

© Borgis

Ocena przebiegu klinicznego wad serca u dzieci z zespołem Noonan

Tomasz Floriańczyk, Agnieszka Tomik, Sylwia Łuszczky,
Małgorzata Gołąbek-Dylewska, *Bożena Werner

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

CARDIAC MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH NOONAN SYNDROME

Summary

Introduction. Noonan syndrome is autosomal dominant anomaly characterized by variable, multiple, congenital malformations.

Aim. The aim of the study was an evaluation of congenital cardiovascular defects in children and teenagers with Noonan syndrome.

Material and methods. Study group consisted of 20 children who were diagnosed with Noonan syndrome based on typical phenotype symptoms. In addition in 3 patients diagnosis was confirmed using genetic test. In all patients physical examination, ECG tracing, X-ray picture of the chest, echocardiographic examination and 24-hours ECG Holter monitoring were performed.

Results. Pulmonary valvular stenosis was a major cardiovascular anomaly in study group and was diagnosed in 16 patients. In 10 of them the atrial septal defect was a coexisting anomaly. The balloon pulmonary valvuloplasty was performed in 4 patients. Satisfactory result of valvuloplasty was found in one case in contrary to the remain 3 with dysplastic pulmonary valves and coexisting supraavalvular stenosis. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction was diagnosed in 1 patient.

Conclusions. Children suspected of Noonan syndrome require pediatric cardiologist opinion and in the case of confirmed diagnosis of Noonan syndrome permanent cardiologic care is mandatory.

Key words: Noonan syndrome, congenital heart defects, children

WSTĘP

Zespół Noonan jest uwarunkowanym genetycznie zespołem wad wrodzonych, występującym z częstością 1:1000-1:2500 żywo urodzonych dzieci, bez preferencji płci.

Chorobę w większości przypadków dziedziczy się w sposób autosomalnie dominujący, a defekt genetyczny zlokalizowany jest u 30-60% pacjentów na chromosomie 12 w regionie 12q24.1 i dotyczy enzymu kinazy tyrozynowej typu 11 (1, 2).

Zespół Noonan jest zespołem patologii wielonarządowych, obejmujących układ sercowo-naczyniowy, limfatyczny, kostno-szkieletowy, moczowo-płciowy, krwiotwórczy oraz ośrodkowy układ nerwowy (3-5). Do cech fenotypowych zespołu Noonan zaliczamy: typową dysmorfie twarzy obejmującą hiperteloryzm, antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych, opadanie powiek,

nisko osadzone małżowiny uszne, szeroką podstawę nosa oraz krótką i pletwiastą szyję, ponadto niskorosłość, różnego stopnia upośledzenie umysłowe, wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego, deformacje klatki piersiowej oraz wady postawy, wady wrodzone nerek oraz zaburzenia pokwitania.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza patologii układu sercowo-naczyniowego u dzieci i młodzieży z zespołem Noonan, ze szczególnym uwzględnieniem objawów klinicznych i leczenia.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 20 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 15 lat, skierowanych do Kliniki Kardiologii z podejrzeniem wrodzonej patologii układu sercowo-naczyniowego.

Rozpoznanie zespołu Noonan u dzieci w badanej grupie ustalono na podstawie typowych cech fenotypowych oraz współistniejących patologii układu krążenia. Badaniem genetycznym potwierdzono rozpoznanie zespołu Noonan u 3 dzieci, w tym u 2 stwierdzono mutację genu *PTPN1*, a u jednego *RAF1*. U pozostałych 17 dzieci nie wykonywano badań genetycznych.

U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz wykonano 12-odprowadzeniowe badanie EKG, badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne i całodobowy zapis EKG metodą Holtera.

WYNIKI

Wśród badanych było 11 chłopców i 9 dziewczynek. W badaniu przedmiotowym u wszystkich dzieci stwierdzono typowe dla zespołu Noonan cechy dysmorfii, ponadto u 15 pacjentów niski wzrost, u 9 kurzą klatkę piersiową, u 8 chłopców brak jąder w worku mosznowym i u jednego skrzywienie kręgosłupa. Analizując odchylenia od normy, w badaniu fizykalnym dominującym objawem był szmer nad sercem, który stwierdzono u wszystkich 20 dzieci, w tym u 15 u podstawy serca i u 5 wzdłuż lewego brzegu mostka.

