

Noonans syndrom – medicinska riktlinjer

Centrum för Sällsynta Diagnoser Uppsala-Örebro

2014-10-16

Innehållsförteckning

Introduktion

Noonans syndrom (NS)- medicinska riktlinjer

Kliniska kännetecken

Diagnoskriterier

Differentialdiagnoser

Basutredning

Anestesi

Uppföljning – spädbarnsåret 0-1 år

Uppföljning – barnåren 1-12 år

Uppföljning – tonåren 13-18 år

Uppföljning – vuxen > 18 år

Referenser

Kontaktuppgifter

Introduktion

Noonans syndrom (NS) är ett av de vanligare genetiska tillstånden. Förekomst är 1/1000-2500 levande födda barn. Den kliniska bilden är lika hos flickor och pojkar. De viktigaste fynden är medfött hjärtfel, kortvuxenhet och karakteristiska ansiktsdrag. Låg muskelspänning (hypotonus) och försenad motorisk utveckling kan ses under första levnadsåren men behöver inte följas av senare utvecklingsförsening eller utvecklingsstörning. . De flesta vuxna med NS lever ett oberoende, självständigt liv.

Dessa svenska medicinska riktlinjer är en översättning av The Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines , publicerat 2010 av DYSCERNE – NoonanSyndromeGuidelineDevelopment Group.

www.dyscerne.org

Noonans syndrom (NS)- medicinska riktlinjer

Syftet med riktlinjerna är att ge tydliga, och när möjligt evidensbaserade, rekommendationer för omhändertagandet av personer med NS. Riktlinjerna vänder sig till personer med NS och deras barnläkare/primärvårdsläkare och specialistläkare. NS är ett tillstånd som kan påverka flera medicinska områden, riktlinjerna innehåller rekommendationer för screening, utredning och remittering under uppväxten och i vuxen ålder.

Riktlinjerna är uppdelade efter ålder i grupperna Spädbarnsåret 0-1 år, Barnåren 1-12 år, Tonåren 13-18 år och Vuxenlivet.

Riktlinjerna inleds med diagnostiska kriterier och kliniska kännetecken. Därefter följer en rekommendation om inledande utredning. Efter detta rekommendationer för de olika åldersgrupperna. Slutligen finns en referenslista och kontaktuppgifter för anhöriga och personer med NS.

Kliniska kännetecken

Kriterier	A=major	B=minor
1 Ansikte	Typiska ansiktsdrag	Antydde ansiktsdrag
2 Hjärta	Pulmonalisstenos och/eller Hypertrofcardiomyopati (HCM)	Annat medfött hjärtfel
3 Längd	Kortvuxenhet < 2 SD	?
4 Bröstkorg	Pectuscarinatum/excavatum	Bred thorax
5 Familj	1:a grads-släkting med NS	1:a grads-släkting med misstänkt NS
6 Övrigt	Lindrig utvecklingsstörning, retentio testis (icke nedvandrade testiklar) och lymfatisk dysplasi	Något av dessa

Diagnoskriterier

Kriterie 1A+		Kriterie 1B+	
en av 2A-6A	två av 2B-6B	två av 2A-6A	tre av 2B-6B

Mutationsanalys verifierar diagnos NS i 70 % av fallen, hos 30 % är ansvarig gen okänd. Diagnos NS ska övervägas hos förälder när ett barn diagnosticeras med NS.

Differentialdiagnoser

- Cardio-facio-cutaneous syndrome (CFC)
- Costellosyndrome
- NS med multipla lentigines, NSML (fd LEOPARD syndrom)
- King-Denboroughsyndrom
- Notera att Neurofibromatosis-Noonan syndrom tidigare utgjorde en differential diagnos: det är nu känt att patienter med endera diagnosen kan ha överlappande symtom orsakade av mutationer i samma biologiska signalväg.

