

EN KVINNA BAKOM NOONANS SYNDROM

Beskrev ärftlig sjukdom hos barn med medfött hjärtfel

Noonans syndrom är ett ärftligt sjukdomstillstånd som domineras av avvikande ansiktsdrag, medfött hjärtfel och kortvuxenhet. Syndromet beskrevs på 1960-talet av Jacqueline A Noonan, ännu verksam barnkardiolog och professor i pediatrik vid University of Kentucky.

De vanligaste medfödda hjärtfelen vid Noonans syndrom är valvulär pulmonalisstenos och hypertrofisk kardiomyopati. Spädbarn med syndromet uppvisar inte sällan uppfödningssvårigheter. Blödningsbenägenhet, skelning och hörselnedsättning samt olika hudmanifestationer kan förekomma. Kortvuxenheten och försenad puberteten är fynd som initierar utredning.

För drygt 30 år sedan tillkännagav Jacqueline Noonan och Dorothy Ehme en inventering av extrakardiella avvikelser hos ett stort antal barn med medfött hjärtfel. Sex pojkar och tre flickor med valvulär pulmonalisstenos var kortvuxna och uppvisade dessutom hypertelorism, skelettanomalier och, hos pojkar, retentio testis [1]. I en senare publikation (1968) beskrev Noonan totalt 19 patienter av båda könen med avvikande ansiktsdrag, medfött hjärtfel och i övrigt kliniska tecken som påminde om Turners syndrom; patienterna hade dock normala kromosomer [2].

Även andra hjärtfel än pulmona-

lisstenos förekom och EKG uppvisade icke sällan ett karakteristiskt svårtolkat mönster. Tillståndet uppträdde ibland familjärt.

Under 1950- och 60-talen publicerades ett flertal artiklar med titlar som »Male Turner's syndrome» och »Ulrich-Turner syndrome». Här beskrevs pojkar och flickor med normala kromosomer och Turner-liknande utseende, bl a bred hals. Ett svenskt bidrag med titeln »The pterygium-colli syndrome in the male» utkom 1964 [3]. Åtskilliga patienter med ovannämnda karakteristika uppvisade en klinisk bild liknande den som Noonan beskrev. För att undvika diagnosförbistring och missförstånd föreslog Opitz och medarbetare redan 1965 namnet Noonans syndrom på denna patientgrupp.

En av »the best doctors in America»

Jacqueline A Noonan föddes för drygt 60 år sedan i Burlington, Vermont, där hon även erhöll sin grundläggande medicinska utbildning. Efter allmän pediatrik skolning vid Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, kom hon till The Children's Medical Center i Boston. Hon utbildades i barnkardiologi av en av ämnets portalfigurer, dr A S Nadas, och startade egen forskning. År 1961 erhöll hon en underordnad professorstjänst vid Kentucky-universitetet och har därefter blivit denna läroanstalt trogen, för närvarande som professor i pediatrik (kardiologi). Under åren har hon verkat som klinikchef, aktiv fakultetsmedlem och deltagare i ett flertal strategiska kommittéer inom universitetet.

Jacqueline Noonan tillhör och har tillhört ett stort antal professionella sammanslutningar på nationell och lokal nivå och har nedlagt ett betydande arbete i kommittéer inom bl a American Academy of Pediatrics, American Board of Pediatrics, American College of Cardiology och American Heart Association.

Hon har och har haft redaktionella uppgifter i välrenommerade pediatrika och barnkardiologiska tidskrifter och har under årens lopp skrivit ett tiotal tidskriftsledare. Hennes publikationslista



Jacqueline A Noonan, barnkardiolog och professor i pediatrik vid University of Kentucky College of Medicine, Lexington, beskrev år 1962 barn med medfött hjärtfel, kortvuxenhet, avvikande ansiktsdrag och skelettanomalier.

omfattar ett sextiotal originalartiklar, lika många abstrakt och ett tjugofemtal bidrag i läroböcker och samlingsskrifter.

Olika ärebetygelser har kommit professor J Noonan till del. Hon hedrades 1971 med Helen B Fraser Award, 1985 med Harpers Bazaars »Best women doctors in America» och fick nyligen utmärkelsen »The Best Doctors in America».