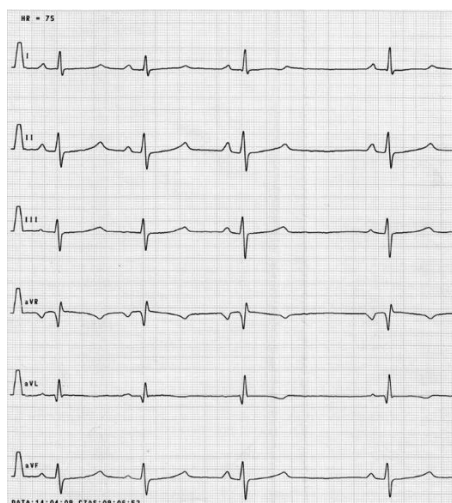
U trojga dzieci, których matki były obciążone zespołem Noonan (objawy obecne również u babci jednego z dzieci) rozpoznano zespół rodzinny. Chorobami towarzyszącymi u jednego dziecka była niedoczynność tarczycy, u jednego stwierdzono zaburzenia krzepnięcia z niedoborem czynnika X, u 3 dzieci wykryto zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego nerek w badaniu USG jamy brzusznej.

W badaniu EKG u 12 dzieci nie stwierdzono odchyłań od normy. Spośród pozostałych pacjentów u 8 obserwowano cechy przerostu prawego przedsionka i prawej komory. U 9 osób elektryczna osie serca była odchylna w prawo, u 4 w lewo, a u pozostałych określana jako oś pośrednia (ryc. 1A, 2A). U 6 dzieci stwierdzono nieprawidłowy stosunek załamek R/S z dominacją załamek S w zespole QRS w odprowadzeniach przezklatkowych z nad lewej komory serca (ryc. 1B, 2B). U jednego z dzieci odstępy QT i QTc były wydłużone (ryc. 1A, 1B). U jednej pacjentki zarejestrowano pojedyncze pobudzenia przedwczesne nadkomorowe.

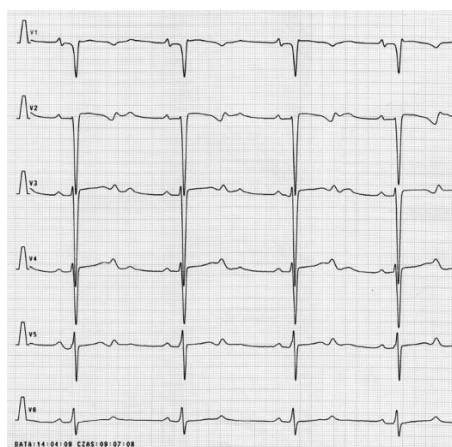
W badaniu holterowskim u 17 pacjentów nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, u 2 dzieci z zastawkowym zwężeniem pnia płucnego rejestrowano nieliczne (poniżej 1000/dobę) zaburzenia rytmu serca pod postacią pojedynczych pobudzeń przedwczesnych nadkomorowych i komorowych, u jednego dziecka z kardiomiopatią przerostową okresowo rejestrowano wolny rytm zatokowy i pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej u 11 dzieci wielkość sylwetki serca mieściła się w normie. U 9 stwierdzono powiększenie sylwetki serca w zakresie prawej komory serca. Rysunek naczyniowy płuc u wszystkich był prawidłowy.

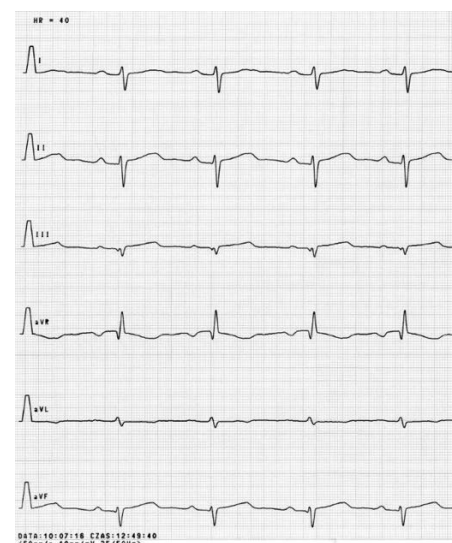
Badaniem echokardiograficznym u 16 dzieci stwierdzono zwężenie zastawki pnia płucnego, z maksymalnym