Basutredning

Klinik talande NS	Basutredning
Medfött hjärtfel(pulmonalisstenos, hypertrof cardiomyopati (HCM), förmaksseptumdefekt)	Komplett kardiologisk utredning, inklusive ultraljud hjärta.
Failure to thrive/ långsam tillväxt, ätsvårigheter	Bedömning av tillväxt på NStillväxtkurva.
Kortvuxenhet	Bedömning av tillväxt på NStill växtkurva.
Utvecklingsförsening/störning, neuropsykologiska problem	Utvecklingsbedömning vid 6-12 månaders ålder eller vid diagnos. Neuropsykologbedömning inför skolstart.
Njuravvikelse	Ultraljud njurar vid diagnos.
Blödningssymtom	Koagulationsscreening vid 5 år eller tidigare vid större ingrepp, ta PT, APTT, Faktor XI-analys.
Synproblem (bakre eller främre segment avvikelser)	Ögonläkarbedömning vid diagnos.

Anestesi

NS kan orsaka koagulationsproblem som ska värderas innan kirurgi så att vården kan planeras med tanke på detta.

Patient med NS och hjärtpåverkan på grund av svår hypertrof cardiomyopati (HCM) ska behandlas enligt sedvanliga principer för patienter med sådana riskfaktorer.

Patient med NS kan ha kraniofaciala och/eller kotanomalier som påverkar möjligheten att intubera och ge spinal anestesi.

Uppföljning – spädbarnsåret 0-1 år

Ät-näring

Ätsvårigheter? Sväljningsproblem? Remiss till dietist och logoped. Behov av naso-gastrisk sond? Gastrostomi?

Gastroesofageal refluxsjukdom GERD?

Läkemedelsbehandling? Remiss till barn gastroenterolog?

Malrotation? Remiss till barnkirurg.

Hjärta

Barnkardiologisk bedömning inklusive ultraljudsundersökning vid diagnos. Medfött hjärtfel och HCM följs upp av barnkardiolog.

Tillväxt

Längd, vikt, huvudomfång var 1-3 månader. Använd standardkurva och jämför med NS-specifiktillväxtkurva. Utredning vid failure to thrive och långsam tillväxt på sedvanligt sätt.

Neuropsykologi

Utvecklingsbedömning vid 6-12 månader. Hypotonus/
motorisk utvecklingsförsening? Remiss till sjukgymnast.
Generell utvecklingsförsening/ utvecklingsstörning? Remiss till
Habilitering

Neurologi

Uppmärksamhet och låg tröskel för utredning. Kraniosynostos
kan förekomma. Remiss till barnneurolog/plastikkirurg. Vid
misstanke om epilepsi görs eeg. Remiss till barnneurolog. Vid
huvudvärk och neurologisk avvikelse ska Arnold-Chiari
missbildning och hydrocefalus övervägas och MR utföras.
Remiss till barnneurolog/neurokirurg.

Urogenitalia

Ultraljud njurar. Remiss barnnefrolog vid avvikelse. Retentio
testis? Omhändertas på sedvanligt sätt

Koagulation

Vid varje större kirurgiskt ingrepp och minst en gång under
barnaåren kontrolleras PT, APTT, faktor XI.

Hud

Det är vanligt med torr hud vid NS. Keratosis pilaris
förekommer, liksom ulerytem.

Behandla torr hud med mjukgörande, keratolytiska medel (t.ex. salicylsyra i ureakräm, om detta tolereras), eller korta kurer med steroider om nödvändigt (särskilt om erytematösa hudområden).

Remiss till hudläkare vid otillräcklig effekt. Retinoider anges inte vara första hans val vid NS.

Syn

Undersökning vid diagnos, därefter efter beslut av ögonläkare.

Hörsel

Undersökning vid 6-12 månaders ålder. Därefter sedvanligt omhändertagande

Genetisk utredning

Bedömning/beslut av klinisk genetiker.

Uppföljning – barnåren 1-12 år

Ät-näring

Om nödvändigt, symtom har oftast avklingat till 18 månaders ålder.

Sväljningsproblem? GERD? Malrotation?

Behövs anti-refluxbehandling? Behöver sond ersättas av gastrostomi?

Remiss till dietist och logoped? Remiss till barn gastroenterolog/barnkirurg?

