



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

Noonanin oireyhtymä

Lääkäri Kristiina Avela, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 5.1.2009

Synonyymit: Noonanin oireyhtymä, Noonanin syndrooma, Noonan syndrome

Yhteenveto

Noonanin oireyhtymä tunnistetaan tyypillisten kasvon- ja kehonpiirteiden, lievän lyhytkasvuisuuden ja synnynnäisen sydänvian perusteella, mutta taudinkuvaltaan oireyhtymä vaihtelee suuresti. Useimmat Noonan-lapset pärjäävät tavallisessa koulussa, 10-15 % heistä tarvitsee erityisopetusta. Suomessa arvioidaan syntyvän useita kymmeniä Noonan-lapsia vuosittain. Oireyhtymä periytyy vallitsevasti. Noin puolelta Noonan-henkilöistä löytyy PTPN11-geenin mutaatio. Vastikään on tunnistettu kolme uutta geeniä, SOS1-, RAF1, ja KRAS-geeni, joiden mutaatiot myös aiheuttavat Noonanin oireyhtymää. Diagnoosi perustuu kuitenkin edelleen tyypilliseen oireistoon.

Esiintyminen

Noonanin oireyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1963 (Noonan ja Ehmke). Oireyhtymän esiintymisen arvioidaan olevan 1/1000 - 1/2500 kaikissa väestöissä. Suomessa syntyy tämän arvion mukaisesti useita kymmeniä Noonan-lapsia vuosittain. Todennäköisesti monet lieväoireiset Noonan-henkilöt jäävät ilman diagnoosia. Sairautta esiintyy yhtä paljon sekä naisilla että miehillä.

Oirekuva

Kasvu

Noonan-lapset syntyvät tavallisesti täysiaikaisina ja ovat pituudeltaan ja



Digilio MC, Marino B. Clinical manifestations of Noonan syndrome. Images Paediatr Cardiol 2001;7:19-30

painoltaan normaalikokoisia. Pituuskasvu etenee tavallisesti -2 SD kasvukäyrän alapuolella murrosiän loppuun saakka. Aikuispituus on normaalivaihtelun alarajan tuntumassa, naisilla keskimäärin 151 cm ja miehillä 162,5 cm.



Ulkoiset piirteet

Noonan-henkilöiden luonteenomaiset ulkoiset piirteet ovat parhaiten nähtävissä lapsuudessa, sillä iän myötä piirteiden havaittavuus vähenee. Tyypillisiä kasvopiirteitä ovat leveä otsa, etäällä toisistaan sijaitsevat silmät, alaspäin kääntyneet luomiraot, roikkuvat yläluomet (ptoosi), korkea suulaki sekä matalalla sijaitsevat ja taaksepäin kääntyneet korvat. Lapsuusiässä kasvot ovat usein ilmeettömät. Nuoruusiässä kasvojen muoto muuttuu kolmiomaiseksi, otsan ollessa leveä ja leuan terävä muodoltaan. Noonan-henkilöiden kaula voi olla lyhyt ja sivuilla voi olla molemminpuoliset ylimääräiset ihopoimut. Rintalasta on usein poikkeava muodoltaan, puhutaan joko kuopparinnasta (pectus excavatum) tai kananrinnasta (pectus carinatum).

Sydänvial

Synnyynnäistä sydänvikaa esiintyy 50-80 %:lla. Poikkeava sydänfilmi eli EKG tavataan jopa 90 %:lla ja siihen ei aina liity sydämen rakenteellista poikkeamaa. Keuhkovaltimoläpän ahtauma (20-50 %:lla) ja hypertrofinen kardiomyopatia eli sydänlihaksen paksuntuminen (20-30 %:lla) ovat tavallisimmat Noonan-lapsilla tavattavat sydänvial, mutta heillä on myös tavattu mm. muiden sydänlääpien vikoja, aortan ahtaumaa ja Fallotin tetralogiaa.

Kehitys

Imeväisiässä saattaa esiintyä syömisongelmia, koska imeminen on heikkoa ja lapset oksentelevat herkästi. Varhaisvaiheessa Noonan-lapsilla saattaa olla liikunnallisessa kehityksessään lievää viivettä johtuen lihasten velttoudesta (hypotonia) ja nivelten yliojentuvuudesta. Useimmat lapset pärjäävät tavallisessa

koulussa, 10-15 % heistä tarvitsee erityisopetusta. Henkisen kehityksen lievää viivettä on tutkimuksissa todettu vaihtelevassa määrin, joissakin jopa 1/3:lla. Usein kielellinen suoriutuminen on heikompaa kuin muu suoriutuminen, ja puheterapiaa saatetaan tarvita puheen viivästyessä. Joskus hidas puheen kehitys liittyy alentuneeseen kuuloon, minkä vuoksi kuulon tarkistaminen on tärkeää. Artikulaatiovirheet ovat tavallisia, mutta ne hoituvat hyvin puheterapialla

Näkö

Jopa 95 %:lla on poikkeavuuksia silmissä. Niistä tavallisimpia ovat karsastus, taittoviati (likinäköisyys tai kaukonäköisyys) ja silmävärve.