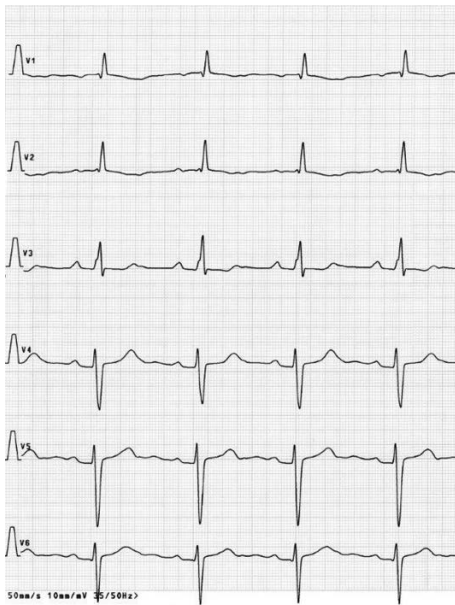
Ryc. 1A. EKG dziecka z kardiomiopatią przerostową – lewogram, wydłużenie odstępu QT.



Ryc. 1B. EKG dziecka z kardiomiopatią przerostową – nieprawidłowy stosunek R/S w odprowadzeniach V5-V6, wydłużenie odstępu QT.



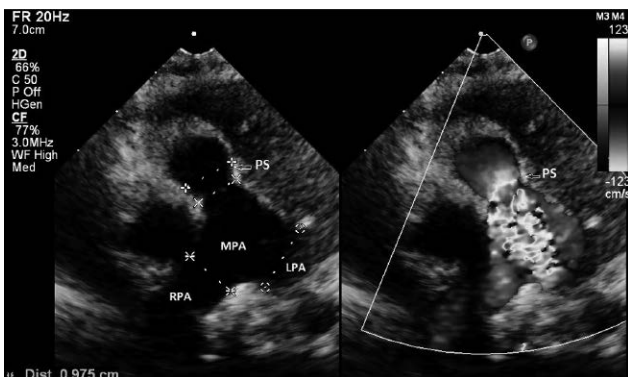
Ryc. 2A. EKG dziecka ze zwężeniem zastawki pnia płucnego – lewogram.



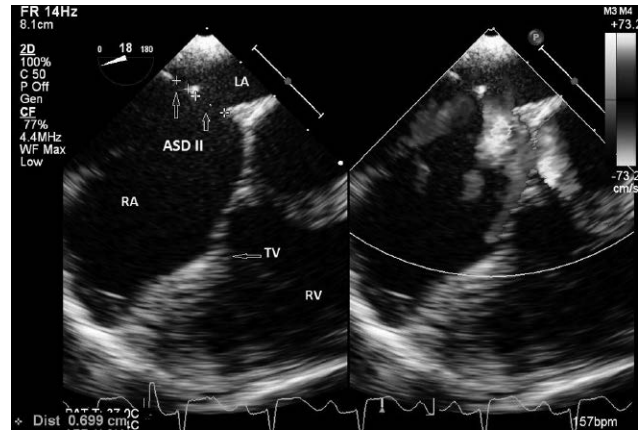
Ryc. 2B. EKG dziecka ze zwężeniem zastawki pnia płucnego – nieprawidłowy stosunek R/S w odprowadzeniach V5 i V6.

gradientem ciśnienia skurczowego pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym wynoszącym 25-80 mmHg, średnio 41,6 mmHg (ryc. 3). Dodatkowo, u 10 dzieci ze zwężeniem zastawki pnia płucnego stwierdzono ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, w tym u 3 dzieci ubytki mnogie (ryc. 4). U 3 z nich stwierdzono wiotkie płatki zastawki dwudzielnej bez niedomykalności. U dwojga dzieci wykryto izolowane ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, u jednego częściową postać ubytku przegrody przedsionkowo-komorowej. U jednego dziecka rozpoznano kardiomiopatię przerostową ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca z maksymalnym gradientem skurczowym 50 mmHg (ryc. 5A, 5B).

