

سندرم نونان

Noonan Syndrome

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، مهسا جمالی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، رویا آزاد خواه (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، دکتر نعیمه شیبایی (دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی)، سهیل باغبان (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، مجید عجم زاده (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Molecular Geneticist)



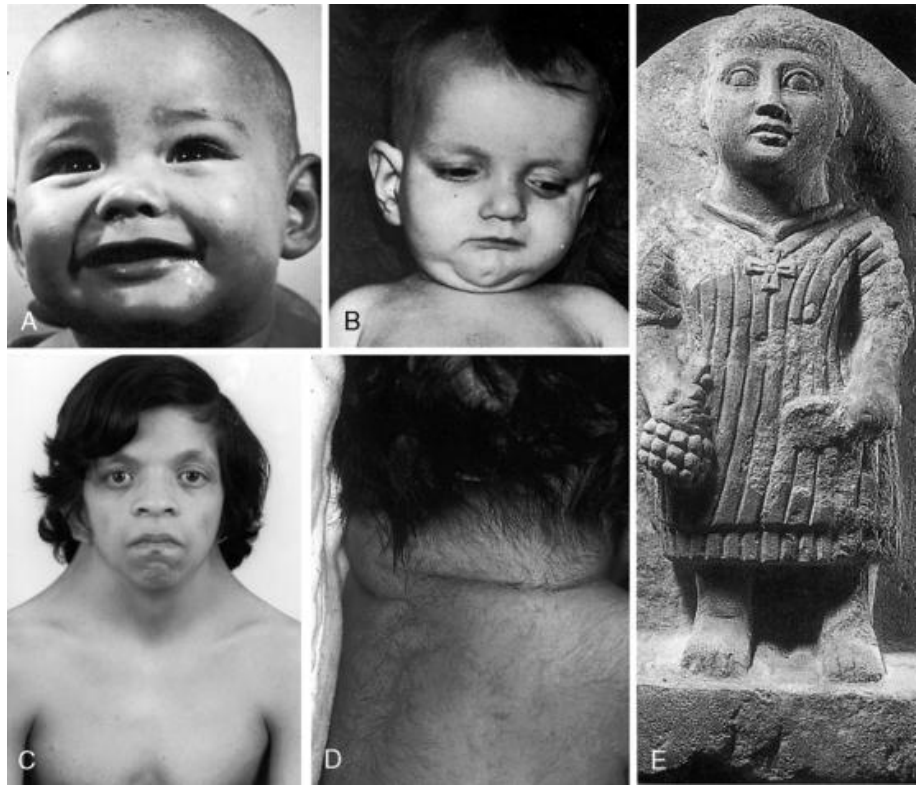
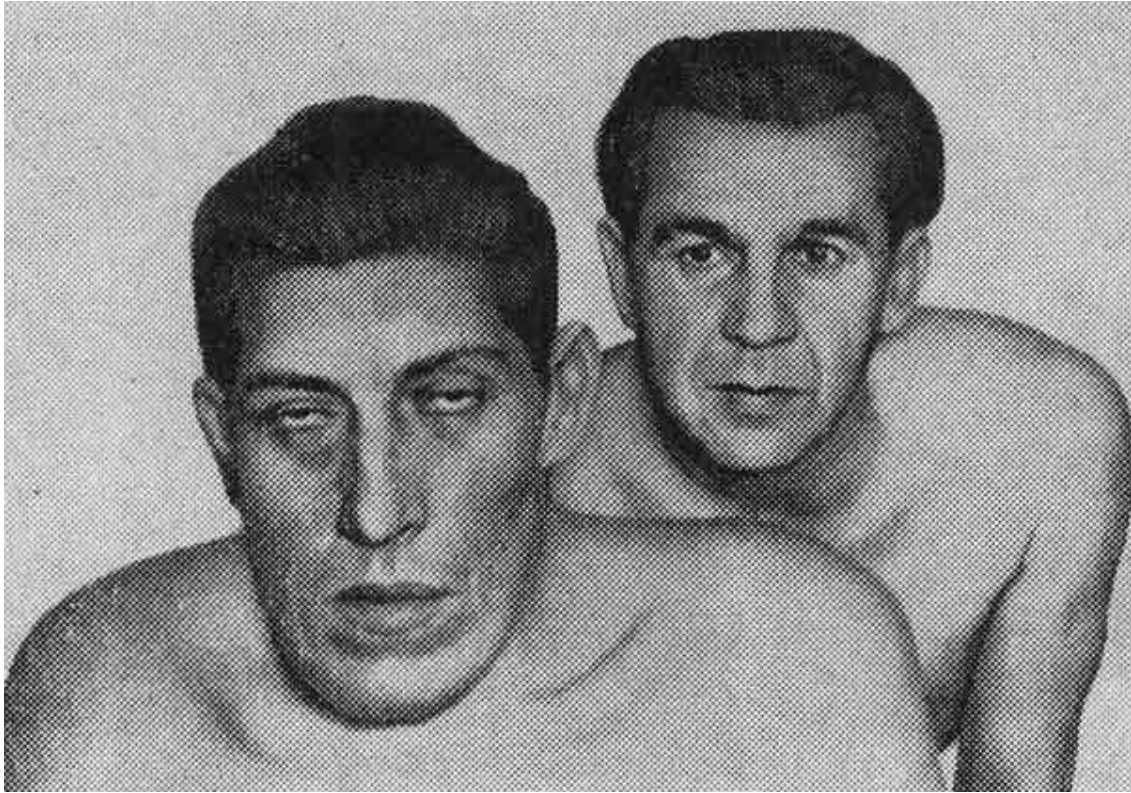
سندرم نونان یک اختلال ژنتیکی است که علائم آن به طور معمول در هنگام تولد، آشکار می شود. این اختلال توسط طیف گسترده‌ای از علائم فیزیکی بر اساس محدوده و شدت بیماری، قابل تشخیص است. در بسیاری از افراد مبتلا به سندرم نونان، ناهنجاری‌هایی مانند: ظاهر متمایز صورت، گردن گسترده و یا پرده‌دار مشهود است و همچنین بدشکلی قفسه سینه و کوتاهی قد از دیگر ویژگی‌های سندرم نونان می باشد. بعلاوه ناهنجاری‌هایی مانند: انحنای ستون فقرات (اسکولیوز)، نقص ماهیچه‌های قلب، تنگی دریچه ربوی و ضخیم شدن عضله بطن قلب (هایپرتروفیک کاردیومیوپاتی) نیز در افراد مبتلا به سندرم نونان مشاهده می شود. اختلالات دیگر ممکن است شامل: ناهنجاری‌های خون و عروق لنفاوی خاص، لخته شدن خون و کمبود پلاکت، مشکلات یادگیری و یا ناتوانی فکری خفیف، شکست لایه سطحی بیضه‌ها و فرود به داخل کیسه بیضه طوری که به ظاهر، فرد مبتلا به سندرم نونان فقط دارای یک بیضه است، در سال اول زندگی مردان مبتلا به سندرم نونان، مشاهده گردد.



