

LA SINDROME DI NOONAN

La **sindrome di Noonan** è stata descritta nei primi anni '60 da una cardiologa pediatra, Jacqueline Noonan, che notò che molti bambini con anomalie della valvola polmonare avevano caratteristiche cliniche simili. È particolarmente frequente nella popolazione, in quanto l'incidenza è stata stimata intorno a 1: 1.000 -2.500 nati.

QUALI SONO LE CAUSE

I geni responsabili sono diversi, tutti appartenenti alla cascata RAS/MAPK, una cascata di proteine che trasmette segnali – messaggi – da un recettore posto sulla superficie della cellula al DNA contenuto nel nucleo della stessa cellula. Per questo motivo la sindrome di Noonan e altre patologie simili (sindromi Noonan-correlate) sono anche note come RASopatie. La sindrome di Noonan classica però si distingue dalle sindromi Noonan-correlate perché i sintomi clinici, specialmente quelli che riguardano lo sviluppo e la crescita, sono generalmente più lievi. La sindrome di Noonan viene ereditata nella maggior parte dei casi come carattere autosomico dominante: è sufficiente l'alterazione di una delle due copie del gene per causare la malattia. Nel rimanente 25-30% dei casi la causa della sindrome non è nota. Ogni cellula del nostro corpo ha due copie di ogni gene, una copia sul cromosoma ereditato dalla madre e una copia sul cromosoma ereditato dal padre. La sindrome di Noonan si verifica quando è alterato (mutato) uno solo dei due geni che contengono le informazioni necessarie per produrre una delle proteine della cascata RAS/MAPK. È presente una copia normale del gene che tuttavia non è sufficiente per ricostruire il messaggio che è stato danneggiato dal gene mutato. Di conseguenza, un genitore che porta una copia mutata di uno dei geni che possono causare la S. di Noonan ha un rischio del 50%, ad ogni concepimento, di avere un figlio con la Sindrome di Noonan. In una percentuale compresa all'incirca tra un terzo e due terzi dei pazienti, la sindrome viene ereditata da un genitore affetto da sindrome di Noonan. Nei casi rimanenti, i genitori non sono affetti dalla sindrome di Noonan e si tratta quindi di mutazioni "de novo" il che significa che la mutazione è avvenuta durante la formazione della cellula uovo o dello spermatozoo o nelle primissime fasi di sviluppo embrionale. La mutazione riguarderà quindi quel bambino soltanto e nessun altro membro della famiglia sarà affetto.

COME SI MANIFESTA

I primi problemi clinici che si manifestano nella sindrome di Noonan sono la cardiopatia congenita e le difficoltà di alimentazione e di crescita. Le cardiopatie congenite più frequenti sono la stenosi valvolare polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica. Possono essere presenti però anche difetti del setto o coartazione aortica. Le difficoltà di alimentazione migliorano di solito nel tempo. Spesso però i bambini sono seguiti per bassa statura, prevalentemente legata a ritardo costituzionale di crescita ed età ossea in ritardo rispetto all'età reale. Possono essere presenti difficoltà settoriali in alcune aree dello sviluppo. La difficoltà di concentrazione / attenzione può causare difficoltà di apprendimento scolastico. Possono esserci inoltre malformazioni dell'apparato urinario. Nei maschi è comune il criptorchidismo (testicoli ad ascensore o in arcata inguinale). In alcuni casi è descritta una predisposizione ad anomalie linfatiche. Dal punto di vista scheletrico è da segnalare la possibilità che la gabbia toracica sia larga e con un infossamento in corrispondenza dello sterno (pectus excavatum). Possono essere presenti difetti della coagulazione. Le caratteristiche facciali dei pazienti includono una particolare conformazione degli occhi che sono grandi e sporgenti con ptosi palpebrale (abbassamento della palpebra), radice nasale infossata, labbra carnose ben disegnate, padiglioni auricolari piccoli e ad impianto basso.

IL RUOLO DEL GINECOLOGO OSTETRICO SPECIALISTA IN MEDICINA PRENATALE

Il compito del medico che si occupa di diagnosi prenatale è complesso visto che i segni ecografici che possono far sospettare la sindrome sono per lo più aspecifici e tardivi.

Tuttavia, la comparsa precoce di igroma cistico associato a patologie malformative fetali quali anomalie cardiache, polidramnios, anomalie dell'apparato genito urinario, idrotorace anche transitorio, devono indirizzare l'ostetrico all'approfondimento diagnostico.

COME SI FA LA DIAGNOSI

La diagnosi clinica di **sindrome di Noonan** può essere confermata mediante esame molecolare specifico. La sindrome di Noonan è una patologia geneticamente eterogenea e i geni noti sono 8, che coprono il 95% dei casi (PTPN11, RAF1, SOS1, RIT1, CBL, NRAS, LZTR1, SOS2). È possibile ricercare le mutazioni del gene mediante un prelievo di sangue e studio genetico molecolare. C'è la possibilità di utilizzare tecniche di laboratorio (NGS dall'inglese Next Generation Sequencing) che consentono di studiare contemporaneamente tutti i geni responsabili della sindrome.

È stato notato che pazienti con mutazioni diverse possono avere caratteristiche cliniche distinguibili. Per esempio, il gene PTPN11 è associato prevalentemente a stenosi polmonare valvolare, mentre il gene RAF1 causa spesso cardiomiopatia ipertrofica. Il gene SOS1 si associa nella maggior parte dei casi a statura e profilo cognitivo normali. I pazienti con mutazioni nel gene RIT1 hanno più frequentemente anomalie linfatiche.

COME SI CURA

Il trattamento della patologia è sintomatico. Nei bambini piccoli è indicato un supporto nutrizionale in collaborazione con gastroenterologo e nutrizionista. L'endocrinologo seguirà il bambino più grande per l'accrescimento staturale. È discussa la possibilità di trattare i pazienti con ormone della crescita e l'indicazione deve essere valutata caso per caso, anche in base alle risposte dei test ormonali. È indicato effettuare valutazioni neuropsicodiagnostiche con test cognitivi per la prevenzione ed un eventuale trattamento precoce.

Il follow up è multispecialistico e coinvolge cardiologo, gastroenterologo, nutrizionisti, endocrinologo, neuropsichiatra, urologo.