



## LA SINDROME DI NOONAN

La sindrome di Noonan (NS) è una malattia genetica ereditaria, la cui incidenza è stimata tra 1:1000 e 1:2500 nati vivi. Il nome della sindrome deriva dalla prima Autrice che ne ha descritto le caratteristiche cliniche in 19 pazienti, nel 1968.

### Quali sono le caratteristiche di questa sindrome? Come sospettare la diagnosi?

La patologia è trasmessa con ereditarietà autosomica dominante, con espressività fenotipica variabile. Le caratteristiche tipiche sono: bassa statura; dismorfismi facciali; anomalie cardiache congenite.

I dismorfismi facciali comprendono appiattimento del terzo medio del volto, ipertelorismo con rime palpebrali antimongoliche, ptosi palpebrale, orecchie a impianto basso, posteriore, ruotate, e con un'ipertrofia dell'elice (Figura 1).

Il difetto cardiaco più tipico è la stenosi della valvola polmonare, seguito dalla cardiomiopatia ipertrofica (HCM), dai difetti del setto interatriale, dalla tetralogia di Fallot.

Altre caratteristiche associate possono essere lo pterygium colli, le deformità della gabbia toracica (ad es. petto carenato), il ritardo mentale spesso lieve, il criptorchidismo, le difficoltà nell'alimentazione nella prima infanzia, la displasia linfatica (Figura 2) e la tendenza al sanguinamento (soprattutto da deficit del fattore XI, ma possono essere presenti anche trombocitopenia e deficit dei fattori XII e VIII).

### Quando ci devo pensare?

I quadri tipici della NS sono:

- *Feto* (segni aspecifici, non diagnostici): polidramnios, versamento pleurico, edema e plica nucale ispessita, con cariotipo nella norma
- *Neonato*: displasie linfatiche, criptorchidismo bilaterale, stenosi della valvola polmonare
- *Lattante*: problemi di alimentazione, scarsa crescita, patologie cardiache, facies peculiare



Figura 1. Da *Pediatrics* 2010;126:746-59.



Figura 2. Pterygium colli e linfedema dei piedi in sindrome di Noonan (da Google: Immagini - snd di Noonan).

### Esistono dei criteri diagnostici?

Nel 1997 van der Burgt ha stilato dei criteri diagnostici per la patologia (Tabella I).

Per fare diagnosi di malattia sono necessari:

- Criterio 1A + un criterio 2A - 6A o due criteri 2B - 6B
- Criterio 1B + due criteri 2A - 6A o tre criteri 2B - 6B

### Si può confermare la diagnosi con la genetica?

In circa il 50% dei casi la malattia è causata da mutazioni missenso del gene PTPN11, sul braccio lungo del cromosoma 12 (12q24.1). Recentemente sono state individuate, in una piccola porzione di pazienti, altre mutazioni genetiche, sempre nel pathway di Ras/ MAPK (KRAS1, SOS1 e RAF1).

Le analisi di mutazione sono raccomandate per ogni paziente con una sospetta diagnosi di NS, vista la possibile correlazione genotipo-fenotipo; tuttavia, la sensibilità della ricerca di tutte le mutazioni genetiche attualmente non supera il 75%.

### Come seguire questi bambini nel tempo?

Esistono delle linee guida apportate dal *Noonan Syndrome Guideline Development Group* che, in base all'età del paziente, indicano con chiarezza gli accertamenti da eseguire nel tempo.

Solitamente questi bambini nascono di peso e lunghezza appropriati e solo successivamente presentano un rallentamento della crescita.

Peso e altezza andranno misurati regolarmente, tre volte all'anno per i primi 3 anni di vita, e poi annualmente; se c'è l'evidenza di una scarsa crescita (decelerazione della velocità di crescita, altezza inferiore alle 2-3 deviazioni standard) che non possa essere spiegata da una comorbidità (ad es. malnutrizione, cuore), il bambino andrà in-

**CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DI NOONAN**

Caratteristiche	A = Criteri maggiori	B = Criteri minori
1. <i>Facies</i>	Facies tipica	Facies suggestiva
2. <i>Cuore</i>	Stenosi della valvola polmonare e/o cardiomiopatia ipertrofica	Altri difetti cardiaci
3. <i>Statura</i>	< 3° centile	< 10° centile
4. <i>Torace</i>	Petto carenato/escavato	Torace ampio
5. <i>Storia familiare</i>	Familiare di primo grado con NS accertata	Familiare di primo grado con caratteristiche suggestive per NS
6. <i>Altro</i>	Lieve ritardo di sviluppo psicomotorio, criptorchidismo e displasia linfatica	Lieve ritardo di sviluppo psicomotorio, criptorchidismo o displasia linfatica

Tabella 1. Da: Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines, *Noonan Syndrome Guideline Development Group* 2011, modificato.