Kuulo

Noonan henkilöiden kuulokyvystä on julkaistu vain vähän tutkimuksia. Vuonna 1998 julkaistun yksittäisen tutkimuksen mukaan 50 %:ssa Noonan henkilöiden korvista todettiin sisäkorvaperäinen kuulonalenema. Kuulonalenema oli havaittavissa korkeilla taajuusalueilla ja luonteeltaan se oli hitaasti etenevä.

Vuototaipumus ja imunestekierron häiriöt

Noonan-henkilöillä saattaa esiintyä poikkeavaa verenvuototaipumusta ja mustelmaherkkyttä. Tilannetta kartoitetaan tavallisilla hyytymistutkimuksilla (protrombiini aika, APTT, verihiutaleiden määrä ja vuotoaika), joiden jälkeen harkitaan tarkempia hyytymistekijätutkimuksia. Jopa 1/3:lla on hyytymishäiriö, joka aiheutuu yksittäisen tai useamman hyytymistekijän puutoksesta. Hyytymishäiriöstä saattaa seurata merkittäviä vuotoongelmia, mustelmaherkkyttä tai häiriö saattaa näyttäytyä ainoastaan laboratorio-



tutkimustuloksissa aiheuttamatta minkäänlaista oiretta. Noonan-henkilöillä esiintyy myös imunestekierron häiriötä, joka tavallimmin ilmenee jalkapöydän ja kädenselän turvotuksena.

Munuaiset

Noin 11 %:lla esiintyy lieviä munuaisten rakennepoikkeavuuksia, joista yleisin on munuaisaltaan laajentuma.

Sukupuolinen kehitys

Noin 60-80 %:lla Noonan-pojista havaitaan laskeutumattomat kivekset. Poikien puberteetti-kehitys voi olla normaali tai viivästynyt ja hedelmällisyys puolestaan normaali tai alentunut. Tytöillä puberteetin viivettä esiintyy myös, mutta hedelmällisyys on normaali.

Iho

Hiukset ovat usein kiharat, paksut ja villamaiset tai sitten harvat, huonosti kasvavat ja katkeilevat. Maitokahvi- ja pigmenttiläiskiä tavaataan iholla useammin kuin väestössä keskimäärin.

Diagnostiikka

Noonanin oireyhtymän diagnostiset kriteerit

Seuraavassa on esitetty Noonanin oireyhtymän diagnostiset kriteerit, joiden perusteella hoitava lääkäri voi arvioida Noonanin oireyhtymän mahdollisuutta potilaallaan. Taulukko on käännetty katsausartikkelista "Noonan syndrome" (van der Burgt, Orphanet Journal of Rare Diseases 2:4, 2007).

Mikäli potilaan kasvojen piirteitä voidaan pitää tyypillisinä Noonanin oireyhtymään liittyvinä, tällöin vähintään yksi A-kriteeri tai kaksi B-kriteeriä oikeuttavat Noonan-diagnoosin asettamiseen.

Mikäli potilaan kasvonpiirteet ovat viitteelliset Noonanin oireyhtymään, tällöin vähintään kaksi A-kriteeriä tai kolme B-kriteeriä oikeuttavat Noonanin diagnoosin asettamiseen.

	A-kriteeri	B-kriteeri
Sydän	pulmonaaliläpän stenoosi, HOCM ja /tai tyypilliset EKG-muutokset	muu rakenteellinen sydänvika
Pituus	alle – 3 SD	alle – 2 SD
Rintakehän muoto	pectus carinatum/excavatum	leveä rintakehä
Sukutiedot	1. asteen sukulaisella varma Noonanin oireyhtymä	1. asteen sukulaisella mahdollisesti Noonanin oireyhtymä
Muut	kaikki seuraavat: oppimisvaikeus tai kehitysvamma, laskeutumaton kives, imunestekierron häiriö	yksi seuraavista: oppimisvaikeus tai kehitysvamma, laskeutumaton kives, imunestekierron häiriö

HOCM=hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia



Noonanin oireyhtymää epäiltäessä tai diagnoosia asetettaessa tulisi tehdä seuraavat selvitykset:

- kasvukäyrän piirtäminen
- sydänlääkärin tutkimus, johon liitetään sydämen ultraäänitutkimus ja sydänfilmi (EKG)
- lastenneurologinen tutkimus
- silmälääkärin tutkimus
- kuulontutkimus
- veren hyytymistä mittaavat seulontatutkimukset
- munuaisten ultraäänitutkimus
- psykologinen kehitysarvio sekä perinnöllisyyslääkärin tutkimus (tarvittaessa).

