

سندروم نونان

(گزارش یک مورد)

چکیده

سندروم نونان یک بیماری ژنتیکی است که بصورت اتوزوم غالب منتقل می‌شود و با ناهنجاری مادرزادی قلبی، کوتاهی قد، قیافه غیرطبیعی و خصوصیات بدنی سندروم ترنر مشخص می‌شود ولی این بیماران کاریوپیپ نرمال دارند. سندروم نونان بطور تقریب در ۱ در ۱۵۰۰ تولد زنده رخ می‌دهد.

بیماری مادرزادی قلبی در ۳۵ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا مشاهده می‌شود. شایعترین ضایعات قلبی عبارت است از: تنگی پولمونر و کاردیومیوباتی هیبرتروفیک. فراوانی آنومالی کلیوی در سندروم نونان کمتر از سندروم ترنر است، اسپلنومگالی با یا بدون هپاتومگالی بطور شایع وجود دارد. سایر خصوصیات این سندروم عبارت است از: ظاهرات چشمی، نقصان فاکتورهای انعقادی و خونریزی غیرطبیعی و اشکال در عملکرد دستگاه ادراری تناسلی. اگر هر دو والد علائم سندروم نونان را نداشته باشند یا فقط احتمال سندروم نونان در آنها باشد، بعد از تولد نخستین فرزند با سندروم نونان ریسک احتمالی ۵ درصد برای ابتلای فرزند بعدی وجود دارد. درمان موققیت آمیز کوتاهی قد با هورمون رشد گزارش شده است.

در این گزارش پسر بچه ۷ ساله‌ای با سندروم نونان معرفی می‌گردد که با علائم کوتاهی قد، چهره غیرطبیعی، بیماری مادرزادی قلبی و بیضه نزول نکرده دو طرفه مراجمه نموده است.

کلید واژه‌ها: ۱- سندروم نونان ۲- بیماری مادرزادی قلبی ۳- کوتاهی قد ۴- سندروم ترنر

مقدمه

بلند کروموزوم ۱۲ قرار دارد. شایعترین علائم و یافته‌ها عبارت است از: کوتاهی قد، پرده گردانی، برآمده شدن یا فرورفتتن جناغ سینه، انحنای ساعد دستها، ناهنجاری قلبی و یک قیافه مخصوص بصورت هیپرتلوریسم (فاصله داشتن دو چشم از یکدیگر) شکاف پلک که بر خلاف کودکان مونگول به سمت پایین می‌باشد، پتوز، کوچک بودن چانه و ناهنجاریهای گوش، سایر آنومالیها مثل Clinodactyly (خم شدن مفصل انگشتان)، هرنی و تغییر شکل ستون مهره‌ها کمتر شایع است. عقب‌افتادگی

سندروم نونان به فنوتیپ مذکور یا مؤثثی اطلاق می‌شود که دارای آنومالیهای مشابه با سندروم ترنر می‌باشد، اما این پسران و دختران دارای کاریوپیپ طبیعی می‌باشند. بیماری معمولاً اسپورادیک بوده ولی گرفتاری در خواهران و برادران فرد بیمار و یا نسل دیگری از همان خانواده نیز گزارش شده است، تظاهر کامل یا نسبی بیماری در ۲۰ درصد از بستگان وجود دارد. انتقال از جنس مذکور به جنس مذکر نشان‌دهنده یک ژن اتوزوم غالب با تظاهرات متغیر می‌باشد. این ژن بر روی بازوی

* دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهری بشدتی - فوق نخصص قلب کودکان