(soprattutto stenosi polmonare), facies simile a quella dei pazienti affetti da Noonan ma con anomalie ectodermiche, con capelli radi e ricci, assenza delle sopracciglia, ritardo mentale, ipotonia, scarsa crescita;

- *Sindrome di Costello*: caratterizzata da deficit di crescita post-natale, facies "grossolana", plica nucale ispessita, achantosis nigricans, ritardo di sviluppo, papillomatosi;
- *Neurofibromatosi di tipo 1*: malattia autosomica dominante, caratterizzata dalla presenza di chiazze cutanee color caffelatte, amartomi dell'iride (noduli di Lysch), possibile comparsa di

viato presso il Centro di riferimento per una valutazione endocrinologica.

Durante i **primi anni di vita** dovrà essere monitorato soprattutto lo *stato nutrizionale* e andranno valutati eventuali *difficoltà di alimentazione, alterazioni strutturali cardiache*, soprattutto se emodinamicamente significative, *sviluppo psicomotorio*, alla luce della possibile utilità di aiutare il bambino con fisioterapia, psicomotricità o logopedia.

Durante l'**età scolare** andranno eseguite *visite oculistiche e valutazioni uditive seriate*. È consigliata una *valutazione della coagulazione* prima di ogni intervento chirurgico maggiore, vista la possibilità di multipli difetti nella cascata coagulativa (30-65% dei pazienti).

Viene segnalato il rischio di presentare una aumentata incidenza di malattie autoimmuni quali la celiachia e il LES, anche se tale rischio non è quantificato in letteratura. Vi è poi la segnalazione di frequente presenza di anticorpi anti-tiroide che, però, solo raramente esita in un reale ipotiroidismo. I bambini con NS presentano sovente una pubertà ritardata, che non necessita di terapia.

Molto dibattuta in letteratura è l'opportunità di utilizzo dell'ormone della crescita: in Italia, a meno di documentato deficit dell'ormone, non vi è indicazione terapeutica autorizzata. Alcuni recenti studi hanno segnalato l'efficacia della terapia anche se su pochi bambini. Mancano tuttavia studi di larghe dimensioni e con follow-up adeguato che abbiano definito il profilo di rischio/beneficio in questa tipologia di bambini.

**Quali sono le diagnosi differenziali?**

Le patologie che entrano in diagnosi differenziale sono:

- *Sindrome di Turner*: presente solo nelle femmine, caratterizzata dall'assenza di un cromosoma X (cariotipo 45, XO), bassa statura e pterygium colli, ipogonadismo ipogonadotropo;
- *Sindrome cardio-facio-cutanea*: anomalia genetica autosomica dominante, caratterizzata da anomalie cutanee

gliomi, neurofibromi plessiformi, ritardo psicomotorio;

- *Sindrome LEOPARD*: malattia il cui nome è un acronimo di *Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness sensorineural*.

**Qual è la storia naturale di questi pazienti?**

Con un adeguato counselling e follow-up la maggior parte dei bambini affetti da NS crescerà e potrà avere una adeguata socializzazione. I segni e sintomi si mitigano con il passare degli anni, e la maggior parte degli adulti affetti da NS non richiedono cure mediche particolari.

La NS è una *patologia multisistemica*, che necessita quindi della presa in carico da parte di una équipe multispecialistica. Ha un *codice di esenzione* (RN1010), che garantisce il rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale di alcune prestazioni mediche.

Esiste in Italia un'associazione (*Angeli Noonan*, Associazione Italiana Sindrome di Noonan onlus, sito internet [www.angelinoonan.it](http://www.angelinoonan.it)), fondata nel 2007, che può aiutare i genitori nel percorso di comprensione della patologia e a risolvere gli eventuali problemi incontrati dalla famiglia e dal pediatra di famiglia.

**Bibliografia di riferimento**

- Bissonnette B, Luginebuehl I, Marciniak B, Dalens B. Syndromes. Rapid recognition and perioperative implications. McGraw-Hill Co, 2006:605-8.
- Noonan Syndrome Guideline Development Group. Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines, 2011. [http://www.dyscernet.org/dysc/digitalAssets/0/265\\_Noonan\\_Guidelines.pdf](http://www.dyscernet.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf)
- Romano AA, JE Allanson JE, J Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics 2010;126:746-759.
- Sito Orphanet: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=IT](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT).

Federico Minen

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Irene Bruno

e-mail: [brunoi@burlo.trieste.it](mailto:brunoi@burlo.trieste.it)