de 20/5 mm, bilateral.

Discuții

Sindromul Noonan este o afecțiune genetică complexă, caracterizată prin sindrom dismorfic facial, talie mică, defecte cardiace congenitale și modificări scheletice.

Deși boala este prezentă de la naștere, diagnosticul se stabilește mai târziu, în jurul vârstei de 9 ani, când modificările fenotipice sunt evidente. Cu trecerea anilor putem asista la estomparea elementelor dismorfice faciale.

Criteriul principal în stabilirea diagnosticului este reprezentat de aspectul clinic particular. Diagnosticul este confirmat prin teste moleculare efectuate pe ADN-ul extras din sânge. Inițial se caută anomalii ale genei PTPN 11 și ulterior ale genei SOS 1. Absența mutațiilor genice nu exclude însă diagnosticul de sindrom Noonan, datorită faptului că nu se cunosc în totalitate genele implicate în patogenia bolii [8].

În prezent există posibilitatea de diagnostic prenatal, prin analiza ADN-ului extras din celule recoltate prin amniocenteză în săptămâna 15-18 de sarcină sau prin biopsie de vilozități coriale în săptămâna 10-12 de sarcină. Singura condiție ar fi să se cunoască mutația existentă în familie, prin teste efectuate în prealabil la alți membri afectați. Aspectul ecografic particular: acumularea de lichid la nivelul cefei (hidromă chistică), pielii capului, în jurul plămânilor, inimii, în abdomen sau chiar edem generalizat al fătului, precum și o cantitate crescută de lichid amniotic (polihidramnios) este înalt sugestiv pentru diagnosticul de sindrom Noonan [9].

Datorită polimorfismului manifestărilor clinice din sindromul Noonan, la momentul stabilirii diagnosticului se recomandă:

- măsurarea înălțimii, greutatei, perimetrului cranian și înscrierea datelor pe un formular cu curbă de creștere;
- examen clinic, neurologic și psihiatric complet;
- determinarea cariotipului, evidențierea mutațiilor genice;
- examen cardiologic, EKG, ecocardiografie;
- examen oftalmologic;
- evaluarea auzului;
- teste de coagulare;
- ecografie renală, examen sumar de urină;
- evaluarea clinică și radiologică a toracelui și a coloanei vertebrale;
- profil hormonal complet.

Cazul prezentat are câteva elemente particulare. În primul rând intră în discuție diagnosticul tardiv, la vârsta de 20 ani, explicat în parte prin colaborarea deficitară dintre părinți, pediatru și endocrinolog. A doua particularitate vizează absența afectării cardiace, cu excepția unei minime colecții pericardice, explicată în contextul hipotiroidismului primar netratat la momentul examinării.

În literatura de specialitate, afecțiunile cardiace congenitale sunt citate la 50% din pacienții cu sindrom Noonan. Prin severitatea lor impun sancționare chirurgicală, uneori în mica copilărie, ceea ce facilitează demararea investigațiilor pentru stabilirea precoce a diagnosticului [10].

O altă particularitate ar fi retardul pubertar, descris mai frecvent la băieții cu sindrom Noonan și criptorhidie. Conform datelor de specialitate, dezvoltarea pubertară ar fi normală la fetele cu sindrom Noonan [11]. În cazul de față retardul pubertar s-ar explica prin asocierea cu hipotiroidismul sever din cadrul tiroiditei Hashimoto, confirmată de titrul crescut al anticorpilor anti TPO.

O reală problemă a fost cea a diagnosticului diferențial de alte afecțiuni care pot evolua cu simptomatologie clinică similară: sindromul Turner, sindromul LEOPARD, sindromul Costello, mozaicismul XO/XY. Cariotipul normal, menarha spontană și valorile normale ale gonadotro-

pilor, estradiolului și progesteronului seric au permis stabilirea corectă a diagnosticului. Din rațiuni economice nu am avut posibilitatea de evidențiere a mutațiilor genice mai frecvent implicate.