** دستیار قلب و عرون، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهری بشدتی

تقریباً از بین رفته بود. نبض‌های اندامها نرمال بود. اندامهای فوقانی و تحتانی و ستون مهره‌ها طبیعی بودند. در معاینه سیستم ادراری - تناسلی کریپتورکیدیسم دو طرفه وجود داشت. والدین اظهار می‌داشتند که در مراحل تکامل کودک تأخیر در صحبت کردن وجود داشته و هنگام ثبت نام برای کلاس اول دبستان اولیاء مدرسه متوجه تأخیر تکامل عقلانی کودک شده و به والدین توصیه نموده بودند که از این نظر به پزشک مراجعه نمایند. والدین فامیل نبوده و دارای ۶ فرزند بودند که بیمار فرزند آخر خانواده بود. سایر فرزندان خانواده سالم بودند. در فامیل نزدیک سابقه بیماری مشابهی وجود نداشت. اهل و ساکن گرگان می‌باشند. برای بیمار رادیوگرافی سینه و مچ دست، الکتروکاردیوگرافی، اکوکاردیوگرافی و کشت کروموزومی انجام شد. در رادیوگرافی سینه اندازه قلب در بالاترین حد طبیعی و بطن راست بزرگ بود و دیلاتاسیون بعد از تنگی در ناحیه شریان پولمونر مشاهده می‌گردید. در الکتروکاردیوگرافی انحراف محور به راست و هیپرتروفی بطن راست با در رادیوگرافی مچ دست سن استخوانی بیمار تأخیر داشت و دریچه پولمونر با گرادیان فشار ۱۴۰ میلی‌متر جیوه ثبت گردید. دریچه پولمونر با گرادیان فشار ۱۴۰ میلی‌متر جیوه ثبت گردید. در رادیوگرافی مچ دست سه سال بود. تصاویر شماره ۱، ۲ و ۳. کاریوتیپ بیمار طبیعی و ۷۲ ۴۶ بود. بیمار با تشخیص سندرم نونان کاندید عمل والولوپلاستی دریچه پولمونر و سپس ارکیدوپکسی می‌باشد.

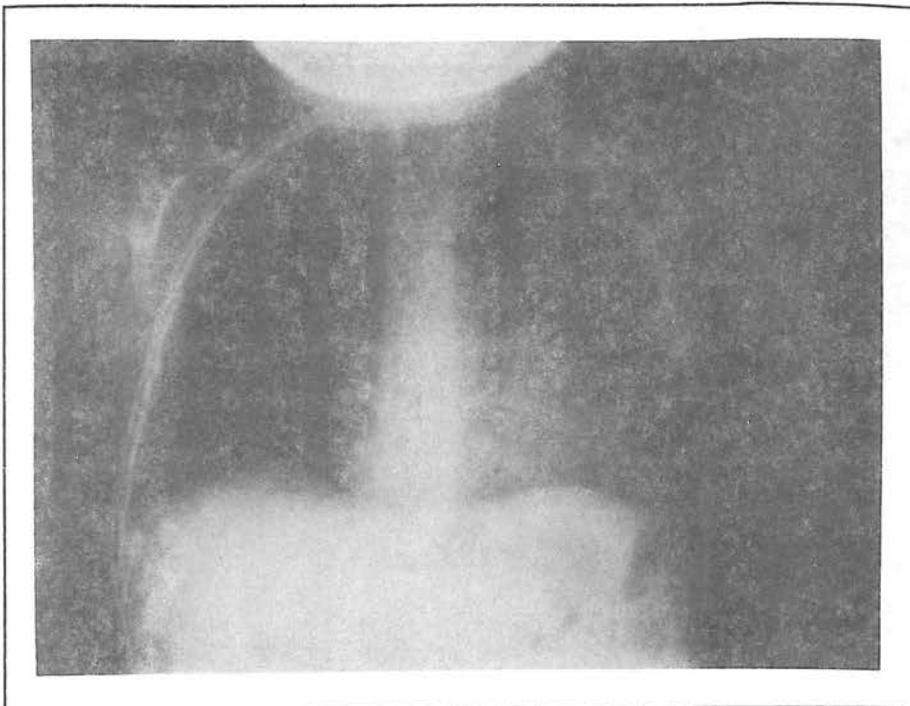
بحث

با مطالعه سری‌های بزرگ بیماران با سندرم نونان یافته‌های جدیدی به تصویر بالینی بیماری اضافه شده است. در یک مطالعه بر روی ۱۵۱ بیمار با سندرم نونان ۸۳ نفر از جنس مذکور و ۶۸ نفر از جنس مؤنث بوده و سن متوسط بیماران ۱۲/۶ سال بود^(۱۱). شایعترین عارضه قلبی تنگی پولمونر (۶۲ درصد) و سپس کاردیومیوپاتی (۲۰ درصد) بود و ۱۲/۵ درصد از بیماران اکوکاردیوگرافی نرمال داشتند. همراهی کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک یا سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک با سندرم نونان در گزارشات دیگری نیز آمده است^{(۲)، (۴)، (۱۰)}.