Flitig föreläsare

Som inbjuden föreläsare har hon regelbundet deltagit i kongresser och specialismöten. Sitt intresse för orsaker till medfödda hjärtfel har hon behållit men även ägnat mycken tid åt medfött totalt hjärtblock, fetal kardiologi och sjukdomstillstånd som liknar Noonans syndrom, exempelvis Turners och Williams' syndrom.

Vid 1993 års världskongress i barnkardiologi och barnhjärtkirurgi bidrog Jacqueline Noonan med flera föredrag. Bland annat belystes hypertrofisk kardiomyopati vid Noonans syndrom. Hon och hennes medarbetare ansåg att hy-

Författare

GÖRAN WETTRELL

docent, överläkare, barnkardiologiska enheten, barnmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

HENRIK TOLLIG

biträdande överläkare, barnmedicinska kliniken, Kärnjukhuset, Skövde.



Tre pojkar med Noonans syndrom. Pojkarnas ansiktsdrag är typiska, men illustrerar också den fenotypiska variationen i utseende.

pertröfisk kardiomyopati, diagnostiserad under spädbarnsåret och ofta kombinerad med fynd av dysplastiska pulmonalklaffar och en högersidig utflödesobstruktion, vanligen är förenlig med diagnosen Noonans syndrom. Slutsatsen bekräftades i ett föredrag från Great Ormond Street, London, i vilket framgick att många yngre patienter med hypertrofisk kardiomyopati hade som grundåkomma Noonans syndrom. Bevis framlades att patienter med syndromet kan ha avvikelser i hjärtmuskulaturen, framför allt vid hypertrofisk kardiomyopati.

Brev om namnet

Jacqueline A Noonan har i ett brev daterat januari 1994 beskrivit hur hennes namn kom att knytas till det beskrivna syndromet. Brevet lyder:

»The way Noonan syndrome got its name is an interesting story. First of all, I have been interested in etiology and pathogenesis of congenital heart disease for many years... Dr Dorothy Ehmke, who was chief resident and a fellow in cardiology at that time, worked with me on a study of 835 children with congenital heart disease. We reported our findings at the Mid West Society for Pediatric Research in October of 1962. We felt these children represented a distinct syndrome...

In 1965, Dr Opitz and his colleagues presented a paper at the Society for Pediatric Research where they talked about Noonan Syndrome in the female. This, I believe, was the first time the

term Noonan Syndrome was used. I was reluctant to have my name given to this syndrome, but in 1968, the eponym Noonan Syndrome appeared in print for the first time. It was at that time that my publication appeared in the American Journal of Diseases of Children. The title I gave it was Hypertelorism with Turner phenotype but in the same issue, the term Noonan Syndrome was used.

Finally Dr McKusick at the time of the fourth conference on the clinical delineation of birth defects in 1972 used the eponym Noonan Syndrome and at about that time, it was put in his book of inherited disorders. So far, we have not come up with a precise definition of the

underlying defect, so the eponym Noonan Syndrome still persists.»

Syndromet inte någon sällsynthet

Många undersökningar talar för att Noonans syndrom är ett autosomt dominant tillstånd [4-7]. Sporadiskt uppträdande av syndromet anses bero på nymutationer. Förekomst av retentio testis och infertilitet tycks något nedsätta männens förmåga att föra tillståndet vidare. Hittills utförda cytogenetiska studier av patienter med klassiskt Noonans syndrom har visat en normal kromosomuppsättning. Café-au-lait-fläckar och rikligt med pigmentnaevi förekommer hos patienter med Noonans syndrom, med eller utan samtidigt neurofibromatos. Cytogenetisk undersökning av en familj med både Noonans syndrom och neurofibromatos har påvisat en deletion på kromosom 17. Även en patient med Noonans syndrom och samtidigt Di George-syndrom har rapporterats med kromosomdeletion. En gen för Noonans syndrom har nyligen lokaliserats till kromosom 12 [8]. Ytterligare molekylärgenetisk information kan förväntas inom en snar framtid.