Fig. 1. Typical habitus of Noonan syndrome

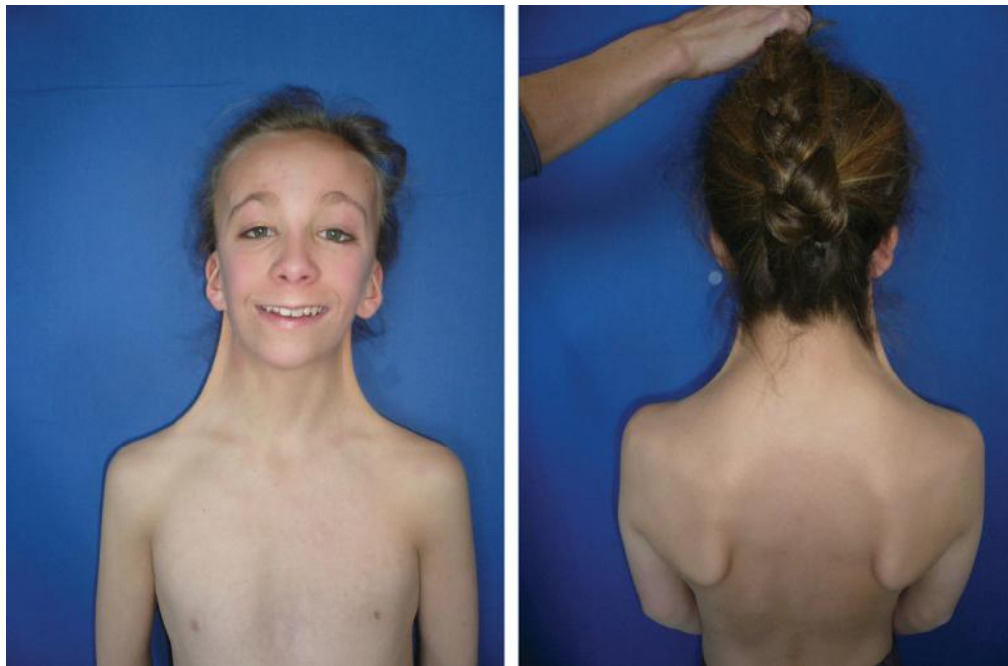
علائم و نشانه‌های بالینی سندرم نونان

اکثر شیرخواران مبتلا به سندرم نونان دارای ویژگی‌های سروصورت مشخص هستند. در بسیاری از موارد، سر نسبتاً بزرگ به نظر می‌رسد. نوزادان مبتلا ممکن است دارای افتادگی پلک بالا، شکاف پلک، چین‌های پوست در اطراف چشم و رنگ چشم کاملاً آبی یا مایل به آبی باشند. بسیاری از نوزادان با سندرم نونان، وزنشان در هنگام تولد طبیعی است. با این حال در برخی از نوزادان، هنگام تولد ممکن است به دلیل تجمع غیرطبیعی مایع بین لایه‌های بافت زیرپوست (ادم زیر جلدی)، وزنشان افزایش یابد. به‌عنوان مثال؛ تورم پشت دست و بالای پا در نوزادان با سندرم نونان مشترک است. برخی از نوزادان مبتلا به سندرم نونان، ممکن است مشکلات تغذیه‌ای را تجربه کنند و با اختلال رشد همراه باشند. ارتفاع متوسط قامت مردان بالغ مبتلا به سندرم نونان، 162.5 سانتی‌متر و ارتفاع متوسط قامت زنان بالغ مبتلا به سندرم نونان، 152.7 سانتی‌متر است.



برخی مردان و زنان مبتلا به سندرم نونان، نیز ممکن است اختلال در توسعه ویژگی‌های ثانویه جنسی را تجربه کنند. در حدود ۶۰ تا ۷۵ درصد از مردان مبتلا به سندرم نونان، یک یا هر دو لایه سطحی بیضه به داخل کیسه بیضه فرو رفته است که

این فرایند قبل از تولد یا در طول سال اول زندگی رخ می‌دهد. در چنین مواردی اگر جراحی جهت تصحیح فرم بیضه‌ها، صورت نگردد، ممکن است مردان مبتلا به سندرم نونان دچار کمبود سلول‌های اسپرماتوژنز شده و عقیمی را تجربه کنند؛ اما بسیاری از زنان با سندرم نونان، از نظر باروری، طبیعی هستند.