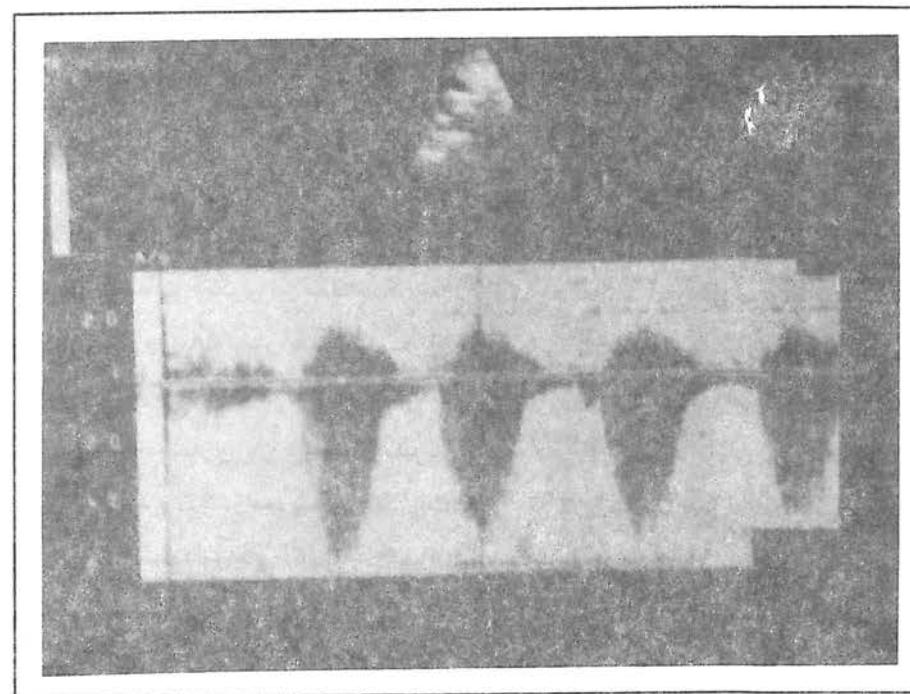
عقلانی متوسط در ۲۵ درصد بیماران وجود دارد. ناهنجاری قلبی در ۳۵ تا ۵۰ درصد بیماران دیده شده و معمولاً به صورت تنگی پولمونر است. خصوصیات مشترکی بین سندرم نونان و تیپ ۱ نوروفیبروماتوز در تعدادی از فامیلها یافت شده ولی ارتباطی بین آنها وجود ندارد. پسران گرفتار معمولاً کریپتورکیدیسم و بیضه‌های کوچک داشته و ممکن است دچار کمکاری گونادها بوده و یا از این نظر طبیعی باشند. بلوغ حدود ۲ سال تأخیر داشته و طول قد مناسب بالغین در انتهای دهه دوم عمر بدست می‌آید که معمولاً در پایین‌ترین حد طبیعی است. دختران با سندرم نونان آنومالیهای دارند که با سندرم ترنر XO ۴۵ تشابهاتی دارد ولی کاریوتیپ طبیعی XX ۴۶ دارند. ناهنجاریهای شایع مشابه آن است که در مورد جنس مذکر شرح داده شد. فنوتیپ از بعضی جهات با سندرم ترنر متفاوت می‌باشد. عقب‌افتدگی عقلانی معمولاً وجود دارد. نقص قلبی معمولاً بصورت تنگی پولمونر یا ASD است به جای آنکه بصورت کوآرکتاپسیون آثرت در سندرم ترنر باشد. تکامل جنسی طبیعی معمولاً با دو سال تأخیر به وقوع می‌پیوندد. نارسائی زودرس تخدمان در یک دختر نوجوان اتفاق افتاده است.^(۱۶)

