



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA DELLO SVILUPPO E DELL'EDUCAZIONE

SINDROME DI NOONAN

Capitolo 15 libro «Disabilità intellettive con aggiornamenti al DSM-5»

Aldisio Francesca
Cazzin Elena
Checchin Lorenzo
Ultini Erica

Prof. Renzo Vianello

STORIA

La sindrome di Noonan venne descritta la prima volta nel 1963 dalla cardiologa pediatra Jacqueline Noonan.

Descrisse 6 maschi e 3 femmine (su 835 soggetti con cardiopatia congenita) con caratteristiche comuni tanto da far pensare ad una sindrome.

Nei primi anni venne erroneamente scambiata con la sindrome di Turner a causa di caratteristiche fenotipiche comuni (bassa statura, facies dismorfica, ipertelorismo...).

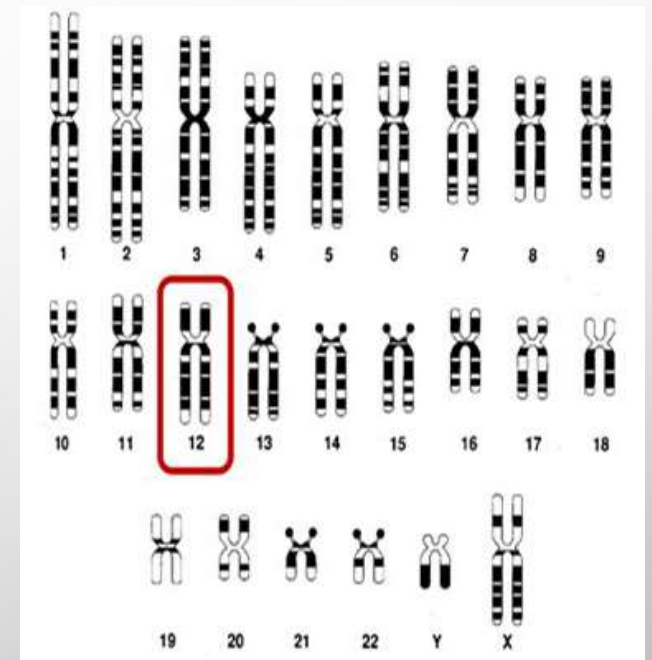
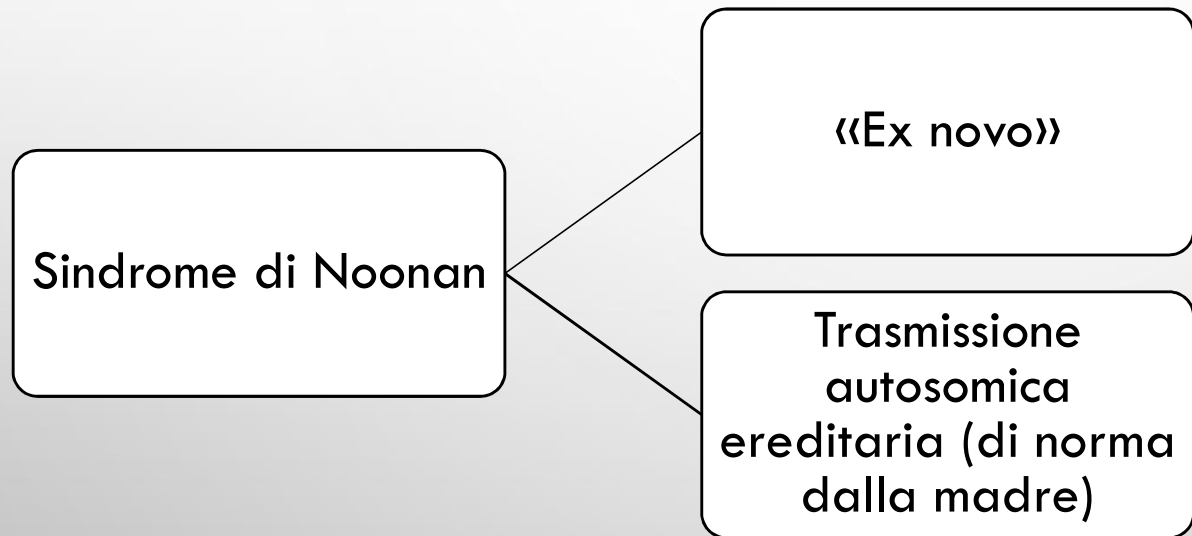


<http://www.castleconnollyawards.com>

EPIDEMIOLOGIA

- Viene anche chiamata sindrome del «*pterygium colli*», per la presenza di pliche cutanee laterali del collo
- Incidenza= tra 1:1000 e 1:2500 (Allanson, 1985)
- Prevalenza= no predisposizioni di sesso ed etniche.
Maggiore frequenza nelle popolazioni rurali e in ceti urbani poveri

ASPETTI GENETICI



<http://www.multytheme.com>


Attualmente si suppone vi siano anomalie di geni nel cromosoma 12 (12q22-qter) ed in particolare coinvolgimenti del:

- Gene PTPN11 → nel 50% degli individui con la sindrome
- Gene KRAS → nel 5-10% dei soggetti
- Gene SOS1 → nel 10% dei soggetti
- Gene RAF1 → nel 3% dei soggetti

Tabella 1 - Eziologia della sindrome di Noonan.