Hos 1:1 000–2 000 födda kan man återfinna symtom som talar för Noonans syndrom [9]. Mendez och Opitz (1985) har uppskattat att 1:1 000 har mer framträdande och typiska symtom och stigmata, medan lindriga och enstaka manifestationer av syndromet har antagits förekomma hos så många som

Figur 1. Spädbarn med Noonans syndrom.

T v: Ansiktsdragen präglas av lätt hypertelorism, nedåtvinklade ögonspringor, ptos.

T h: lågt sittande, bakåtvinklade öron och förtjockad öronmussla.



1:100 [5]. Redan 1968 framhöll Noonan i sin beskrivning av syndromet att en eller båda föräldrarna vid mer ingående undersökning inte sällan uppvisade en eller flera karakteristiska symtom [2, 5]. För en familj i vilken det fötts ett barn med Noonans syndrom, men där båda föräldrarna saknar tecken på det samma, kan man beräkna en låg risk för nästa barn på ca 5 procent.

Typiska ansiktsdrag med viss åldersvariation

Ansiktsdragen domineras under spädbarnsåret av långt avstånd mellan ögonen, hypertelorism, nedåtvinklade ögonspringor, ibland ptos och lågt sittande, något bakåtroterade öron med förtjockad öronmussla (Figur 1). Barnen har ibland nedsatt muskeltonus, vilket avspeglar sig i ett »myopatiskt» ansiktsuttryck. I skolåldern kan ansiktsdragen något förgrovas och ansiktet anta en triangulär form med hög panna. Bred nacke med eller utan pterygium, vingformad bildning, är ett icke ovanligt stigma, ibland kombinerat med ett lågt nackhårfäste (Tabell I, Figur 2). Den breda nacken framträder ibland tydligare upp i tonåren samtidigt som övriga avvikande ansiktsdrag framträder mindre markerade.

Bröstkorgen är ofta bred med långt avstånd mellan bröstvårtorna och kan uppvisa en karakteristisk deformitet med s k fågelbröst i den övre delen av bröstbenet och trattbröst i den nedre (Figur 2). Skolios och s k cubitus valgus kan förekomma. Enstaka spädbarn har uppvisat lymfödem och cystiska hygrom av samma typ som man ser vid Turners syndrom. I enstaka fall har allvarliga lymfkärlsförändringar förekommit i lungor, tarm eller nedre extremiteter.

Blödningssvårigheter förekommer hos cirka hälften av patienterna med Noonans syndrom [10]. Flertalet är lindriga men kan vara av betydelse vid operativa ingrepp (hjärtkateterisering, hjärt- och retentio-operationer). Partiell brist av faktor XI har rapporterats. Även von Willebrands sjukdom och trombocytavvikelse är beskrivna vid Noonans syndrom.

Uppfostringsvårigheter och beteendestörningar

Nyfödda med Noonans syndrom är ofta fullgångna med normal födelsevikt. Ett stort antal barn uppvisar under de första levnadsåren uppfödingsvårigheter som hos några blir så uttalade att behov av sondmatning uppstår. Den motoriska utvecklingen, bedömd utifrån de vanliga »milstolparna» såsom att sitta och gå utan stöd, är ofta försenad. Motorisk klumpighet kvarstår hos en del barn upp i skolåldern. Även

Tabell I. Sammanställning av kliniska fynd vid Noonans syndrom [4, 6, 12, 13, 18].

Kliniska fynd	Frekvens, procent
Avvikande ansiktsuttryck	100
Hjärtfel	55–85
Pulmonalisstenos	40–60
Hypertrofisk kardiomyopati	10–20
Kortvuxenhet	80–90
Ögon (synnedsättning, skelning)	60–95
Bred nacke, lågt hårfäste	60–80
Thoraxdeformitet	60–90
Blödningssbenägenhet	20–60
Retentio testis	75
Utvecklingsförsening	10–40
Hud (pigmentfläckar)	30

talutvecklingen kan till en början vara fördröjd.

Flertalet skolbarn med Noonans syndrom har tillfredsställande skolprestationer och fullföljer vanlig grundskola, även om läs- och skrivsvårigheter framträder oftare än normalt.