معرفی بیمار

بیمار پسر بچه ۷ ساله‌ای است که در تاریخ ۱۵/۶/۷۵ جهت بررسی علت سوفل قلبی به درمانگاه قلب اطفال مرکز پزشکی طالقانی معرفی گردید. در بدو ورود جثه کوچک و قدکوتاه بیمار جلب نظر می‌نمود. وزن ۱۴ کیلوگرم و طول قد ۹۷ سانتی‌متر داشت که هر دو ۲ انحراف معيار زیر منحنی ۳ درصد بوده است. بیمار دارای قیافه خاصی بصورت پیشانی اندکی برآمده، صورت کشیده، پوز خفیف پلکها، گوشهای کمی پائینتر از حد نرمال و چانه کوچک بود. در معاینه قفسه سینه جناغ سینه در انتهای تحتانی برآمده بود. تریل در ناحیه فوقانی و چپ جناغ سینه و ناحیه سوپرا استرناל لمس گردید. در سمع یک سوفل اجکشن سیستولیک با حداکثر شدت در ناحیه کناره فوقانی و چپ جناغ سینه شنیده شد. جزء P2 صدای دوم کاهش یافته و



تصویر شماره ۱ - رادیوگرافی سینه‌بیمار (بزرگی بطن راست و برآمدگی سگمان آرتربولومونر مشاهده می‌شود)



تصویر شماره ۲ - اکوکاردیوگرافی داپلر (گرادیان فشار ۱۴۰ میلی‌متر جیوه در سطح دریچه پولمونر مشاهده می‌شود)



تصویر شماره ۳- رادیوگرافی مج دست (سن استخوانی حدود ۳ سال است)

طولانی داشتند و کمبود انواع فاکتورهای انعقادی راه داخلی در آنها یافت شد و در بعضی بیماران کمبود فاکتور انعقادی مشابه در بستگان درجه یک نیز وجود داشت (۱۳). سونوگرافی بر روی ۴۴ بیمار با سندرم نونان که سن آنها بین ۹ ماه تا ۳۸ سال بود در ۱۶ نفر (۳۶ درصد) طبیعی و در ۲۸ نفر (۶۴ درصد) غیرطبیعی گزارش گردید (۶). ۵ نفر (۱۱ درصد) آنومالی کلیوی و ۲۳ نفر (۵۳ درصد) اسپلنوگمالی داشتند که در ۶ مورد با هپاتومگالی همراه بود. این مطالعه نشان داد که آنومالی کلیوی در سندرم نونان کمتر از سندرم ترنر دیده می‌شود ولی اسپلنوگمالی با یا بدون هپاتومگالی شایعتر است. انسیدانس بالای آنومالیهای قلبی در سندرم نونان لزوم مطالعات اکوکاردیوگرافیک و داپلر را در آنها نشان می‌دهد. در بررسی ۱۱۸ بیمار توسط Burch (۷) درصد (۷) دریچه پولمونر دیسپلاستیک و ۲۲ نفر (۲۰) دریچه پولمونر دیسپلاستیک و ۲۹ نفر (۲۵ درصد) هیپرتروفی بطن چپ مشاهده گردید که در ۴۱ درصد موارد بصورت هیپرتروفی لوکالیزه سپتوم و در ۳۱ درصد بصورت هیپرتروفی منتشر سپتوم و دیواره‌های بطنها بود (۷). باروری در مردان بالغ مبتلا به سندرم نونان در معرض خطر قرار می‌گیرد.