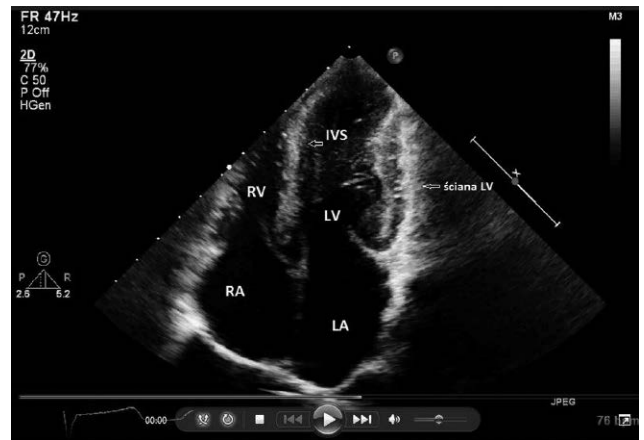
Do zabiegu walwuloplastyki balonowej zakwalifikowano 4 dzieci ze zwężeniem zastawki pnia płucnego, u których w badaniu echokardiograficznym maksymalny gradient skurczowy pomiędzy prawą komorą i pniem płucnym wynosił od 50 do 80 mmHg. Dobry wynik zabiegu



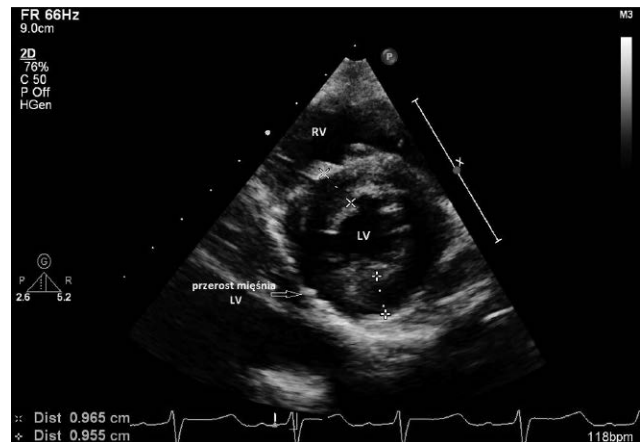
Ryc. 3. Badanie echokardiograficzne dziecka ze zwężeniem zastawki pnia płucnego (PS) z postenotycznym poszerzeniem (PS – zwężenie zastawki pnia płucnego; MPA – pień tętnicy płucnej; RPA – prawa gałąź tętnicy płucnej; LPA – lewa gałąź tętnicy płucnej).



Ryc. 4. Przeprzelykowe badanie echokardiograficzne dziecka z mnogimi ubytkami przegrody międzyprzedsionkowej typu II (ASD II – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; RA – prawy przedsionek; LA – lewy przedsionek; RV – prawa komora; TV – zastawka trójdzielna).



Ryc. 5A. Badanie echokardiograficzne dziecka z kardiomiopatią przerostową z widocznym pogrubieniem przegrody i wolnej ściany lewej komory serca (LV – lewa komora; RV – prawa komora; IVS – przegroda międzykomorowa; LA – lewy przedsionek; RA – prawy przedsionek).



Ryc. 5B. Badanie echokardiograficzne dziecka z kardiomiopatią przerostową z koncentrycznym przerostem mięśnia lewej komory (LV – lewa komora; RV – prawa komora).

stwierdzono u jednego pacjenta, u którego inwazyjny gradient ciśnienia skurczowego pomiędzy prawą komorą i pniem płucnym uległ obniżeniu z 50 do 8 mmHg. U 3 pozostałych dzieci, z dysplastycznymi zastawkami płucnymi, w tym 2 ze współistniejącym nadzastawkowym zwężeniem pnia płucnego, nie uzyskano istotnego obniżenia gradientu ciśnienia skurczowego pomiędzy prawą komorą i pniem płucnym. Dwoje dzieci ze zwężeniem zastawki pnia płucnego zostało zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, pozostałe (w tym jedno po nieudanej walwuloplastyce), pozostają w dalszej obserwacji klinicznej. Nie obserwuje się u nich progresji zaburzeń hemodynamicznych. U jednego pacjenta zamknięto ubytek przegrody międzyprzedsionkowej implantem Amplatza. Troje dzieci: dwoje z mnogimi ubytkami przegrody międzyprzedsionkowej i współistniejącym zwężeniem zastawki pnia płucnego oraz jedno z ubytkiem przegrody przedsionkowo-komorowej było leczone kardiochirurgicznie z dobrym efektem.