Difetti	Scopritori	Locus del cromosoma	Incidenza della mutazione
PTPN11	Tartaglia et al. 2001	12q24.1	40-50%
KRAS	Shubbert et al. 2006	12q12.1	3%
SOS1	Tartaglia et al. 2007 Robertset al. 2007	2p22-p21	10%
NF1	Huffmeier et al. 2006	17q11.2	100%
RAF1	Pendit et al. 2007 Razzaque et al. 1007	3p25.2	3%

<http://www.abilitychannel.tv>



Il gene PTPN11 è utile per la codifica di proteine specifiche per la formazione di alcuni tipi di tessuto corporeo ed è importante nei processi di divisione e specializzazione delle cellule.



Mutazioni del gene provocano un eccesso di produzione di proteine e, di conseguenza, squilibrio nel sistema di controllo della crescita e della divisione delle cellule (Tartaglia et al., 2002).

ASPETTI SOMATICI

CARATTERISTICHE:

- FACIES DISMORFICA
- CARDIOPATIA CONGENITA (STENOSI DELLA VALVOLA POLMONARE 45%, IPERTROFIA SETTALE 25%, ALTRE ANOMALIE CARDIACHE)
- TORACE MALFORMATO
- PTERIGIUM COLLI
- FEGATO E MILZA AUMENTATI DI VOLUME
- ANOMALIE OCULARI (PTOSI PALPEBRALE, IPERTELORISMO, STRABISMO, MIOPIA)



<http://www.my-personaltrainer.it>

- ANOMALIE UDITIVE
- BASSA STATURA
- COLLO CORTO
- ALTERAZIONI SCHELETRICHE (CIFOSI,SCAPOLE ALTE,SPINA BIFIDA)
- LESIONE CUTE (MACCHIE)
- IPOGENITALISMO
- CUBITO-VALGO
- PALATO OGIVALE
- RITARDO DELL'ETÀ OSSEA



<https://it.wikipedia.org>

DIAGNOSI PRENATALE

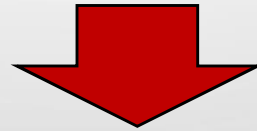
- OSTACOLATA DA ASSENZA DI MARCATORI
- ALCUNI INDICI POSSONO EMERGERE DALL'ECOGRAFIA:
 - Anasarca (accumulo di acqua nello spazio interstiziale dei tessuti)
 - Igroma cistico del collo (tumore benigno del tessuto linfatico)
 - Aumento liquido amniotico $> 1,5/2$ cm cubici
- SE UNA MUTAZIONE RESPONSABILE È GIÀ STATA IDENTIFICATA IN UN COMPONENTE DELLA FAMIGLIA
- POSSIBILI INDICI FETALI:
 - Polidramnios
 - Versamento pleurico
 - Edema
 - Aumento della plica nucale con cariotipo normale



INDAGINE GENETICA DEL FETO
ATTRAVERSO VILLOCENTESI O
AMNIOCENTESI

DIAGNOSI NEI PRIMI ANNI DI VITA

- Caratteristiche cliniche
- Analisi della storia familiare
- Indagine genetica (Ricerca di mutazioni nei geni PTPN1, RAF1, KRAS, NRAS e BRAF)
- Analisi molecolare di altri geni implicati in malattie correlate (HRAS, MEK1, MEK2, CBL E SHOC2) → più corretta valutazione clinica
- Per molti pazienti la causa genetica della malattia non è stata ancora identificata



NON SEMPRE LA DIAGNOSI È POSSIBILE ALLA NASCITA SE NON È PRESENTE UNA CARDIOPATIA CONGENITA
O UN'ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA

CARATTERISTICHE SOMATICHE 0-6 ANNI

- TESTA GRANDE
- OCCHI SPORGENTI E ARROTONDATI
- PALPEBRE ISPESSITE
- PUNTA DEL NASO A BULBO
- COLLO CORTO
- CAPELLI RADI E LANUGINOSI

DIAGNOSI CLINICA DOPO I 6 ANNI D'ETA'