۵۰ درصد از بیماران طول قدکمتر از ۳ درصد منحنی رشد و ۴۳ درصد وزن کمتر از ۳ درصد منحنی رشد داشتند و متوسط دور سر بیماران روی منحنی ۵۰ درصد بود. تأخیر تکامل عقلانی شایع بود. دید غیرطبیعی در ۹۴ درصد و شناوئی مختل در ۴۰ درصد بیماران وجود داشت. سایر یافته‌ها عبارت است از بیضه نزول نکرده (۷۷ درصد)، هپاتوسپلنتومگالی (۵۰ درصد) و خونریزی غیرطبیعی (۵۶ درصد). اختلالات بینائی و شناوئی و انعقادی و بزرگی احشاء در مطالعات دیگری نیز مشاهده گردید. در یک مطالعه توسط Lee (۵۸) بیمار با سندرم نونان اختلالات بینائی متعددی در بیماران یافت شد که عبارت بودند از: استراپیسم ۴۸ درصد، عیوب انکساری ۶۱ درصد، آمبليوپيا ۳۳ درصد، نیستاگموس ۹ درصد و ۶۳ درصد بیماران تغییرات پاتولوژیک در سگمان قدامی چشم داشتند و فقط ۳ درصد از آنها هیچگونه مشکل بینائی نداشتند و به این ترتیب توصیه شده بود که همه افراد مبتلا به سندرم در مراحل اول تشخیص توسط افتالمولوژیست معاینه شوند (۷). در یک گزارش توسط Sharland (۷۲) نفر از ۷۲ بیمار مورد مطالعه (۶۵ درصد) دارای سابقه خونریزی غیرطبیعی بودند. ۲۹ نفر (۴۰ درصد) PTT

انسان می باشد و بصورت فقدان یک کروموزوم X یا قسمتی از آن می باشد. فنتویپ بیماران مؤنث می باشد. مهمترین خصوصیات آن قد کوتاه و عدم تکامل گونادها می باشد. پرده گرنی، آنومالی قلبی بصورت کوآرکتاسیون آثرت، ناهنجاری های کلیوی سایر علائم را تشکیل می دهد. دخترانی که دچار سندروم نونان می باشند آنومالی های مشابه دختران مبتلا به سندروم ترنر ولی کاربیویپ طبیعی دارند. آنومالی قلبی آنها از نوع تنگی پولمونر یا ASD بوده و عقب افتادگی عقلانی معمولاً وجود دارد.

-۲- سندروم *Multiple lentigines* یا *Leopard* یک پدیده اتوزوم غالب است که شامل علائم پوستی بصورت *Lentigin* (ماکولهای گرد و قهوه ای تیره کمتر از ۳ سانتی متر) منتشر در تمام نقاط بدن، هیپرتلوریسم، تنگی پولمونر یا کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، ژنیتال غیر طبیعی (کرپیتور کیدیسم، هیپوگونادیسم و هیپوسپادیازیس، تأخیر رشد، کری عصبی و تغییر شکل قفسه سینه می باشد و مهمترین وجه افتراق آن با سندروم نونان علائم پوستی می باشد.

-۳- سندروم *Aarskog* با قد کوتاه، هیپرتلوریسم، دست و پاهای کوچک با پرده بین انگشتان و پوست اسکروتال اضافی بالای پنس مشخص می شود و بصورت واپسیه به جنس منتقل می شود و مهمترین وجه افتراق آن با سندروم نونان وجود دفورمیتی اندامها و فقدان آنومالی قلبی می باشد.

-۴- سندروم *Neurofibromatosis - Noonan*: گزارشاتی وجود دارد مبنی بر این که بعضی از افراد فامیل هائی که در آنها نروفیبروماتوز تیپ ۱ شایع می باشد دارای علائمی مشابه سندروم نونان (خصوصیات چهره، قد کوتاه و مشکلات یادگیری) می باشند. آیا این بیماران دچار سندروم نورو فیبروماتوز - نونان می باشند؟^(۱۷) مطالعات وسیع روی DNA این بیماران نشان داد که زن معیوب روی قسمت پروگزیمال بازوی بلند کروموزوم ۱۷ و در همان ناحیه ای واقع شده که زن نورو فیبروماتوز تیپ ۱ قرار دارد. فنتویپ نونان که در بعضی مبتلایان به نورو فیبروماتوز تیپ ۱ دیده می شود به علت بیان متفاوت زن نورو فیبروماتوز روی کروموزوم ۱۷ بوده و از سندروم نونان متفاوت می باشد.