Pacjent z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca pozostaje w obserwacji klinicznej. W badaniu echo wykonanym w okresie niemowlęcym rozpoznano u niego łagodne zwężenie zastawki pnia płucnego z cechami przerostu drogi odpływu prawej komory, a od 2. roku życia objawem dominującym jest przerost przegrody międzykomorowej ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory. W kolejnych badaniach echokardiograficznych, pomimo braku objawów klinicznych, obserwuje się wzrost grubości mięśnia przegrody międzykomorowej z 7 do 10 mm, z nieznacznym wzrostem gradientu w drodze odpływu lewej komory od 40 do 50 mmHg, hiperkinetyczną czynność skurczową lewej komory serca z frakcją wyrzutową do 80-90% oraz powiększenie lewego przedsionka. W leczeniu przewlekłym otrzymuje propranolol.

DYSKUSJA

W 1963 roku Jacqueline Noonan – pediatra i kardiolog dziecięcy, opisała 9 dzieci (6 chłopców i 3 dziewczynki) ze zwężeniem zastawki pnia płucnego i prawidłowym kariotypem wyglądających podobnie jak dziewczynki z zespołem Turnera (4, 6). Od 1965 roku zgodnie z zaleceniami literatury medycznej u takich pacjentów – z charakterystycznym wyglądem twarzy: szerokim rozstawieniem oczu, antymongoidalnym ustawieniem szpar powiekowych z ich opadaniem, małą żuchwą, nieprawidłowo zbudowanymi i osadzonymi małżowinami usznymi, niskorosłością, płetwiastą szyją, kurzą lub lejkowatą klatką piersiową, koślawymi łokciami i nadmierną ruchomością w stawach, u których stwierdza się opóźnione dojrzewanie płciowe oraz wady układu sercowo-naczyniowego i układu moczowego, rozpoznaje się zespół Noonan (3-6). Występuje on u obu płci, w 50-60% przypadków rodzinnie. Ze względu na zaburzenia męskiej płodności kobiety 3-krotnie częściej niż mężczyźni przekazują tę chorobę potomstwu. Podobnie jak inne choroby genetycznie uwarunkowane charakteryzuje się zmiennością objawów, co utrudnia jego rozpoznanie. Należy podkreślić,