➤ CARATTERISTICHE FENOTIPICHE:

- FACIES DISMORFICA
- CARDIOPATIA CONGENITA
- PTERIGIUM COLLI
- BASSA STATURA
- ANOMALIA DELLE GONADI

➤ IN ADOLESCENZA ED ETÀ ADULTA:

- FACIES DISMORFICA SEMPRE PIÙ CARATTERISTICA
- NASO SOTTILE
- IPOPLASIA NARICI

SVILUPPO MOTORIO

- CARATTERIZZATO SPESSO DA RITARDO
- IPOTONIA:
 - 8-12 mesi stanno seduti senza supporto
 - 18-24 mesi riescono a camminare
- CON IL PASSARE DELL'ETÀ LE DIFFICOLTÀ TENDONO A DIMINUIRE (Lee et al., 2005)

Ricerca

Lee, Portnoy et al. (2005)

Partecipanti

48 minori (28 maschi, 20 femmine)

10,5 età media

Risultati

51,2% manifestava gravi difficoltà motorie

16,3% moderate

Conclusioni

Ritardo motorio anche in assenza di disabilità intellettiva

SVILUPPO COGNITIVO E LINGUISTICO

Ricerca

Lee, Portnoy et al. (2005)

Prestazioni WISC-R medie:

QI totale= 84

QI verbale= 82

QI performance= 87

Interpretazione risultati

Intelligenza nella media o superiore

Disabilità intellettiva nel 15-20%

Discrepanza tra QI verbale e QI performance troppo lieve (5 punti)

Ricerca

Money e Kaws (1979)

Partecipanti

8 minori tra i 16 e i 28 anni

Scale Wechsler

Risultati

QI tra 64 e 127

Ricerca

Van der Burgt et al. (1999)

Partecipanti

35 tra i 7 e i 18 anni

Risultati

QI tra 48 e 130

Interpretazione risultati

Variabilità ALTA

CARATTERISTICHE COMPORTAMENTALI E DI PERSONALITÀ, SVILUPPO SOCIALE E RISCHIO PSICOPATOLOGICO

- FENOTIPO COMPORTAMENTALE, EMOTIVO E SOCIALE → no ricerche, quasi solo aneddoti (O'Brien, Yule, 2000)
- CARENZA DATI RISCHIO PSICOPATOLOGICO

Ricerca

Horiguchi e Takeshita (2003)

Studio longitudinale: bambino di 10 anni con tratti autistici e ADHD

Risultati

- QI nella norma
- Discrepanza QI verbale e QI performance
- Goffaggine, scarsa attenzione → ritardo percezione visiva
- Con lo sviluppo:
 - percezione visiva e iperattività migliorano
 - difficoltà attentive aumentano dopo i 9 anni



Caratteristiche comportamentali e profilo cognitivo simile a ADHD


Limiti

Non generalizzabilità dei dati

Conclusioni

Necessaria valutazione profilo cognitivo individuale (difficoltà attentive)

CONSIDERAZIONI SU EDUCAZIONE E TRATTAMENTO

Alta variabilità della sindrome e assenza di profilo cognitivo e comportamentale tipico  Progettare interventi educativi e abilitativi sulle caratteristiche del soggetto (autostima e rinforzo componenti motivazionali)

➤ INDICAZIONI GENERALI per gli interventi:

- Problemi medici → stato di salute e/o medicinali assunti
- Stress genitoriale → counselling familiare necessario
- Influenzano sviluppo cognitivo e motivazionale → deficit rispetto all'età mentale

➤ ATTENZIONE A:

- supportare la crescita dell'autostima
- effetti emotivi e motivazionali dell'intervento
- effetti delle difficoltà articolatorie sulla motivazione: possono ridurre desiderio di comunicare

➤ NEI CASI DI SORDITA', 3 variabili incidono su prestazioni linguistiche a cui prestare attenzione negli interventi:

- il deficit uditivo
- le difficoltà articolatorie
- la probabile carenza linguistica generale

TERAPIA

L'intervento terapeutico dipende dalla manifestazione dei sintomi.

Sintomi clinici da considerare:

- diagnosi e trattamento della cardiopatia congenita
- trattamento chirurgico precoce del criptorchidismo
- in alcuni casi è consigliata l'assunzione di ormone della crescita
- stenosi polmonare grave può richiedere intervento chirurgico o dilatazione con palloncino
- monitoraggio di: problemi alimentari e dell'accrescimento, funzionalità cardiaca, crescita, sviluppo motorio, coagulazione del sangue
- controllo dello sviluppo psicomotorio e cognitivo, con la programmazione di eventuale trattamento riabilitativo

- Nei primi anni di scuola si deve eseguire una visita oculistica completa e un esame dell'udito. Utilizzando trattamenti appropriati, la maggior parte dei bambini con sindrome di Noonan cresce normalmente e conduce successivamente una vita adulta normale.