Geenitutkimuksia tehdään erikoislääkärin arvion perusteella. Suomessa tutkimuksia tarjoaa Pohjois-pohjanmaan sairaanhoitopiirin Genetiikan laboratorio. Laboratoriossa tehdään tällä hetkellä PTPN11-, SOS1-, RAF1- ja KRAS-geenien mutaatiotutkimuksia (suullinen tiedonanto kesällä 2008).

Hoito

Mikäli yllämainituissa tutkimuksissa havaitaan poikkeavaa, hoito toteutetaan samojen periaatteiden mukaisesti kuin muunkin väestön kohdalla. Sydämen rakenteen poikkeamat saattavat vaatia leikkaushoitoa tai elinikäisen sydänlääkärin seurannan.

Noonanin oireyhtymään liittyvää lyhytkasvuisuutta on hoidettu kasvuhormonihoidoin mm. Yhdysvalloissa, Britanniassa, Ruotsissa ja Suomessa. Suomessa kasvuhormonihoidosta päätetään potilaskohtaisesti. Jos lapsi on ikätovereihinsä nähden huomattavan lyhyt tai

jos aikuispituus uhkaa jäädä haitallisen pieneksi, testataan onko lapsella kasvuhormonivajaus. Jos vajaus todetaan, aloitetaan kasvuhormonihoito. Mikäli vajausta ei todeta, voidaan kasvuhormonia antaa esim. vuoden ajan, ja mikäli siitä on hyötyä, niin hoitoa jatketaan. Noonan-lasten kasvu näyttäisi nopeutuvan, mutta vaikutukset aikuispituu-teen ovat vielä epävarmat.

Lastenneurologit arvioivat kehitysviiveen tai oppimisvaikeuksien vuoksi tarvittavat tukitoimet. Fysioterapialla tuetaan motorista kehitystä ja puheterapiaa saatetaan tarvita puheen kehityksen viiveen tai artikulaatiovaikeuksien vuoksi.

Perinnöllisyysneuvontaa ja lisätietoa Noonanin oireyhtymästä saa yliopistollisten keskussairaaloiden perinnöllisyyslääketieteen yksiköistä sekä Väestöliiton perinnöllisyysklinikasta Helsingistä. Folkhälsanin perinnöllisyysklinikka Helsingissä ja Vaasassa palvelee ruotsinkielisiä.

Mistä Noonanin oireyhtymä aiheutuu?

Noonanin oireyhtymä aiheutuu perimän virheestä. Viime aikoina on tehty uusia läpimurtoja Noonanin oireyhtymän geenitutkimuksessa. Jo vuonna 2001 tunnistetun PTPN11-geenin lisäksi on vastikään löydetty geenivirheitä myös SOS1-, RAF1- ja KRAS-geneistä.

Nykykäsityksen mukaan PTPN11-geenin virhe löytyy noin puolelta Noonan-henkilöistä. SOS1-geeni vaikuttaa ensitietojen valossa tärkeältä Noonan-geeniltä, sillä noin 13 %:lla potilaista on todettu SOS1-geenin mutaatio. RAF1-geenin mutaatio todetaan noin 3-17 %:lla Noonan-henkilöistä. Sen sijaan KRAS-geenivirheitä on todettu vain muutamalla prosentilla potilaista.



PTPN11-geenivirheen omaavilla henkilöillä kehkovaltimoläpän ahtauma on tavallisempi kuin niillä Noonan-henkilöillä, joilla PTPN11-geenivirhettä ei todeta. Tulevaisuudessa täsmentyneenä liittyykö eri Noonan-geeneihin tyypilliset oireistonsa.

PTPN11-, SOS1-, RAF1-, ja KRAS-geenien koodaamat valkuaisaineet ovat osallisia RAS-MAPK-polussa (polusta on käytössä useita erilaisia nimityksiä). RAS-MAPK polku on solussa toimiva, useista muistakin valkuaisaineista koostuva keskeinen toiminto. Noonanin oireyhtymää voidaan kutsua RAS-MAPK –polun häiriöstä aiheutuvaksi sairaudeksi.