że fenotyp pacjentów z zespołem Noonan może być różny, zależny między innymi od wieku dziecka (5-7). Chorobę rozpoznaje się na podstawie typowych cech fenotypowych, dla uproszczenia podejmowano wielokrotnie próby opracowania ścisłych kryteriów diagnostycznych (4, 5). Najbardziej przydatne w praktyce klinicznej okazały się kryteria opracowane przez Van der Burgta, opisujące nie tylko określone cechy, ale także ich nasilenie (4, 7). Kryteria zostały podzielone na dwie grupy – duże i małe – dotyczące kolejno: 1. charakterystycznego wyglądu twarzy, 2. występowania choroby strukturalnej serca i/lub typowego EKG, 3. niskiego wzrostu, 4. budowy klatki piersiowej, 5. występowania choroby w rodzinie oraz 6. innych cech uwzględniających m.in. opóźnienie umysłowe, wnetrostwo i dysplazję układu limfatycznego. Kryteriami rozpoznania zespołu jest stwierdzenie dwóch dużych lub jednego dużego i dwóch małych bądź trzech małych kryteriów. Wszystkie dzieci objęte naszymi badaniami spełniały co najmniej dwa duże kryteria rozpoznania klinicznego według opisanej powyżej skali. Tylko u 2 z 20 pacjentów zespół Noonan był rozpoznany przed przyjęciem do naszego oddziału. Wiodącym kryterium, które doprowadziło do rozpoznania zespołu Noonan w badanej przez nas grupie, była choroba serca. Wady serca występują u 50-90% pacjentów z zespołem Noonan (5-9). Najczęstszą wadą było zwężenie zastawki pnia płucnego występujące u 16 z 20 badanych dzieci. U 6 było to zwężenie izolowane, natomiast u 10 dzieci współistniejące z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej. Wyniki te są zgodne z danymi piśmiennictwa, w którym najczęściej opisywaną wadą serca w zespole Noonan jest zwężenie zastawki pnia płucnego (1-11). U analizowanych pacjentów zwężenie zastawki płucnej było najczęściej łagodne, nie powodowało istotnych zaburzeń hemodynamicznych. Do leczenia zabiegowego metodą kardiologii interwencyjnej zostało zakwalifikowanych czterech pacjentów z istotnym zwężeniem z gradientem ciśnienia skurczowego pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym powyżej 50 mmHg. W czasie zabiegu walwuloplastyki balonowej u trojga nie uzyskano istotnego obniżenia gradientu ciśnień pomiędzy prawą komorą i pniem płucnym, z powodu dysplastycznej zastawki i dominującego zwężenia nadzastawkowego, które nie poddało się skutecznej dylatacji cewnikiem balonowym. Dysplastyczna zastawka płucna jest często opisywana u chorych z zespołem Noonan, a wyniki walwuloplastyki balonowej, podobnie jak u naszych pacjentów, są niezadowolające (6, 11). Dwoje z nich wymagało leczenia operacyjnego, pozostałe dzieci ze zwężeniem zastawki płucnej pozostają w dalszej obserwacji klinicznej. W grupie tej nie obserwuje się progresji zaburzeń hemodynamicznych. Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej współistniejące ze zwężeniem zastawki płucnej u 6 dzieci są nieistotne hemodynamicznie, u dwóch ubytek zamknął się samoistnie w czasie obserwacji. Wada ta stanowi około 6-10% wad serca u pacjentów z zespołem Noonan (5-9). U niektórych dzieci z tą patologią konieczne jest leczenie

zabiegowe; aktualnie preferuje się zamykanie ubytków międzyprzedsionkowych metodami kardiologii interwencyjnej. Dziecko z mnogimi istotnymi ubytkami przegrody międzyprzedsionkowej nie kwalifikowało się do leczenia interwencyjnego i zostało zakwalifikowane do operacji kardiologicznej, podobnie jak pacjent z częściową postacią ubytku przegrody przedsionkowo-komorowej.

Inną częstą patologią serca opisywaną u pacjentów z zespołem Noonan, występującą u ok. 20-30%, jest kardiomiopatia przerostowa (3-12). Obserwowany przez nas chłopiec ma aktualnie 8 lat i istotny przerost mięśnia lewej komory głównie w zakresie przegrody międzykomorowej, jest leczony beta-blokerem. Ze względu na wydłużenie odstępu QT i istotne zagrożenie arytmiczne wymaga częstych badań kontrolnych. W okresie wcześniejszym obserwowano u niego jedynie zwężenie zastawki pnia płucnego z niewielkim przerostem mięśnia prawej komory, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów, że kardiomiopatia przerostowa u pacjentów z zespołem Noonan może dotyczyć zarówno prawej, jak i lewej komory, a przerost mięśnia może towarzyszyć innym wadom i często współistnieje ze zwężeniem zastawkowym pnia płucnego oraz, co ważne, może pojawić się w okresie późniejszym (7-9). Wykonane u tego chłopca badanie genetyczne potwierdziło również mutację w genie *RAF1* w lokalizacji 3p25.2, która według danych z piśmiennictwa przebiega ze strony serca z objawami kardiomiopatii przerostowej, podczas gdy inne mutacje współistnieją ze zwężeniem zastawki płucnej (6, 7). Innymi mutacjami wykrywanymi u osób z zespołem Noonan, poza najczęstszą *PTPN11* w lokalizacji 12q24.1 (zespół Noonan typ 1), są mutacje *KRAS* w lokalizacji 12p12.1 (zespół Noonan typ 3) oraz *SOS1* w lokalizacji 2p22-p21 (zespół Noonan typ 4), czy dużo rzadsze *BRAF*, *CBL*, *KAT6B*, *NF1* i *NRAS* (6-9). Mutacje tych genów są odpowiedzialne za więcej niż jedną chorobę, dlatego samo wykazanie mutacji nieoparte odpowiednim obrazem klinicznym nie upoważnia do rozpoznania zespołu Noonan. W postępowaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim zespół Leopard, Costello i zespół sercowo-twarzowo-skrótny (4, 9). U dziewczynek w diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim uwzględnić zespół Turnera, gdzie znaczenie rozstrzygające ma badanie kariotypu.