Barnen beskrivs icke sällan som envisa, egensinniga, med ibland bristande förmåga att acceptera och förstå regler [11]. Med tålmod, viss bestämdhet och uppmuntran från föräldrarna växer barnen efter hand ifrån en del av sina beteendevikelser och flertalet föräldrar upplever sina barn som glada och positiva.

Patienterna bör bli föremål för hörselkontroll och ögonundersökning då en majoritet har nedsatt visus, skelning eller brytningsfel [6, 12, 13].

Medfött hjärtfel ett kardinaltecken

Medfött hjärtfel förekommer i olika sammanställningar hos mellan 55 och

85 procent av patienterna med Noonans syndrom (Tabell I). Hos barn med medfödda hjärtfel är tillståndet det vanligaste icke kromosomala syndromet. Aktuella studier vid vilka använts ekokardiografisk metodik tycks redovisa en något högre andel patienter med medfött hjärtfel. Syndromet har rapporterats i en frekvens av 1,4 procent hos en stor grupp barn med medfött hjärtfel.

Omkring hälften av patienterna har valvulär pulmonalisstenos. Ballongdilatation kan prövas vid mer påtaglig stenoseringsgrad [14]. Andra hjärtfel som diagnostiserats vid Noonans syndrom, som isolerade fynd eller kombinerade med pulmonalisstenos, är bl a förmaksseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt och öppetstående ductus arteriosus. Thoraxkirurgisk operation kan behövas vid förekomst av de beskrivna medfödda hjärtfelen, eller kombinationer av dessa, och utförs med mycket gott resultat. Bland ca 300 barn som genomgått thoraxkirurgi på grund av pulmonalisstenos har Noonans syndrom diagnostiserats hos 7 procent [J Noonan, pers medd, 1994].

En vanlig kardiell manifestation av Noonans syndrom är hypertrofisk kardiomyopati. I en aktuell engelsk undersökning av 151 patienter med syndromet påvisades denna hjärtsjukdom hos 20 procent [6]. Förändringen är oftast obstruktiv; tre av barnen i den nämnda undersökningen hade opererats med resektion av asymmetrisk hjärtmuskel, två spädbarn med höggradig hjärtsvikt

Figur 2. Nio år gammal gosse med Noonans syndrom. Pojken är kortvuxen. Notera bred hals, lågt hårfäste samt avvikande ansiktsdrag med lågt sittande, enkelt format öronbrosk (samtliga patientbilder är hämtade ur Knutzon J, Aarskog D. Noonan syndrome. *Pediatric Endocrinology* 1991; 5: 52-61).



hade genomgått hjärtransplantation. En aktuell svensk-kanadensisk rapport beskriver kardiomyopati hos ett foster med postnatalet fastställt Noonans syndrom [15].

Svårtolkade EKG-avvikelse har beskrivits vid Noonans syndrom. Således förekommer inte sällan en abnorm »vänsterställd» elektrisk axel (-90 till -150) som vid uttalad pulmonalisstenos kan förbrylla och leda till en undervärdering av högerkammarmhypertrofi [2, 16, 17].

Även andra EKG-avvikelse – såsom breddökade QRS-komplex, Q-vågor och mycket dominerande R-vågor i vänstersidiga bröstavledning – har beskrivits som typiska för syndromet [16].

Kortvuxenhet

Kortvuxenhet ingår i den typiska bilden av Noonans syndrom och förekommer hos 80–90 procent av patienterna (Tabell I). Längd och vikt vid födelsen är normala. Därefter brukar längdtillväxten bromsa upp till ca -2 standardavvikelse (SD) och hålla sig där fram till 12-årsåldern, då den sackar efter ytterligare eftersom puberteten är fördröjd. Det sistnämnda är gynnsamt för slutlängden, men kan skapa psykologiska problem i de känsliga tonåren.

Längd-viktrelationen är normal genom uppväxten. Skalltillväxten följer normalkurvan vilket gör att barnen ibland felaktigt uppfattas som makrocefala.

Efter 5 års ålder brukar skelettåldern vara fördröjd omkring två år, detsamma gäller puberteten. Slutlängden, som uppnås först upp emot 20 års ålder, anges i ett stort tyskt material till i genomsnitt 162,5 cm för män och 152,7 cm för kvinnor, vilket motsvarar -2,5 resp -2,0 SD jämfört med våra vanliga längdkurvor [18].