تقریباً 70% نوزادان مبتلا به سندرم نونان، در هنگام تولد، اختلالات قلبی عروقی دارند و در حدود نیمی از این موارد، نوزادان گرفتار انسداد جریان طبیعی خون از پائین بطن راست قلب به ریه‌ها (تنگی عروق ریوی) می‌باشند. حدود 20-33% از افراد مبتلا به سندرم نونان، نقص‌های مختلف لخته شدن خون (کمبود فاکتور انعقادی)، سطوح پائین گردش پلاکتها در خون (ترومبوسیتوپنی) و یا عملکرد نادرست از پلاکت‌های خون را دارند.



برخی از افراد مبتلا به سندرم نونان، ممکن است تغییر در رنگ پوست داشته باشند. در حدود 25% از افراد مبتلا ممکن است خال زیاد در پوست وجود داشته باشد. در 35% از افراد مبتلا به سندرم نونان ممکن است ناتوانی فکری خفیف وجود داشته باشد. همچنین تأخیر در یادگیری، هماهنگی عضلات در حین انجام کار، تأخیر در زبان گفتاری و از دست دادن حس شنوایی خفیف در مبتلایان سندرم نونان مشهود است.

SOS2

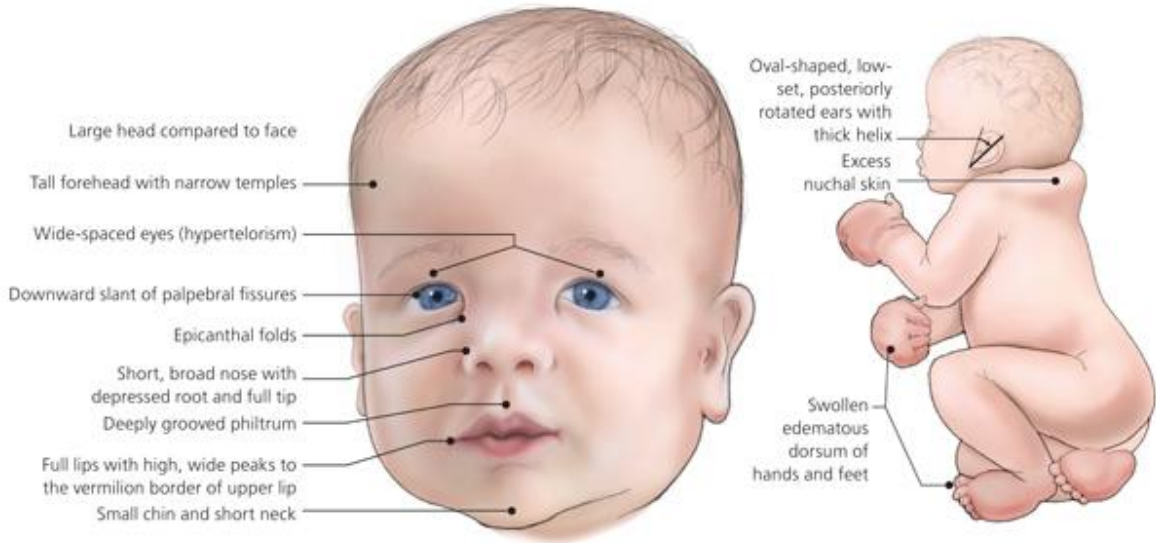


LZTRI



LZTRI

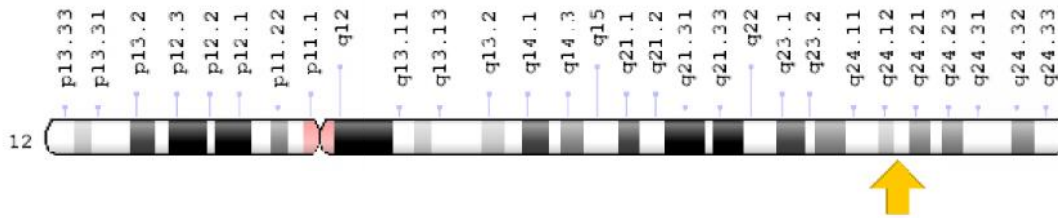




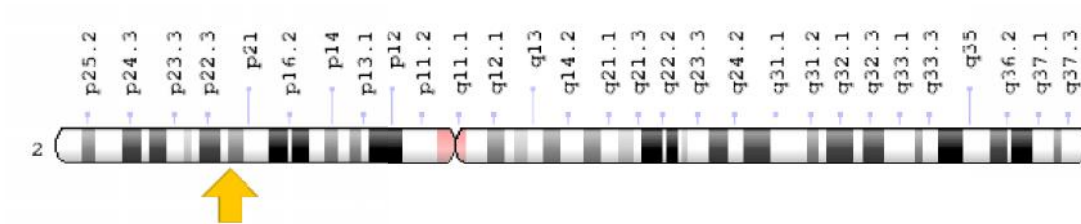
ژنتیک مولکولی سندرم نونان

سندرم نونان از الگوی توارثی اتوزومال غالب پیروی می‌کند. تا به حال 18 ژن برای ایجاد سندرم نونان، (اعم از حیوانات و انسان) شناسایی شدند که ۱۴ ژن از آن، در انسان سندرم نونان را ایجاد می‌کند و از این میان، ۵ ژن در اغلب موارد سندرم نونان مشهود است. شایع‌ترین ژن جهش یافته در 50% از موارد سندرم نونان، جهش در ژن PTPN11 می‌باشد.