W badanej przez nas grupie znaleźli się więc pacjenci z typowymi dla zespołu Noonan patologiami serca: zwężeniem zastawkowym pnia płucnego, ubytkami przegrody międzyprzedsionkowej oraz kardiomiopatią przerostową. W piśmiennictwie tematu podkreśla się również obecność typowego EKG dla zespołu Noonan (6, 8, 10, 13). Zapis taki charakteryzuje się odchyleniem osi elektrycznej serca w lewo tzw. lewogramem oraz nieprawidłowym stosunkiem załamka R/S z dominacją załamka S, a nie R w odprowadzeniach przedsercowych z nad lewej komory. Zapis tego typu stwierdziliśmy jedynie u 6 spośród 20 pacjentów.

Według danych z piśmiennictwa u pacjentów z zespołem Noonan występowały też inne wrodzone wady

serca, jak: ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu pierwszego, ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej, wady zastawki dwudzielnej, przetrzywały przewód tętniczy, zespół Fallota, zespół Ebsteina, nieprawidłowy spływ żył płucnych, przetoki naczyń wieńcowych i zwężenie cieśni aorty (6-10, 14). Opisano grupę chorych z zespołem Noonan i tętniakiem aorty wstępującej (15). W bieżącym roku ukazały się doniesienia dotyczące przebiegu klinicznego wad serca u chorych z zespołem Noonan (5, 8). Podkreśla się w nich znaczenie systematycznej kontroli pacjentów dotkniętych tym schorzeniem, według standardowego postępowania kardiologicznego w poszczególnych wadach i chorobach serca, jak również zaleca się takie badania co najmniej raz na pięć lat nawet u osób bez patologii serca. Chorzy z zespołem Noonan powinni również pozostawać pod opieką innych specjalistów (3, 4, 7-9). Konieczne jest u nich monitorowanie endokrynologiczne niskorosłości i kwalifikacja wybranych chorych do leczenia hormonem wzrostu (16, 17). U niektórych chorych stwierdza się cechy niedoczynności tarczycy, podobnie jak u jednego z naszych dzieci. Chłopcy z wnetrostwem powinni być leczeni zabiegowo już we wczesnym dzieciństwie. U wszystkich chorych zaleca się wykonanie przesiewowego badania USG jamy brzusznej w celu wykluczenia wad układu moczowego, wadę nerek rozpoznano u 3 spośród 20 badanych. Ze względu na częstsze niż w populacji ryzyko występowania zaburzeń widzenia (zez, krótkowzroczność, astygmatyzm) i słuchu (nieodosłuch, głuchota) wskazane u tych chorych są badania okulistyczne i otolaryngologiczne. U części chorych obserwuje się skłonność do przedłużonych krwawień i nadmiernego siniaczenia. Szczególną ostrożność należy zachować przed zabiegami chirurgicznymi, przed którymi wskazane jest wykonanie szczegółowych badań układu krzepnięcia. U jednego z naszych chorych z niedoborem X czynnika krzepnięcia w okresie okołoperacyjnym konieczne było podanie koncentratu zespołu protrombiny. Istnieją również doniesienia o zwiększonej możliwości wystąpienia zespołu hipertermii złośliwej. Wielu autorów zwraca uwagę na istnienie predyspozycji do procesów nowotworowych szpiku. Wszyscy chorzy powinni być objęci poradnictwem genetycznym, choć większość stwierdzanych mutacji w genie *PTPN11* ma charakter mutacji *de novo* i są one wynikiem mutacji germlinalnej w gametogenezie ojcowskiej – być może czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia mutacji jest zaawansowany wiek ojca (7, 9). Prawdopodobieństwo powtórzenia się choroby w kolejnej ciąży zdrowych rodziców jest niskie, bliskie ryzyku populacyjnemu. Natomiast rozpoznanie postaci rodzinnej zwiększa do 50% ryzyko powtórzenia się tej choroby u kolejnego potomstwa. Jak dotychczas nie opisano specyficznego dla zespołu Noonan objawu występującego w okresie prenatalnym, u niektórych płodów opisywano podwyższoną przezierność karku, wielowodzie, wady serca i nerek, skrócenie długości kości udowej oraz wysięki do jam opłucnowych (6, 9).