در مطالعه ای بر روی ۱۱ مرد بالغ با سندروم نونان، بیضه نزول نکرده دو طرفه در ۶ مورد وجود داشت که اندازه آن کاهش یافته بود و تأخیر بلوغ در ۳ نفر و آزو سپرمی یا اولیگوسپرمی در ۴ نفر مشاهده گردید^(۵). چنین به نظر می رسد که عدم نزول بیضه فاکتور عمدۀ اختلالات باروری در مردان مبتلا به این بیماری باشد. فنتویپ خاص و کمبود ذهنی بیماران با این سندروم ممکن است در رفتار آنها نیز انعکاس یابد. ۲۱ کودک از این نظر مورد مطالعه قرار گرفتند که حدود ۵۰ درصد آنها بر طبق استانداردهای روانپزشکی دارای مشکل پسیکولوژیک بودند^(۱۵). مشاوره ژنتیک با والدین این بیماران ضروری است. ۱۱۷ فامیل با سندروم نونان مورد مطالعه قرار گرفتند^(۱۲) که دارای ۱۴۴ فرد مبتلا به این سندروم بودند. در ۱۴ درصد این فامیلها یک نفر از والدین مبتلا بود ۱۱ درصد مادران و ۳ درصد پدران). در ۳۱ درصد از فامیلها یک نفر از والدین یک علامت احتمالی سندروم را داشت. تجزیه و تحلیل آماری این فامیلها انتقال اتوزوم غالب را ثابت کرد و نشان داد که اگر هر دو نفر از والدین بدون علامت بوده و یا فقط یک علامت احتمالی بیماری را داشته باشند بعد از تولد نخستین فرزند با سندروم نونان در یک خانواده ریسک احتمالی برای ابتلای فرزند بعدی ۵ درصد است. در سالهای اخیر استفاده از هورمون رشد برای درمان کوتاهی قد این بیماران متداول شده است. جدیدترین بررسی در این مورد^(۹) بر روی ۱۵۰ کودک با سندروم نونان صورت گرفته است که ۹۷ نفر از آنها پسر بوده اند. مقایسه این بیماران با بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد و بیماران مبتلا به سندروم ترنر نشان داد که کودکان با سندروم نونان از دو گروه قبلی کوتاهتر هستند. بعد از درمان با هورمون رشد میزان رشد سالیانه بیماران با سندروم نونان در سالهای ۱ و ۲ و ۳ و ۴ بعد از درمان در حدفاصل دو گروه قبلی قرار گرفت. در ۴۲ کودک بهبود قابل ملاحظه ای در طول قد پیدا شد و در ۴ نفر از پسران طول قد از حد پیش بینی شده برای زمان بلوغ تجاوز کرد. گزارشات مشابهی از موفقیت آمیز بودن درمان با هورمون رشد در این بیماران وجود دارد^(۱۰، ۸). مهمترین سندرم هائی که در تشخیص افتراقی سندروم نونان مطرح می باشند عبارتست از: ۱- سندروم ترنر: این سندروم یکی از شایعترین مونوزومی ها در

نکرده می‌تواند مشکلات استریلیتی بیماران را کاهش دهد.
مشاوره ژنتیک با والدین بیمار اطلاعات آنها را در مورد فرزندان بعدی گسترش می‌دهد. برای درمان کوتاهی قد بیماران می‌توان از هورمون رشد استفاده نمود.

نتیجه گیری

یافته‌های جدید در مورد این بیماری نشان می‌دهد که بررسی بیماران از نظر مشکلات بینائی و شناوائی اختلالات انعقادی، آنومالیهای احشاء و اختلالات روانی ضروری است. عمل جراحی ارکیدوپکسی برای ترمیم زودرس بیضه نزول