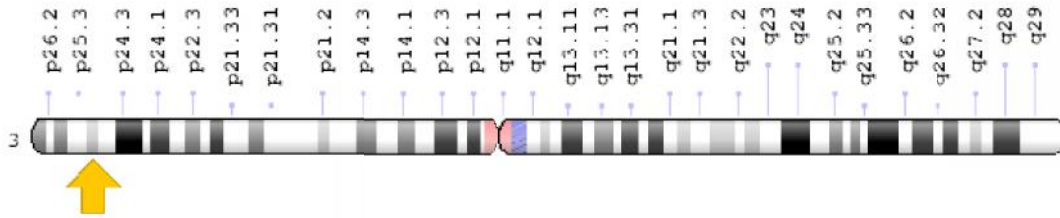
(A) ژن PTPN11 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۲ به صورت 12q24.13 مستقر است.



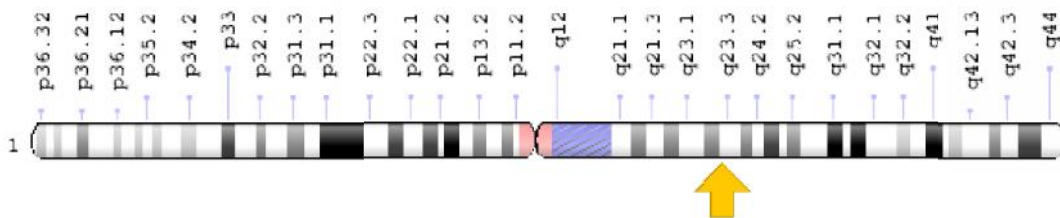
(B) جهش در ژن SOS1 که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۲ به صورت 2p22.1 مستقر است و 10-13% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



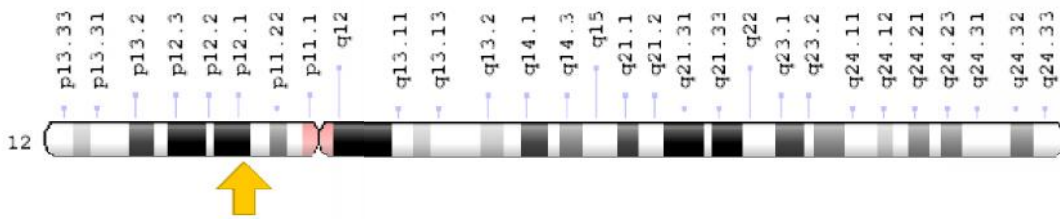
(C) جهش در ژن RAF1 که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره 3 به صورت 3p25.2 مستقر است و 5% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



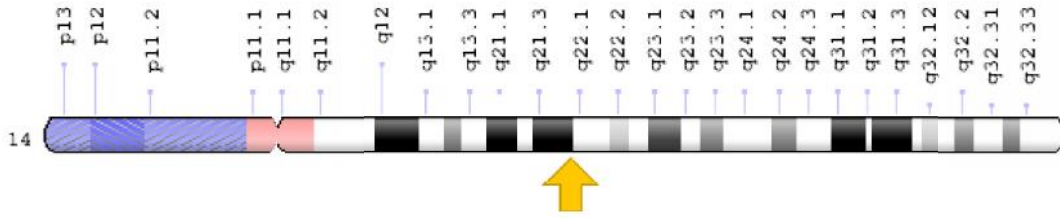
(D) جهش در ژن **RIT1** که در بازوی بلند کروموزوم شماره 1 به صورت **1q22** مستقر است و 5% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



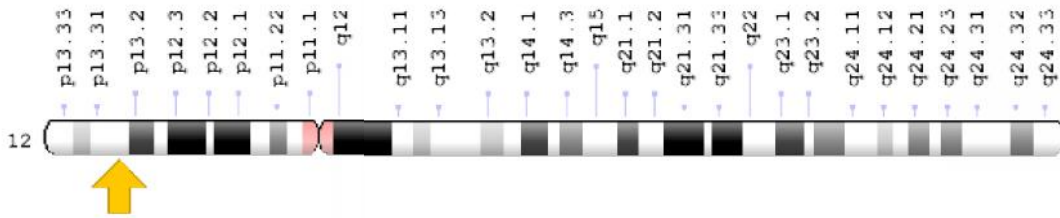
(E) جهش در ژن **KRAS** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره 12 به صورت **12p12.1** مستقر است و کمتر از 5% موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



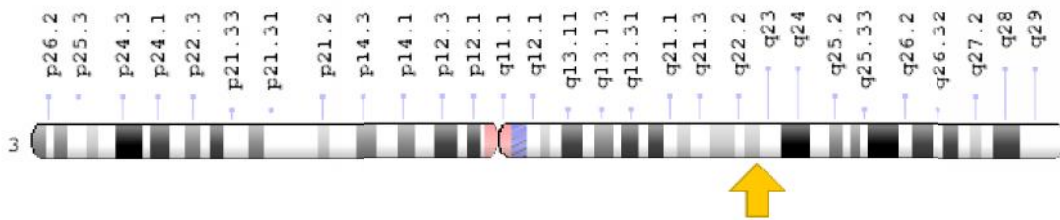
(F) جهش در ژن **SOS2** که در بازوی بلند کروموزوم شماره 14 به صورت **14q21.3** مستقر است و 1% موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



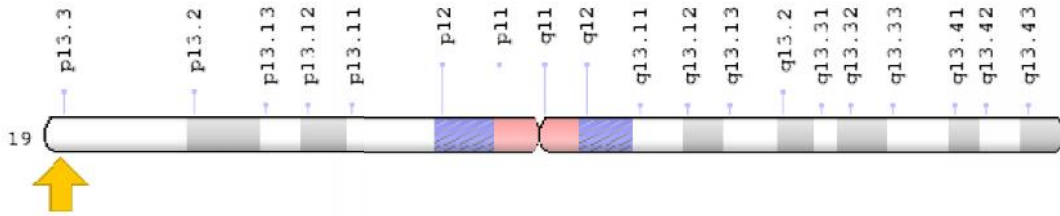
(G) جهش در ژن **A2ML1** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره 12 به صورت **12p13.31** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



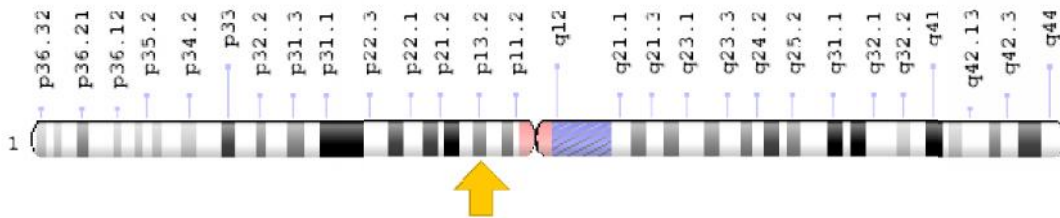
(H) جهش در ژن **RASA2** که در بازوی بلند کروموزوم شماره 3 به صورت **3q23** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



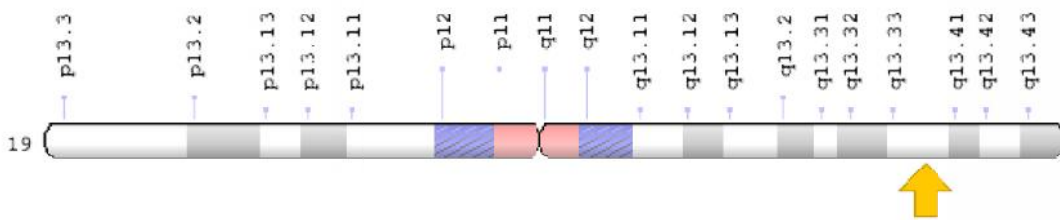
(J) جهش در ژن **MEK2** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره 19 به صورت **19p13.3** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



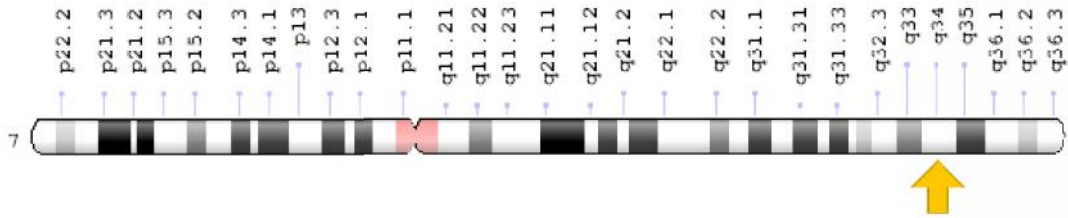
(K) جهش در ژن **NRAS** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱ به صورت **1p13.2** مستقر است و ۱٪ از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



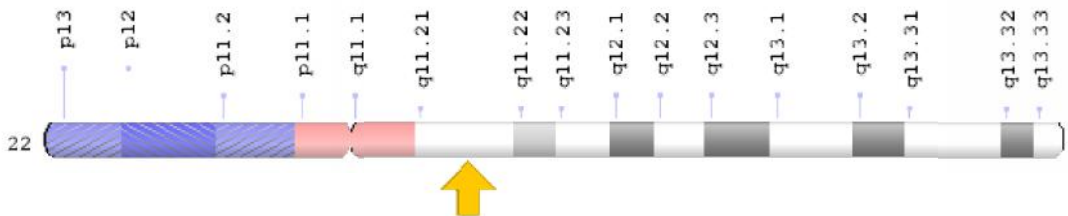
(M) جهش در ژن **RRAS** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۹ به صورت **19q13.40** مستقر است و ۱٪ از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



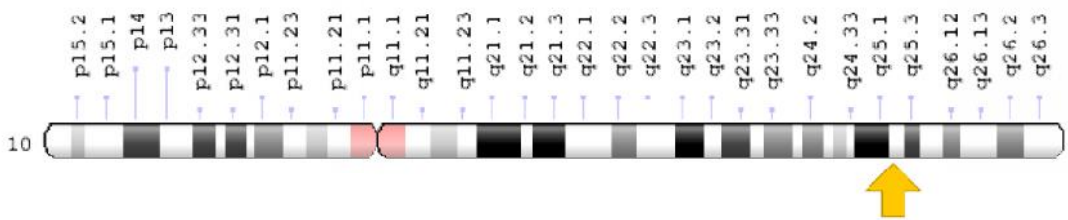
(N) جهش در ژن **BRAF** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ به صورت **7q34** مستقر است و ۱٪ از موارد سندرم نونان را ایجاد می کند.



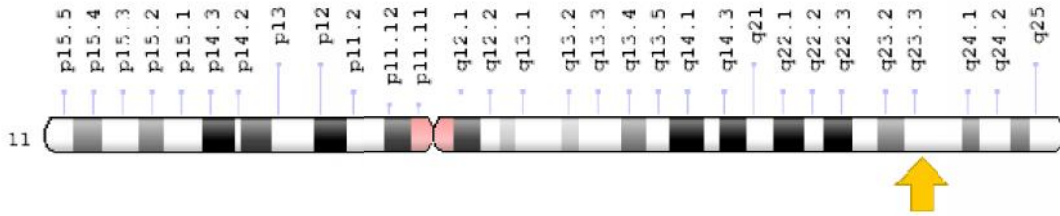
(S) جهش در ژن **LZTR1** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۲۲ به صورت **22q11.21;22q11.1-q11.2** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



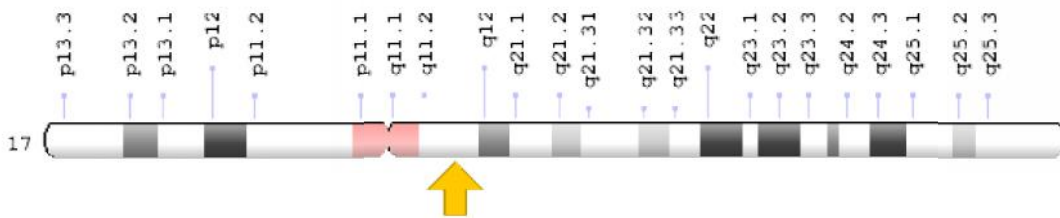
(R) جهش در ژن **SHOC2** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ به صورت **10q25** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



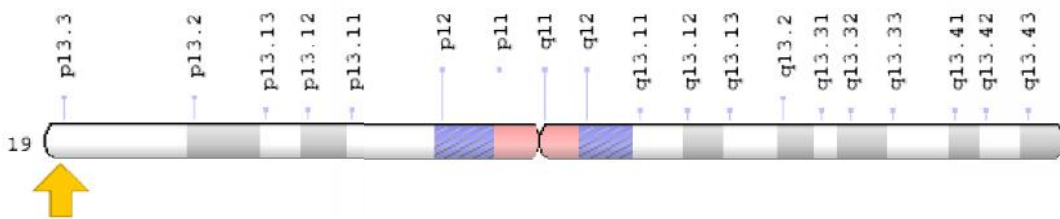
(T) جهش در ژن **CBL** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۱ به صورت **11q23.3** مستقر است و 1% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



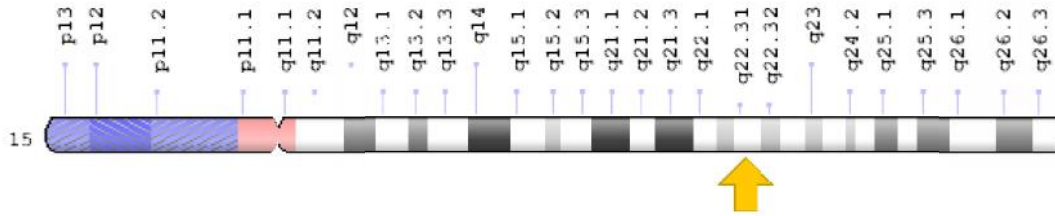
(L) جهش در ژن **NF1** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۷ به صورت **17q11.2** مستقر است و ۱% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.



(P) جهش در ژن **MAP2K2** که در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۹ به صورت **19p13.3** مستقر است و ۱% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.

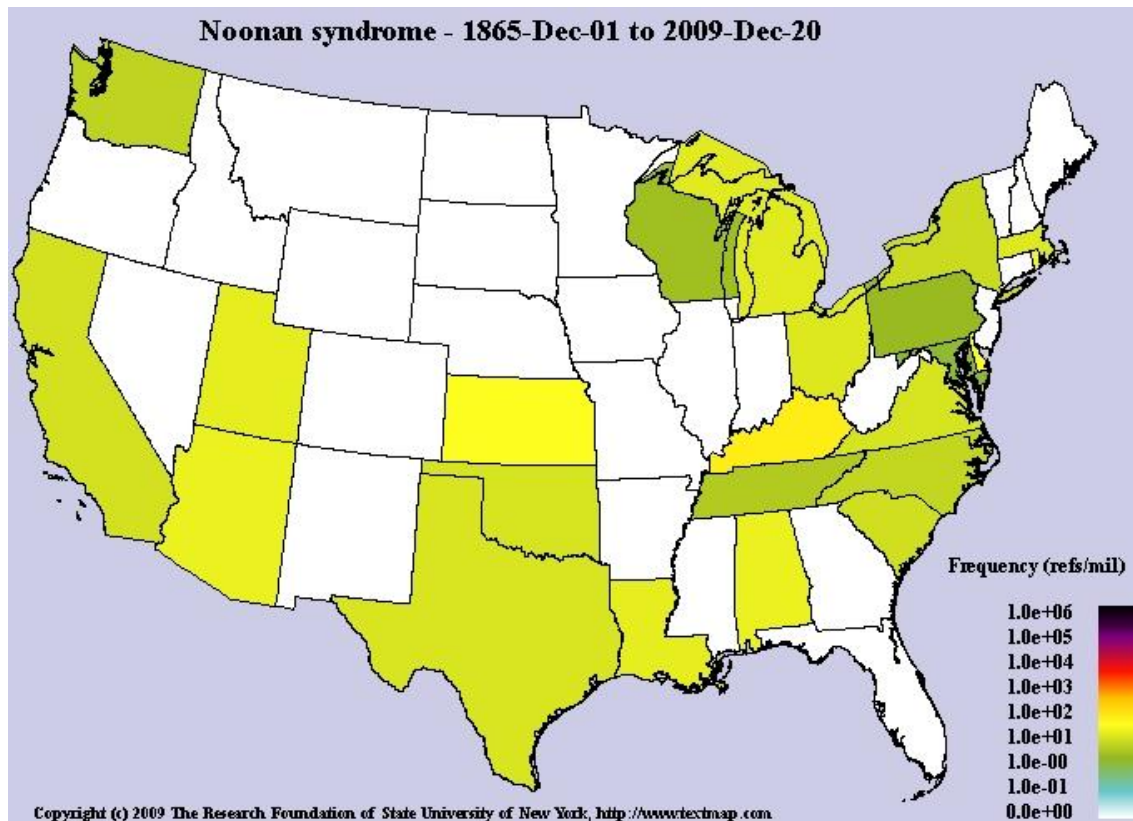


(Q) جهش در ژن **MAP2K1** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ به صورت **15q22.31** مستقر است و ۱% از موارد سندرم نونان را ایجاد می‌کند.

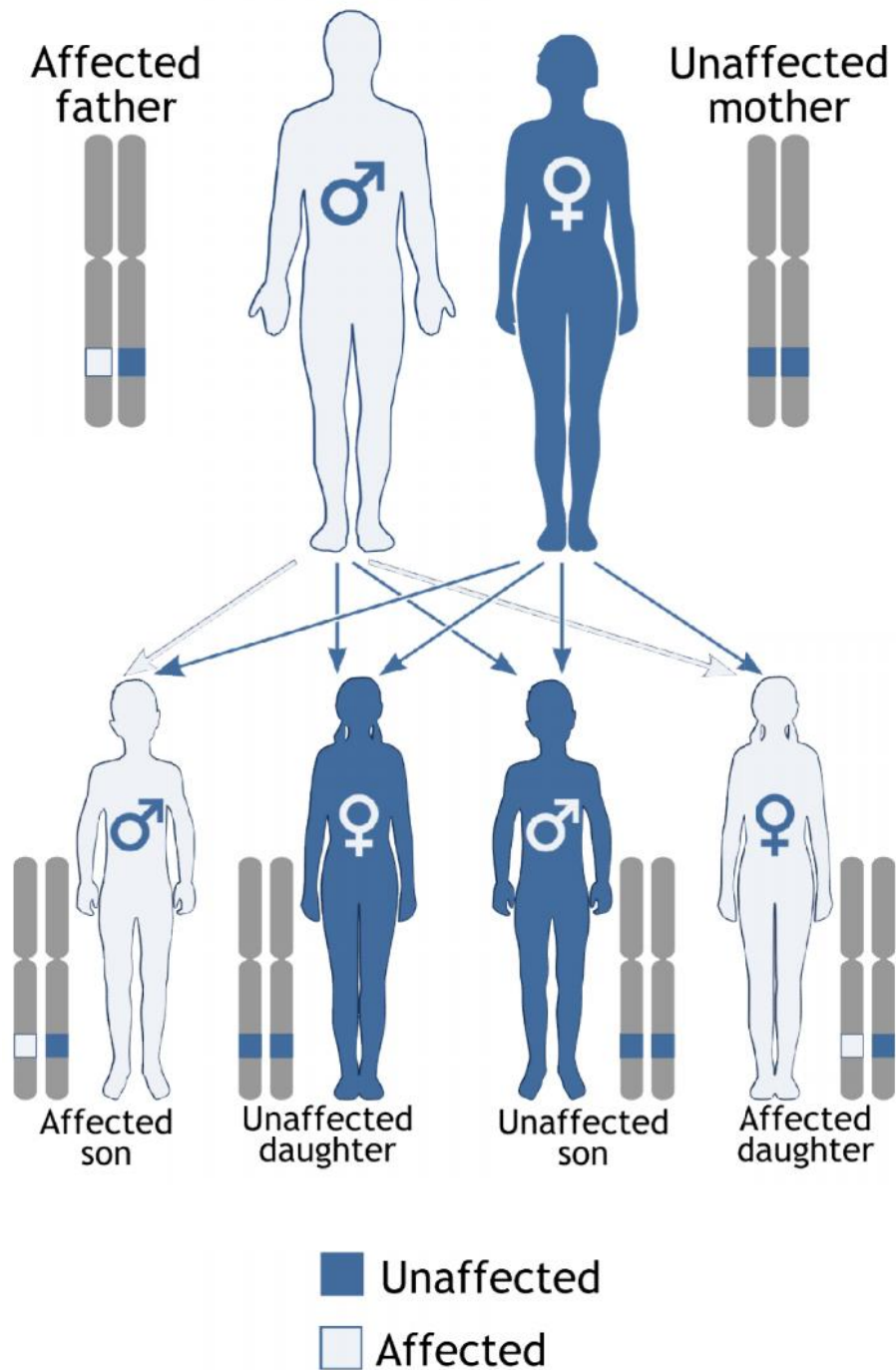


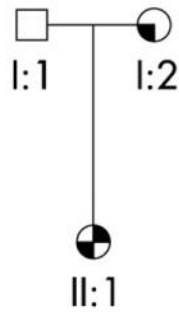
فرکانس سندرم نونان

سندرم نونان، مردان و زنان را به یک میزان تحت تأثیر قرار می‌دهد و فراوانی این سندرم تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ یا ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده میان همه نژادهای انسانی می‌باشد. این بیماری یکی از شایع‌ترین سندرم‌های ژنتیکی در بروز بیماری‌های قلبی عروقی مادرزادی، مشابه فرکانس سندرم داون می‌باشد.

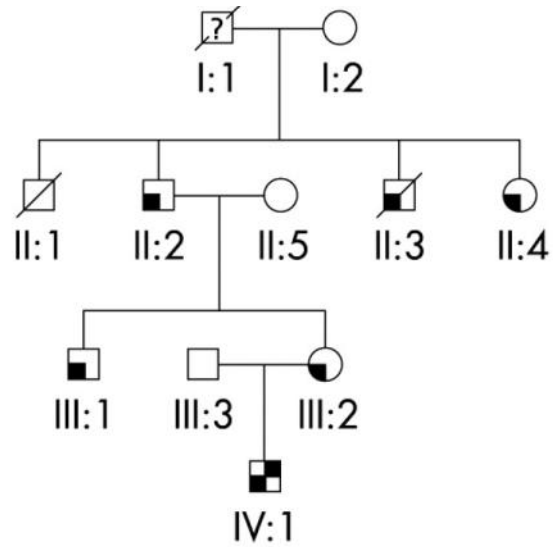


Autosomal dominant

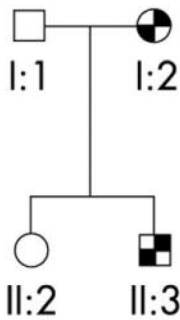




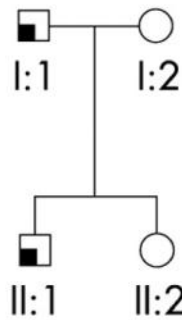
Family A
NS-A923G mutation



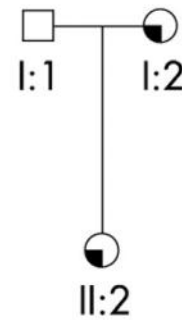
Family B
NS-A188G mutation



Family C
NS-A923G mutation



Family D
NS-G1508C mutation



Family E
ML/LS-C1403T mutation

تشخیص سندرم نونان

در برخی موارد سندرم نونان ممکن است، قبل از تولد نوزاد از طریق سونوگرافی بر اساس مشاهده گردن نوزاد که به صورت پرده‌دار می‌باشد، تشخیص داده شود. با این حال قطعی‌ترین تست جهت تشخیص سندرم نونان، آزمایش ژنتیک مولکولی در ژن‌های کاندید برای سندرم نونان می‌باشد.

مسیرهای درمانی سندرم نونان

در حال حاضر هیچ درمان قاطعی برای سندرم نونان وجود ندارد، اما می‌توان با روش‌های نوین پزشکی به رنج بیماران، تخفیف داد. برای مثال: در بیمارانی که مبتلا به اختلالات قلبی عروقی هستند و تنگی دریچه ریوی دارند، می‌توان با عمل جراحی این اختلال را تا حدودی برطرف کرد. همچنین مبتلایانی که در فاکتورهای انعقادی خون خود دچار نقص هستند، می‌توان با تجویز فاکتورهای انعقادی و پلاکت از رنج بیماران کاست. بعلاوه برای جلوگیری از خطر عقیمی مردان مبتلا به سندرم نونان با فرورفتگی لایه سطحی بیضه‌ها در کیسه بیضه، عمل جراحی انجام داد. فیزیوتراپی برای درمان اختلالات عضلانی بیماران و گفتاردرمانی برای بهبود کیفیت تکلم بیماران سندرم نونان، مؤثر می‌باشد. در نهایت، مشاوره ژنتیک قبل از بارداری به‌منظور جلوگیری یا کاهش تولد نوزادان سندرم نونان برای والدین نیز امری ضروری می‌باشد.

تاریخچه سندرم نونان

سندرم نونان اولین بار در سال ۱۸۸۳ توسط دکتر اسکار کوبیلینسکی گزارش گردید، اما به‌طور کامل‌تر توسط دکتر (J.A. Noonan and D.A. Ehmke) در سال ۱۹۶۳ گزارش گردید.



تصویر دکتر نونان، کاشف سندرم نونان.

References;

1. James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk (2005). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* (10th ed.). Saunders.

2. Curci -Stojkovi O, Nikoli L, Obradovi D, Krsti A, Radi A (1978). "[Noonan's syndrome. (Male Turner's syndrome, Turner-like syndrome)]". *Med Pregl.* **31** (7–8): 299–303.
3. Imbalance of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) activity in patients with Noonan syndrome.". *J Pediatr Hematol Oncol.* **32** (7): 532–6. Oct 2010.
4. Reinker, Kent; Stevenson DA; Tsung A (July–August 2011). "Orthopaedic conditions in Ras/MAPK related disorders.". *Journal of Pediatric Orthopedics.* **31** (5): 599–605.
5. Growth hormone and noonan syndrome: update in dysfunctional signaling aspects and in therapy for short stature". *Hormonal Studies.* **2**: 1.
6. Razzaque MA, Komoike Y, Nishizawa T, et al. (March 2012). "Characterization of a novel KRAS mutation identified in Noonan syndrome". *Am. J. Med. Genet. A.* **158A** (3): 524–32.
7. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. (2001). "Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome". *Nat. Genet.* **29** (4): 465–8.
8. Shchelochkov OA, Patel A, Weissenberger GM, et al. (April 2008). "Duplication of chromosome band 12q24.11q24.23 results in apparent Noonan syndrome". *Am. J. Med. Genet. A.* **146A** (8): 1042–8.
9. Van Der Burgt, I.; Brunner, H. (2000). "Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: Evidence for an autosomal recessive form". *American Journal of Medical Genetics.* **94** (1): 46–51.
10. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. (2006). "Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome". *Nat. Genet.* **38** (3): 331–6.
11. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG (2006). "Stops along the RAS pathway in human genetic disease". *Nat. Med.* **12** (3): 283–5.
12. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. (2007). "Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome". *Nat. Genet.* **39** (1): 70–4.
13. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. (2007). "Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome". *Nat. Genet.* **39** (8): 1013–7.
14. De Luca, A.; Bottillo, I.; Sarkozy, A.; Carta, C.; Neri, C.; Bellacchio, E.; Schirinzi, A.; Conti, E.; Zampino, G.; Battaglia, A.; Majore, S.; Rinaldi, M. M.; Carella, M.; Marino, B.; Pizzuti, A.; Digilio, M. C.; Tartaglia, M.; Dallapiccola, B. (2005).
15. Noonan, JA (1968). "Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease". *Am. J. Dis. Child.* **116** (4): 373–80.