WNIOSKI

1. Dzieci z podejrzeniem zespołu Noonan wymagają obligatoryjnie konsultacji kardiologa dziecięcego, a w przypadku potwierdzenia zespołu – stałej opieki kardiologicznej.
2. Zwężenie zastawki pnia płucnego jest dominującą patologią układu krążenia u dzieci z zespołem Noonan.
3. Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej towarzyszący zwężeniu zastawkowemu tętnicy płucnej u dzieci z zespołem Noonan nie ma najczęściej istotnego znaczenia hemodynamicznego.
4. Walwuloplastyka balonowa zastawki płucnej powinna być rozważana jako metoda leczenia pacjentów z istotnym zwężeniem, skuteczność zabiegu jest uzależniona od dysplazji zastawki oraz współistnienia zwężenia nadzastawkowego.
5. Kardiomiopatia przerostowa jest rzadszą typową patologią układu krążenia u chorych z zespołem Noonan, związane z nią zaburzenia hemodynamiczne oraz objawy kliniczne mogą nasilać się wraz z wiekiem.

Piśmiennictwo

1. Mendez H, Opitz J: Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985; 21: 493-506. 2. Tartaglia M, Pennacchio L, Zhao C et al.: Gain-of-function *SOS1* mutation cause a distinctive form of Noonan syndrome.

Nat Genet 2007; 39: 75-79. 3. Krajewska-Walasek M: Zespół Noonan w praktyce klinicznej. *Ped Pol* 1995; 70(10): 809-817. 4. Gawlik A, Koehler B, Wackerman-Ramos A, Gawlik T: Kryteria diagnostyczne dla zespołu Noonan. *Ped Pol* 2000; 75: 419-423. 5. Bhambhani V, Muenke M: Noonan syndrome. *Am Fam Physician* 2014; 89: 7-43. 6. Allanson J: Noonan Syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007; 145C: 274-279. 7. Jorge A, Malquias A, Arnhold I, Menonca B: Noonan Syndrome and related Disorders: a review of Clinical Features and Mutations in genes of the RAS/MAPK Pathway. *Horm Res* 2009; 71: 185-193. 8. Colquitt J, Noonan J: Cardiac Findings in Noonan Syndrome on Long-term Follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014; 9: 144-150. 9. Romano A, Allanson J, Dahlgren J et al.: Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics* 2010; 126: 746-760. 10. Kucińska B, Werner B, Godlewski K et al.: Problemy kardiologiczne u dziecka z zespołem Noonan. *Standardy Medyczne Pediatria* 2009; 83-88. 11. Werner B, Penconek K, Wróblewska-Kalużewska M: Wrodzone wady serca u dzieci z zespołem Noonan. *Ped Pol* 2002; 77: 683-687. 12. Bochyńska A, Ziółkowska L: Kardiomiopatia przerostowa u noworodka z rzadkim zespołem genetycznym – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2014; 27: 652-657. 13. Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA et al.: Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1368-1367. 14. Ucar T, Atala S, Tekin M, Tutar E: Bilateral Coronary Artery Dilatation and Supravalvular Pulmonary Stenosis in a Child with Noonan Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 848-850. 15. Cornwall J, Green R, Nielsen J, Gelb B: Frequency of Aortic Dilatation in Noonan Syndrome *Am J Cardiol* 2014; 113: 368-371. 16. Noordam C: Growth Hormone and the Heart in Noonan Syndrome. *Horm Res* 2009; 72 (suppl. 2): 49-51. 17. Ranke M: Noonan Syndrome: Growth to Growth Hormone – The Experience of Observational Studies. *Horm Res* 2009; 72 (suppl. 2): 36-40.

nadesłano: 03.11.2014

zaakceptowano do druku: 28.11.2014

Adres do korespondencji:

*Bożena Werner

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel.: +48 (22) 522-73-30, fax: +48 (22) 629-83-17
e-mail: bozena.werner@wum.edu.pl