Hjärta

Barnkardiologisk bedömning med ultraljud hjärta rekommenderas årligen till 3 års ålder, därefter vid 5 och 10 års ålder. Fortsatt uppföljning i tonår och vuxen ålder. Vid hypertrofisk myocardiopati (HCM) behövs regelbunden uppföljning hos kardiolog. Medfött hjärtfel omhändertas på sedvanligt sätt. Det är vanligare med dysplastisk klaff som kan kräva operation. Ett ultraljud hjärta i tonåren rekommenderas då familjär hypertrofisk cardiomyopati (HCM) ibland upptäcks först då.

Tillväxt

Hälften av barnen med NS når normal slutlängd. Vid kortvuxenhet kan tillväxthormonsbehandling (GH) övervägas. Visst positivt resultat av GH-behandling har visats. Några med NS fortsätter att växa upp i sena tonårpå grund av sen pubertet. De kan därför nå normal kroppslängd. Slutlängd påverkas också av föräldrars längd. Om längd är $< 2,5$ SD på standardkurva kan GH-behandling övervägas. Jämför med NS-specifik kurva. Alla med kortvuxenhet på NS-kurva bör remitteras till barnendokrinolog.

GH-behandling är inte kontraindicerat vid HCK eller malignitet. Det finns inte heller stöd för en ökad risk för HCM eller malignitet hos personer med NS som får GH-behandling

Neuropsykologi

Screening för utvecklingsförsening, fullständig neuropsykologisk testning (inklusive språklig bedömning) inför skolstart, inför högstadiet och senare vid behov. Bedöm intellektuell/kognitiv förmåga med särskilt fokus på inlärningssvårigheter som följd av motorisk försening, exekutiva problem och ouppmärksamhet.

Utvecklingsförsening orsakad av muskulär hypotonus kan förbättras med hjälp av sjukgymnast och arbetsterapeut. Logopedkontakt vid språklig försening. Omhändertagande av utvecklingsförsening/störning sker på sedvanligt sätt. Uppföljning av inlärning och utveckling för bedömning av behov av specialpedagogiska insatser görs kontinuerligt

Upprepa neuropsykologisk bedömning vid problem med stämningsläget, ångest eller vid misstänkt kognitiv försämring.

Vid behov, överväg farmakologisk behandling. Underlätta skolgång, social samvaro och utveckling av ökad självständighet.

Neurologi

Vid huvudvärk eller andra neurologiska symptom, överväg Arnold Chiari-missbildning och hydrocefalus. MRT-hjärna vid behov. Remiss till barnneurolog/neurokirurg vid behov..

Epilepsi handläggs enligt klinisk praxis.

Kraniosynostos förekommer och medför skall-asymetri om obehandlad. Remiss till barnneurolog/plastikkirurg

Urogenitalia

Retentio testis? Omhändertas på sedvanligt sätt

Koagulation

Screening med PT, APTT och faktor XI, bör ske en gång under senare delen av barndomen, 5-11 år, och alltid inför större kirurgiskt ingrepp. Inga ASA-preparat innan större kirurgi. Koagulationsrubbning handläggs på sedvanligt sätt.

Skelett

Uppmärksamhet på scolios. Var medveten om att scolios kan förvärras av tillväxthormonbehandling.

Plattfothet, ses hos 5 % av personer med NS. Omhändertas på sedvanligt sätt.

Överrörlighet ska bedömas av arbetsterapeut

Tyroidea

Screening för underfunktion av tyroidea, TSH, T3, T4 hos äldre barn och vuxna.

Handlägg avvikelser enligt klinisk praxis.

Lymfödem

Det finns en ökad risk att utveckla lymfödem för människor med NS, detta gäller under hela livet.

Handlägg enligt klinisk praxis.

Hud

Det är vanligt med torr hud vid NS. Keratosis pilaris förekommer, liksom ulerytem.

Behandla torr hud med mjukgörande, keratolytiska medel (t.ex. salicylsyra i ureakräm, om detta tolereras), eller korta

kurer med steroider om nödvändigt (särskilt om erytematösa hudområden).