Non esiste una terapia specifica per la sindrome, anche se studi preclinici su modelli animali sono in corso per valutare l'efficacia di alcuni farmaci che inibiscono in maniera specifica l'attività degli enzimi "mutati" responsabili della malattia

SINDROME DI NOONAN CASO CLINICO: ANNA, 10 anni

2 anni e mezzo → diagnosi sindrome di Noonan

➤ SVILUPPO FISICO E MOTORIO E PROBLEMI MEDICI:

- Alla nascita presentava:
 - Occipite piatto;
 - Naso a becco;
 - Pterigium colli;
 - Orecchie ad impianto basso
- Venne intubata poiché non era capace di respirazione autonoma
- Vari esami (glicemia, azotemia, esame delle urine) diedero valori nella norma
- Ecografia cardiaca ed ECG evidenziarono stenosi della valvola polmonare (con successiva operazione), atriomegalia destra e sovraccarico ventricolare laterale
- Ritardo tappe sviluppo motorio:
 - star seduta da sola a 11-12 mesi
 - deambulazione dopo i 18 mesi
- A 3 anni vennero consigliate due protesi retro auricolari.
- A 9 anni vari dati erano coerenti con la sindrome:
 - Fronte bassa;
 - Cute secca;
 - Palato ogivale.

➤ PRESTAZIONI COGNITIVE E LINGUISTICHE:

10 anni VMI (Beery & Burktenica, 2000) Risultati → equiparabili a quelle di un bambino normodotato di 5 anni e 6 mesi.

Dai test:

Leiter → QI tot=79 (FIL)

WISC-R → QI tot=53 con discrepanza fra QI di performance (69) e QI verbale (<51)

Diagnosi complessiva di RITARDO MENTALE LIEVE

Produzione di prime parole a 2 anni

➤ SVILUPPO SOCIALE, ABILITÀ ADATTIVE ED EVENTUALI COMPORTAMENTI PSICOPATOLOGICI:

Sviluppo sociale coerente con competenze cognitive

Punteggi acquisiti nelle Vineland (Scala composta: 5 anni e 9 mesi di età):

- **Comunicazione: 4,5**
- Abilità quotidiane: 8,1
- Socializzazione: 5,10
- **Abilità motorie: 4,10**

Non erano presenti comportamenti psicopatologici



➤ APPRENDIMENTI SCOLASTICI:

Prestazioni lettura, scrittura e aritmetica coerenti con prestazioni intellettive (quelle tipiche dei bambini all'inizio della prima elementare)

Prestazioni coerenti a quelle di bambini normodotati tra i 5 e i 6 anni:

- intellettive
- visuomotorie
- sociali
- scolastiche

Sono risultate deficitarie:

- abilità motorie
- linguistiche.

« I BAMBINI CON LA SINDROME DI NOONAN SONO SPECIALI, DOLCI, ALTRUISTI, DETERMINATI, MA HANNO ANCHE BISOGNI SPECIALI. A SCUOLA, PER ESEMPIO, ANCHE IN ASSENZA DI RITARDO COGNITIVO AVREBBERO BISOGNO DI UN SOSTEGNO PARTICOLARE PERCHÉ TENDONO AD AVERE UN DEFICIT DI ATTENZIONE E HANNO DIFFICOLTÀ MOTORIE. E POI AVREBBERO BISOGNO DI TERAPIE RIABILITATIVE. NON SEMPRE, PERÒ, TUTTO CIÒ È FACILMENTE DISPONIBILE E ACCESSIBILE E ALLORA È NECESSARIO ALZARE LA VOCE PER CHIEDERE ATTENZIONE. »

Genitori di Margherita
N.4 del Telethon Notizie, 2012



<http://www.angelinoonan.it>

➤ SINDROME DI NOONAN

➤ SINDROME DI TURNER

bassa statura, facies dismorfica, ipertelorismo

cromosoma 12

cromosoma X



SITOGRAFIA

Orphanet http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=648

Telethon <http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/noonan-sindrome-di>

Associazione crescere

http://www.aosp.bo.it/per.crescere/Link%20Interni/Descrizione_Condizioni/Noonan_Descrizione.htm

Angeli Noonan <http://www.angelinoonan.it/sindrome-di-noonan/>

Pub Med <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/12767464/>

VIDEO

<https://www.youtube.com/watch?v=dK5CqKA-T5A> diagnosi a 4 anni

<https://www.youtube.com/watch?v=lxF255QFP4g> diagnosi a 6 mesi

<https://www.youtube.com/watch?v=nlvSqVglrdk> inglese