På grund av likheten mellan Turners och Noonans syndrom, samt misstanke om ett dåligt fungerande samspel mellan tillväxthormon och insulinliknande tillväxtfaktor I, har patienter med Noonans syndrom behandlats med tillväxthormon. Aktuella resultat kan också tala för en absolut brist på tillväxthormon hos cirka en fjärdedel av patienterna [Otto Westphal, pers medd, 1994]. Resultaten av tillväxthormontillförsel är, visserligen med kort observations-tid, lovande [19]. Uppgifter om slutlängd saknas dock ännu, men pågående studier bör om några år ge riktlinjer för optimal behandling.

Differentialdiagnostik

Diagnosen Noonans syndrom är ej svår att ställa hos patienter med typisk sjukdomsbild. Icke sällan råder emellertid en viss osäkerhet. Detta beror bl a

på den stora symtomvariationen inom syndromet. Mindre användbara poängberäkningssystem för att kliniskt diagnostisera Noonans syndrom har presenterats [20]. Diagnossvårigheter uppstår framför allt då särdrag hos individer med Noonans syndrom kan återfinnas hos patienter med andra syndrom. Hos många patienter är det betydelsefullt att utesluta Turners syndrom och andra kromosomala avvikelser, tillstånd som har vissa likheter med Noonan-fenotypen. Kromosomundersökning av pojkar med typisk Noonan-bild anses dock ej motiverad.

Det finns några kardiokutana sjukdomstillstånd som är nära relaterade till Noonan-syndromet. Huvudmanifestationerna består av café-au-lait-fläckar och pigmentfläckar av typ lentigo. Neurofibromatos ingår sålunda i de differentialdiagnostiska övervägandena.

Vissa kända syndrom som beror på teratogen påverkan, exempelvis av alkohol och primidon, kan uppvisa fenotypisk likhet med Noonans syndrom.

Andra syndrom som erbjuder differentialdiagnostiska svårigheter är Williams syndrom (ofta supravulvulär aortastenosen) och Aarskogs syndrom. Dessa igenkänns, liksom Noonans syndrom, på grund av bl a speciella ansiktsdrag i kombination med kortvuxenhet och ibland hjärtfel.

Litteratur

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468-70.
2. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype: a new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373-80.
3. Gustavson KH, Hagberg B, Knutson H, Sjölin S. The pterygium-colli syndrome in the male. *Acta Paediatr Scand* 1964; 53: 454-64.
4. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974; 127: 48-56.
5. Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1985; 21: 493-506.
6. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-83.
7. Collins E, Turner G. The Noonan syndrome – a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr* 1973; 83: 941-50.
8. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hol F et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nature Genetics* 1994; 8: 357-60.
9. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Prens M, Witt RD. Noonan syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985; 21: 507-14.
10. Sharland M, Patton MA, Talbot S, Chitolie A, Bevan DH. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet* 1992; 339: 19-21.
11. Wood A, Massarano A, Super M, Harrington R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72: 153-5.
12. Noonan's syndrome. *Lancet* 1992; 340: 22-3. Editorial.
13. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 9-13.
14. Mashra J, Burch M, Deanfield JE, Sullivan JD. Five-year follow up after balloon pulmonary valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 132-6.
15. Sonesson SE, Fouron JC, Lessard M. Intrauterine diagnosis and evolution of a cardio-myopathy in fetus with Noonan's syndrome. *Acta Paediatr* 1992; 81: 368-70.
16. Sanchez-Cascos A. The Noonan syndrome. *Eur Heart J* 1983; 4: 223-9.
17. van der Hauwaert LG, Fryns JP, Dumonlin JP, Looghe N. Cardiovascular malformations in Turner's and Noonan's syndrome. *Br Heart J* 1978; 40: 500-9.
18. Ranke MB, Heideman P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 220-7.
19. Thomas BC, Stanhope R. Long-term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome. *Acta Paediatr* 1993; 82: 853-5.
20. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 10: 37-50.