Remiss till hudläkare vid otillräcklig effekt. Retinoider anges inte vara första hans val vid NS.

Syn

Synundersökning med tanke på ptos, brytningsfel, skelning, Såväl förändringar i bakre och främre segmentet av ögatfinns beskrivna vid NS.

Patienter med NS bör remitteras till barnögonläkare/ögonläkare för bedömning vid diagnos. Därefter fattar ögonläkare beslut om fortsatt uppföljning.

Hörsel

Hörselundersökning då det finns en ökad risk för hörselnedsättning, oftast på grund av ledningshinder, i sällsynta fall är orsaken en sensorineural hörselnedsättning.

Hörselkontroll årligen 1-11 år för att undvika språkförsening. Därefter sedvanligt omhändertagande.

Tänder

Barn och vuxna med NS bör följas i folktandvården på sedvanligt sätt.

Ibland kan man se avsaknad av tänder, bettavvikelser eller tandanomalier. Remiss skrivs till specialisttandläkare för bedömning.

Vid jättecellslesioner i käken - remittera till öronläkare eller specialisttandläkare.

Uppföljning tonåren (13-18 års ålder)

Hjärta

Ett ultraljud hjärta i tonåren rekommenderas då familjär hypertrofisk cardiomyopati (HCM) ibland upptäcks först då.

Fortsatt uppföljning av hjärtat under tonårstiden är viktigt.

Pubertet

En försenad pubertet kan sannolikt förväntas, och lämplig utbildning och rådgivning ska erbjudas i detta ämne.

Neuropsykologi

Upprepa neuropsykologisk bedömning vid problem med stämningsläget, ångest eller vid misstänkt kognitiv försämring.

Vid behov, överväg farmakologisk behandling. Underlätta tillgång till social samvaro, arbete, och ett självständigt liv.

Neurologi

Vid huvudvärk eller andra neurologiska symptom, överväg Arnold Chiari-missbildning och hydrocefalus. MRT-hjärna vid behov. Remiss till barnneurolog/neurokirurg vid behov..

Epilepsi handläggs enligt klinisk praxis.

Kraniosynostos förekommer och medför skall-asymetri om obehandlad. Remiss till barnneurolog/plastikkirurg

Koagulation

Screening inför kirurgiskt ingrepp. Inga ASA-preparat innan kirurgi, som vid standardhandläggning. (alt: Behandling för övrigt enligt allmän klinisk praxis).

Skelett

Screening för scolios. Var medveten om att scolios kan förvärras av tillväxthormonbehandling.

Tyroidea

Screening för underfunktion av tyroidea, TSH, T3, T4 hos äldre barn och vuxna.

Handlägg avvikelser enligt klinisk praxis.

Lymfödem

Det finns en ökad risk att utveckla lymfödem för människor med NS, detta gäller under hela livet.

Handlägg enligt klinisk praxis.

Hud

Det är vanligt med torr hud vid NS. Keratosis pilaris förekommer, liksom ulerytem.

Behandla torr hud med mjukgörande, keratolytiska medel (t.ex. salicylsyra i ureakräm, om detta tolereras), eller korta kurer med steroider om nödvändigt (särskilt om erytematösa hudområden).

Remiss till hudläkare vid otillräcklig effekt. Retinoider anges inte vara första hans val vid NS.

Syn

Ptos, brytningsfel, skelning, bakre segmentförändringar och främre segmentabnormiteter finns beskrivna vid NS.

Patienter med NS bör remitteras till barnögonläkare/ögonläkare för bedömning.

Tänder

Barn och vuxna med NS bör följas i folktandvården på sedvanligt sätt.

Ibland kan man se avsaknad av tänder, bettavvikelser eller tandanomalier. Remiss skrivs till specialisttandläkare för bedömning.

Vid jättecellslesioner i käken - remittera till öronläkare eller specialisttandläkare.

Uppföljning vuxen ålder (>18 år)

Genetisk rådgivning

Remittera till Klinisk Genetik för genetisk rådgivning, mutationsanalys och diskussion kring risker för barnet och alternativ vid graviditet.