REFERENCES

- 1) Ahmed ML, Foot AB, Edge JA, et al; Noonan's Syndrome: abnormalities of the growth hormone / IGF - I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone; *Acta - Paediatr - Scand*; 80(4), 1991L 446-50
- 2) Antonelli D, Antonelli J, Rosenfeld T; Noonan's Syndrome associated with hypoplastic left heart; *Cardiology*, 77(1): 1990, 62-5
- 3) Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al; Cardiologic abnormalities in Noonan Syndrome: Phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients; *J-Am-Coll-Cardiol*; 22(4), 1993: 1189-92
- 4) Campbell AM, Bousfield JD; Anaesthesia in a patient with Noonan's syndrome and cardiomyopathy; *Anaesthesia*, 47(2): 1992: 131-3
- 5) Elsawi MM, pryor JP, Klufio G, et al; Genital tract function in men with Noonan syndrome; *J-Med-Genet*, 31(6), 1994: 468-70
- 6) George CD, Patton MA, el sawi M, et al; Abdominal ultrasound in noonan syndrome: a study of 44 patients; *Pediat-Radiol*, 23(4), 1993: 316-8
- 7) Lee NB, Kelly L, Sharland M; Ocular manifestations of Noonan syndrom; *Eye*, 6 (Pt 3), 1992: 328-34
- 8) Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, et al; Growth hormone treatment in noonan syndrome: Report of four cases who reached final height; *Horm-Res.* 44(4), 1995: 164-7
- 9) Romano AA, Blethen SL, Dana K, et al; Growth hormone treatment in Noonan syndrome: The national cooperative growth study experience; *J - pediat*, 128 (5 pt 2), 1996: S 18-21
- 10) Schwartz N, Eisenkraft JB; Anesthetic management of a child with Noonan's syndrome and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis; *Anesth - Analg*, 74 (3), 1992: 464-6
- 11) Sharland M, Burch M,Mckenna WM, et al; A clinical study of Noonan syndrome, *Arch - Dis - Child*, 67(2), 1992: 178-83
- 12) Sharland M, Morgan M, Smith G, et al; Genetic counselling in Noonan syndrome; *Am-J-Med-Genet*, 45(4): 1993 437-40
- 13) Sharland M, Patton MA, Talboy S, et al; Coagulation factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome; *Lancet*, 339 (8784) 1992: 19-21
- 14) Thomas BC, Stanhope R; Long - term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome; *Acta - Pediat*, 82(10), 1993: 853-5
- 15) Wood A, Massarano A, Super M, et al; Behavioral aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome, *Arch-Dis- Child*, 72(2), 1995: 153-5

16) Digeorge AM; Hypofunction of the testis, In:
Nelson Textbook of Pediatrics, Edited by Behrman
RE Kliegman RM; W.B. Saunders Company,
Philadelphia 15th Edition, 1996 PP: 1629-32

17) Stern HJ, Saal HM, Lee JS, et al; Clinical
Variability of type 1 neurofibromatosis: Is there a
neurofibromatosis - Noonan Syndrome?; J - Med -
Gene, 29(3), 1992: 184-7

NOONAN SYNDROME

(A CASE REPORT)

*Sh. Roodpeyma, M.D.**

*A. Eslami, M.D.***

ABSTRACT

Noonan syndrome is a genetic condition inherited by an autosomally dominant manner, characterised by congenital heart disease, short stature, abnormal facies and the somatic feature of Turner's syndrome, but a normal karyotype. Noonan syndrome affects approximately 1 in 1500 live births.

Congenital heart disease occurs in 35-50% of patients diagnosed with noonan syndrome. The most common cardiac lesions are pulmonary stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. The frequency of renal anomalies in noonan syndrome is lower than that seen in Turner syndrome. However, splenomegaly with or without hepatomegaly occurs commonly. Ocular manifestations, coagulation factor deficiencies and abnormal bleeding and genital tract malformation are other features of this syndrome. If both parents had only possible or no signs of noonan syndrome, subsequent to the birth of the first child with noonan syndrome in a family, an empiric recurrence risk of 5% is predicted.

Successful treatment of short stature with growth hormone are reported.

We report a 7-year old boy with noonan syndrome who presented with short stature, abnormal facies, congenital heart disease and bilateral undescended testis.

Key Words: 1) Noonan Syndrome

2) Congenital heart disease

3) Short stature

* Associate professor of Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services - Pediatric Cardiologist

** Assistant of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services