Jo pitkään on tunnettu muutamia Noonanin oireyhtymää muistuttavia oireyhtymiä; CFC- ja Costello- oireyhtymät sekä neurofibromatoosi. Ne ovat selkeästi omia oireyhtymiään, mutta niissä on useita samankaltaisia piirteitä kuin Noonanin oireyhtymässä. Vastikään on todettu, että nämä ”Noonanin sukulais- oireyhtymät” aiheutuvat myös RAS-MAPK-polun häiriöistä, jotka sijaitsevat kuitenkin eri kohdassa polkua aiheuttaen erilaisen oireiston. Esimerkiksi myös RAS-MAPK –polkuun kuuluvan BRAF-geenin ja KRAS-geenin virheet aiheuttavat CFC-oireyhtymää. Myös RAS-MAPK –polkuun kuuluvan HRAS-geenin virhe aiheuttaa Costello-oireyhtymää, ja niin ikään RAS-MAPK –polkuun kuuluvan NF-1 geenin virhe aiheuttaa neurofibromatoosia.

Noonanin oireyhtymän periytyminen

Ihmisillä on pääsääntöisesti kutakin perintötekijää eli geeniä kaksi kappaletta, toinen niistä on peritty äidiltä ja toinen isältä. Noonanin oireyhtymä periytyy vallitsevan periytymissääntöjen mukaisesti. Tällöin jo pelkästään toisessa geeniparin kahdesta perintötekijästä esiintyvä geenivirhe riittää aiheut-

tamaan sairauden. On sattuman kauppaa kumman kahdesta perintötekijästä vanhempi antaa jälkeläiselleen. Noonan-henkilön lapsella on 50 %:n riski saada geenivirhe perimäänsä. Jopa 30 – 70 %:lla Noonan-lapsien vanhemmista ei todeta Noonanin oireyhtymää. Tällöin Noonanin oireyhtymän geenivirhe on syntynyt ns. uutena mutaationa jommassakummassa niistä sukusoluista (munasolussa tai siittiössä), joista lapsen kehitys on saanut alkunsa. Tällöin toistumisriski perheen seuraavissa raskauksissa on erittäin pieni.

Sikiödiagnostiikka

Ultraäänitutkimuksen avulla on mahdollista tutkia sikiön kehitystä. Noonan-sikiöillä nähdään usein huonosta imunestekierrosta johtuvaa turvotusta, kystinen hygrooma –niminen muutos kaulalla tai runsaasti lapsivettä. Myös sikiön sydämen rakenteita voidaan tarkastella ultraäänitutkimuksella. Edellä mainittujen löydösten perusteella voidaan epäillä Noonanin oireyhtymää, mutta varmaa diagnoosia on mahdotonta asettaa ultraäänitutkimuksen perusteella.

Mikäli jommallakummalla vanhemmista on Noonanin oireyhtymä ja vanhemman geenivirhe on tiedossa, voidaan sikiölle tehdä geenitutkimus joko istukkanäytteestä tai lapsivesinäytteestä.

Vertaistuki

Sopeutumisvalmennuskursseja Noonanperheille järjestää Rinnekotisäätiön Lasten kuntoutuskoti. Suomalaista potilasyhdistystä ei ole vielä olemassa.



Internet-sivuja ja kirjallisuutta

Rinnekotisäätiö Lasten kuntoutuskoti.

<http://www.rinnekotifi.fi/lasten-kuntoutuskoti>

Amerikkalainen potilasyhdistys The Noonan Syndrome Support Group

<http://www.noonansyndrome.org/>

Orphanet, Noonan syndrome

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>

GeneTests; GeneReviews, Noonan Syndrome.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=noonan>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Noonan syndrome.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/163950>

Ågrenska, Nyhetsbrev 147, Noonans syndrom

<http://www.agrenska.se/Global/Nyhetsbrev/Noonans%20syndrom%20nr%20357-2009.pdf>

Aoki Y et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. Nature Genetics 37:1038-1040, 2005.

Noonan et al. Adult Height in Noonan Syndrome. American Journal of Medical Genetics 123A: 68-71, 2003.

Noonan ja Ehmke. Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. Journal of Pediatrics 63:468-470, 1963.

"Noonan syndrome" kirjassa Management of Genetic Syndromes, toimittajat S B Cassidy ja J E Allanson. ISBN 0-471-31286-X, 2001.

Niihori et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. Nature Genetics 38: 294-296, 2006

Razzaque MA et al. Germline gain-of function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. Nature Genetics 39:1013-7, 2007.

Schubbert S et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. Nature Genetics 38: 331-336, 2006.

Tartaglia et al. . Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nature Genetics 29: 465-468, 2001.

Tartaglia et al. PTPN11 mutation in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. American Journal of Human Genetics 70: 1555-1563, 2002.

Tartaglia et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. Nature Genetics 39:75-79, 2007.

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys