

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Sindrome di Noonan, associata a celiachia e a cardiomiopatia

Aurelia Borrelli, Antonio Correra, Dario Ummarino,
Massimo Ummarino

II Divisione Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Napoli

Indirizzo per corrispondenza: borrelliaurelia@libero.it

Noonan Syndrome associated with celiac disease and hypertrophic cardiopathy

Key words: Noonan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, celiac disease

Abstract

A 4-year-old girl has been hospitalized with abdominal pain and weight and height loss. The patient presented with dysmorphic features and an unusual congenital cardiopathy that had been diagnosed with Noonan syndrome. Lab tests, which were positive for anti-tTg antibodies and anti-endomysium, suggest a second diagnosis: the association of the Noonan syndrome with the celiac disease, both potentially responsible for the late growth. Actually, the exclusion of gluten from the diet will help to improve her growth and to eliminate the abdominal pain. There is, actually, another diagnosis of hypertrophic cardiopathy: the association with celiac disease has been describe in this case as well. It is possible that the association with the celiac disease is due to the fact that a patient with Noonan syndrome is more susceptible to celiac disease.

SUMMARY**IL CASO**

F., secondogenita, nata a termine da parto eutocico, con peso alla nascita di 3,350 g (50° centile), h=50 cm (50° centile), cc=34 cm (circa 50° centile). Fenomeni neonatali normoevoluti. Allattamento materno per 9 mesi. Divezzamento al 4 mese. Diagnosi neonatale di difetto del setto interventricolare (DIV), stenosi valvolare polmonare e cercine sottovalvolare aortico.

La piccola cresce bene fino all'età di tre anni. A tre anni: peso=15 kg (75° centile), h=94,5 cm (50° centile), cc=49 cm (50° centile).

All'età di quattro anni viene visitata presso il nostro reparto per dolori addominali e scarsa crescita. Peso=14 kg (10° centile), altezza 97 cm (10° centile).

Dismorfismo facciale: fronte ampia, macrocania relativa, attaccatura bassa di capelli, ipertelorismo, impianto basso e retroangolare delle orecchie, collo corto con pterigio, ugola bifida. Torace excavatum. Cuore: itto in sede, soffio olosistolico 2/6 al mesocardio. Clinodattilia del quinto dito alle mani. Sviluppo psicomotorio adeguato all'età. Nulla agli altri organi e apparati.



La piccola viene sottoposta agli esami di routine che risultano normali. La sideremia è bassa (35 mg/dl).

Il cardiogramma è normale.

In considerazione del ritardo di crescita, viene effettuato anche un dosaggio degli ormoni tiroidei (normali), un dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi umana (130 U/ml) e anti-endomisio (presenti) e un esame culturale e parassitologico delle feci (negativo).

L'ecografia dell'addome non mette in evidenza cause di dolore, e più in generale non mostra alterazioni rispetto alla norma.

La biopsia intestinale evidenzia una atrofia moderata-severa dei villi, con presenza di linfociti intraepiteliali in numero di due per cinque cellule epiteliali. La lamina propria appare edematosa e interessata da elementi della flogosi cronica, linfoplasmacellule, granulociti eosinofili. Sono presenti aspetti microscopici coerenti con la diagnosi clinica di celiachia.

Lo studio della cardiopatia mette in evidenza un soffio olo-sistolico 2/6 al mesocardio; l'ECG mostra un ritmo sinusale con frequenza 120/m'; ritardo della conduzione intraventricolare destra. L'ecocardiografia mostra una ipertrofia ventricolare sinistra di tipo asimmetrico; un cercine sottovalvolare aortico; una insufficienza aortica lieve su valvola tricuspide; un piccolo difetto interventricolare DIV muscolare apicale con shunt Sn-Dx di minima entità. La valvola polmonare appare normale. Pattern mitralico da alterato rilasciamento.

Si conclude per una cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva su di un minimo difetto di formazione (DIV muscolare apicale).

L'insieme del quadro dismorfico ci fa porre la diagnosi di sindrome di Noonan (definita un tempo "sindrome di Turner maschio", anche se presente in entrambi i sessi), caratterizzata

da ipostaturalità, cardiopatia, dimorfismi, pterigio, anomalie dello sterno.

La piccola viene dimessa a dieta senza glutine, la sintomatologia dolorosa intestinale regredisce e la curva di crescita si normalizza.

A distanza di un anno il peso è tornato al cinquantesimo centile (17,5 kg), mentre la statura resta tra il 10° e il 25° centile (104 cm).

IL PROBLEMA DIAGNOSTICO

La sindrome di Noonan è stata descritta nel 1968 su 19 osservazioni, di cui 17 con stenosi aortica e 2 con dotto arterioso pervio. Il quadro clinico assomiglia a quello della sindrome di Turner per la facies, la bassa statura, l'occasionale pterigio, le possibili deformità dello sterno, il difetto cardiaco, e se ne distingue per la normalità del cariotipo. È caratterizzata da bassa statura (50-60% dei casi), difetti cardiaci (stenosi della polmonare, 50-60%; cardiomiopatia ipertrofica, 10-20% dei casi). L'espressione fenotipica è variabile e può includere il criptorchidismo nel maschio, deformità toraciche (75-90%) e diatesi emorragica (10-20% dei casi).

L'incidenza è stimata in 1 caso su 2500. Può avere una trasmissione autosomica dominante, sebbene nel 60% dei casi è sporadica. Le osservazioni più recenti intendono a individuare la causa in mutazioni a carico di un gene collocato sul cromosoma 12 (12q-22, tra i marker D12S84 e D12S366).

Nel nostro caso ci troviamo con due diagnosi: la diagnosi di celiachia e quella di s. di Noonan; anzi con tre diagnosi, perché c'è anche quella di cardiomiopatia ipertrofica.

La celiachia, come si sa, ha una componente ereditaria importante, avendo come presupposto obbligato la presenza degli

aplotipi DQ2 o DQ8, ma è sostanzialmente una malattia autoimmune acquisita a carico dell'intestino ed eventualmente di altri organi.

Quanto alla cardiomiopatia ipertrofica, questa è dovuta usualmente a una patologia ostruttiva degli osti, può essere ereditata secondo un modello autosomico dominante a penetranza variabile, per mutazioni a carico del gene per la catena pesante della beta-miosina sul cromosoma 14 o del gene della troponina T sul cromosoma 1q3, o del gene della alfa tropomiosina sul cromosoma 15q2 o infine della proteina C legante la miosina sul cromosoma 11q11. Anche per la cardiomiopatia ipertrofica è dimostrata una associazione significativa con la celiachia.

In realtà è ovvio che la diagnosi "utile" è quella di celiachia, sia nel senso che si tratta dell'unica condizione curabile, sia nel senso che effettivamente l'eliminazione del glutine - comunque indispensabile - ha prodotto una correzione dei sintomi per i quali la bambina era stata portata alla nostra osservazione: i dolori addominali e la flessione ponderale. Quanto alla sindrome di Noonan, possiamo solo dire che l'associazione tra questa condizione sindromica rara e la celiachia è stata descritta e potrebbe essere non casuale. In effetti la sindrome di Noonan è associata significativamente a malattia autoimmune (tireopatia, lupus, celiachia), così come non lo sono quella tra celiachia e sindrome di Down, tra celiachia e sindrome di Turner e tra celiachia e difetto di IgA. Più concretamente dobbiamo ricordare che alcuni polimorfismi a carico dei geni PTPN11, KRA1, SOS1 sono coinvolti nella sindrome. Questi geni, in particolare il PTPN11 (presente in circa il 50% dei soggetti con s. di Noonan), inducono la produzione di proteine regolatorie non solo per alcuni fattori di crescita, ma anche per recettori per interleuchine e altre molecole coinvolte nella regolazione delle funzioni dei linfociti B. La mutazione di questi geni modifica strutture e funzioni delle proteine a cui viene a mancare questa azione regolatoria, con conseguente iperattività delle cellule del sistema immunologico. La presenza di polimorfismi a carico dei geni PTPN11 è più frequente nei pazienti con sindrome di Noonan e stenosi della polmonare e/o cardiomiopatia ipertrofica.

Nel caso specifico, il difetto di crescita somatica, il disturbo della crescita delle miocellule cardiache e la patologia autoimmune della celiachia potrebbero trovare una comune causa genetica. Questa ipotesi potrebbe spiegare anche la più rara associazione tra cardiomiopatia ipertrofica e celiachia, sempre come l'espressione di un errore genetico comune, che stimola (e distorce) sia lo sviluppo del miocardio (che è alla base della cardiopatia) sia la patologica risposta immune (che è alla base della celiachia).

In realtà, se ci fossimo fermati alla diagnosi di sindrome di Noonan, avremmo potuto in qualche modo accontentarci: essa è da sola responsabile di difetto staturale, peraltro moderato, mentre il difetto ponderale era in sostanza moderato, anche se era stato il motivo dell'allarme della famiglia. L'abitudine, che ci sembra corretta, ad affrontare il problema clinico in maniera "allargata", d'emblée, considerando assieme tutte le cause principali dell'arresto di crescita, a partire, appunto, dalla celiachia, ha permesso di porre quell'unica diagnosi "utile".

Questo potrebbe essere l'insegnamento di questa nostra osservazione, interessante per le due associazioni morbose rilevate: considerare, al momento dell'approccio diagnostico, se non tutte, certo le principali possibili cause di un disturbo; non fermarsi al primo riscontro positivo; e al contrario cercare le principali associazioni possibili (in questo caso tutte e tre le malattie prese in considerazione), al fine di conoscere al meglio il paziente portato alle nostre cure.

Bibliografia di riferimento

- Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;134:165-70.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-32.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465-8.
- van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel, B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-91. doi: 10.1002/ajmg.1320530213.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4. <http://www.ajrd.com/content/2/1/4>