Fertilitet

Vårdgivare bör vara medvetna om den ökade risken för infertilitet hos män med NS, och då inte bara hos dem med cryptorchidism.

Remittera till en fertilitetsklirik eller endokrinolog vid behov.

Vid graviditet

Prenatalt ses polyhydramnios hos mor. Hos fostret ses ökad nack-uppkärning, hydrops fetalis och cystiskt hygrom med eller utan ascites, pleural utgjutning, njurmissbildningar och kongenitala hjärtfel.

Prenataldiagnostik för NS är möjlig under förutsättning att mutationen hos föräldrar är känd. Patient bör remitteras till Klinisk genetik för utredning av genetisk orsak till NS innan planerad graviditet. Om avvikelser vid rutinultraljud inger

misstanke om NS kan en genetik screening för de vanligaste genetiska avvikelserna vid NS erbjudas.

Vid förlossningen bör potentiella svårigheter, till exempel de som uppstår på grund av koagulationsrubbning vid förlossningen, beaktas och planeras för på lämpligt sätt.

Neuropsykologi

Upprepa neuropsykologisk bedömning vid problem med stämningsläget, ångest eller vid misstänkt kognitiv försämring.

Vid behov, överväg farmakologisk behandling. Underlätta tillgång till social samvaro, arbete, och ett självständigt liv..

Neurologi

Vid huvudvärk eller andra neurologiska symtom , överväg Arnold Chiari-missbildning och hydrocefalus.MRT-hjärna vid behov. Remiss till barnneurolog/neurokirurg vid behov..

Epilepsi handläggs enligt klinisk praxis.

Koagulation

Provtagning inför kirurgiskt ingrepp. Inga ASA-preparat innan kirurgi.Behandling för övrigt enligt klinisk praxis.

Hjärta

Nyligen diagnosticerade vuxna: Kardiologbedömning inkluderande ultraljud hjärta. .

Tidigare diagnosticerade vuxna: Sedvanlig uppföljning av existerande hjärtsjukdom, till exempel Hypertrof cardiomyopati (HCM) eller pulmonalisinsufficiens efter tidigare operation av pulmonalisstenos.

Tyroidea

Screening för underfunktion av tyroidea, TSH, T3, T4 hos äldre barn och vuxna.

Handlägg avvikelser enligt klinisk praxis.

Lymfödem

Det finns en ökad risk att utveckla lymfödem för människor med NS hela livet.

Handläggningen enligt klinisk praxis.

Hud

Det är vanligt med torr hud vid NS. Keratosis pilaris förekommer, liksom ulerytem.

Behandla torr hud med mjukgörande, keratolytiska medel (t.ex. salicylsyra i ureakräm, om detta tolereras), eller korta

kurer med steroider om nödvändigt (särskilt om erytematösa hudområden).

Remiss till hudläkare vid otillräcklig effekt. Retinoider anges inte vara första hands val vid NS.

Syn

Ptos, brytningsfel, skelning, bakre segmentförändringar och främre segmentabnormiteter finns beskrivna vid NS.

Patienter med NS bör remitteras till barnögonläkare/ögonläkare för bedömning.

Tänder

Barn och vuxna med NS bör följas i folktandvården på sedvanligt sätt.

Ibland kan man se avsaknad av tänder, bettavvikelser eller tandanomalier. Remiss skrivs till specialisttandläkare för bedömning.

Vid jättecellslesioner i käken - remittera till öronläkare eller specialisttandläkare.

Referenser

För utförlig referenslista se ursprungsdokumentet The Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines , publicerat 2010 av DYSCERNE – Noonan Syndrome Guideline Development Group.

www.dyscerne.org

Kontaktuppgifter

Länkar

www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser

www.dyscerne.org

...

Författare

Marie-Louise Bondesson, sjukhusgenetiker, professor

Liina Navell, AT-läkare

Ulrika Wester Oxelgren, överläkare barnneurologi

Centrum för sällsynta diagnoser Uppsala-Örebro

2014-10-09