Data fiind modalitatea de transmitere a bolii, se recomandă examinarea atentă a părinților, în special prin examen cardiologic, pentru a depista eventualele semne de boală [12]. În acest caz nu s-au identificat elemente patologice printre rudele de gradul I, ceea ce pledează pentru o mutație de novo.

Evoluția pacienților cu sindrom Noonan este bună. Durata de viață este în general normală, prognosticul vital fiind influențat de severitatea afectării cardiace.

Pentru creșterea calității vieții în rândul pacienților cu sindrom Noonan se impune monitorizarea atentă a dezvoltării staturale, examen cardiologic, neurologic, psihiatric, vizual și auditiv, efectuate periodic, la interval de 6-12 luni [13].

Tratamentul sindromului Noonan este unul simptomatic și impune, de cele mai multe ori, o colaborare multidisciplinară. Rezultatele sunt în mare măsură dependente de severitatea manifestărilor clinice.

Tratamentul cu hormon de creștere este indicat pentru corectarea deficitului statural, rezultatele fiind similare cu cele obținute la pacienții cu sindrom Turner [5]. Pentru cazul prezentat, nu a intrat în discuție tratamentul cu hormon de creștere; diagnosticul s-a stabilit tardiv, la vârsta de 20 ani, cartilajele de creștere erau închise, hormonul de creștere s-a situat în limitele corespunzătoare vârstei cronologice cu IGF1 scăzut. Menționăm că nu avem informații din perioada copilăriei legate de nivelul bazal sau după testul de stimulare a secreției de GH (hormon de creștere) și IGF1.

Hipotiroidismul sever a impus tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni. Doza inițială a fost de 100 μg Euthyrox/zi. În prezent, urmează tratament cu 75 μg Euthyrox/zi, sub care TSH-ul și FT4 se situează în limite normale.

Deficitul auditiv minor nu a impus protezare auditivă. Pentru strabismul existent s-a recomandat purtarea ochelarilor de corecție.

Concluzii

Sindromul Noonan este o entitate heterogenă, fără elemente clinice particulare în perioada copilăriei care să permită diferențierea de sindromul Turner.

Tratamentul presupune corectarea afecțiunilor asociate și a parametrilor biochimici și hormonal modificati.

Cazul prezentat certifică importanța evaluării endocrine complete în prezența fiecărui element de sindrom dismorfic facial asociat cu nanism, în vederea stabilirii etiologiei și a a conduitei terapeutice adecvate.

Autorii mulțumesc părinților pentru permisiunea de a publica cazul.

Bibliografie

1. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007; 145(3):274-279.
2. Tartaglia M, Kalidas K, Zawshaw A, et al. PTPN 11 mutation in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, 2002; 70:1555-1563.
3. Sznajder Y, Keren B, Baumann C, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN 11 gene. *Pediatrics*, 2007; 119(6):1325-1331.
4. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, et al. **Clinical manifestation in patients with SOS 1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome.** *J Hum Genet*, 2008; 53:834-841.
5. Noonan JA. Noonan syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*, 1994; 33:548-555.
6. Nirmal T, Muthu MS, Arranganal P. Noonan syndrome: A case report. *J Indian Soc Pedodont Prevent Dentist*, 2001; 19:77-79.
7. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat genet*, 2006; 38:331-336.
8. Allanson J. The first Noonan syndrome gene: PTPN 11, which encodes the protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Pediatr Res*, 2002; 52(4):471.
9. Schluter G, Steckel M, Schffman H, et al. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hydroma coli, pleural effusion and ascites. *Prenat Diagn*, 2005; 25:574-576.
10. Kulkarni ML, Dasari R. Noonan syndrome. *Ind Pediatr*, 2003; 40:431-432.
11. Lee SM, Cooper JC. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Pediatr Dentist*, 2005; 15:104-105.
12. Van der Burgt. Noonan syndrome. *J Rare Dis*, 2007; 14(2):4.
13. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*, 2007; 92(2):128-132.