

# Etude génétique du Syndrome de Noonan à propos de 3 cas

## Genetic study of Noonan Syndrome about 3 cases

**Kmari. M, Abilkassem. R, Agadr. A**

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire Mohammed V. Rabat  
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat  
Université Mohamed V

### RÉSUMÉ

Le syndrome de Noonan (NS) est une maladie génétique multisystémique autosomique dominante dont la plupart des cas sont sporadiques. Il affecte 1/1000 - 1/2500 individus sans prédominance de sexe. Il se caractérise par une dysmorphie faciale, une malformation cardiaque, une petite taille et un retard mental.

Le diagnostic est essentiellement clinique, Les mutations génétiques identifiées sont impliqués dans la voie de transduction du signal RAS /MAPK et expliquent actuellement 60% des cas SN, Le premier gène décrit était PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11). Notre travail rapporte trois observations du syndrome de Noonan colligés dans le service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat durant 4 ans (du Janvier 2014 au Décembre 2017). Il s'agit de deux garçons et une fille. L'âge moyen à l'apparition des symptômes et au diagnostic génétique ont été respectivement de 2,5 ans (2mois - 6 ans) et 10 ans (7,5 à 12 ans). Dans 33 % cas il y avait une consanguinité au premier degré. Les manifestations qui ont conduit au diagnostic étaient un faciès caractéristique dans 100% des cas, un ptérygium colli dans 67%, une cardiopathie type sténose pulmonaire dans 100 % des cas, une cryptorchidie chez les 2 garçons, un retard statural dans 100%, un retard mental dans 33% des cas. Le SN a été confirmé génétiquement chez nos patients en identifiant une mutation du gène PTPN11. A la lumière de ces observations, nous avons cité les différentes expressions phénotypiques du SN, ainsi que son approche clinique, paraclinique, et thérapeutique en attirant l'attention sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire afin d'assurer aux porteurs de ce syndrome une qualité de vie meilleure.

**Mots clés :** dysmorphie faciale, cardiopathie, petite taille.

### ABSTRACT

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant multisystemic genetic disorder which in most cases is sporadic. It affects 1/1000 - 1/2500 individuals with no sex predominance. It is characterized by facial dysmorphism, cardiac malformation, small size and mental retardation. The diagnosis is essentially clinical. The identified genetic mutations are involved in the RAS / MAPK signal transduction pathway and currently account for 60% of NS cases. The first gene described was PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11 ). Our report highlights three observations of the Noonan syndrome collected in the pediatric ward at the Mohamed V Rabat military training hospital during 4 years (from January 2014 to December 2017). It's about two boys and a girl. The mean age at onset of symptoms and genetic diagnosis were 2.5 years (2 months and 6 years) and 10 years (7.5 to 12 years), respectively.

In 33% of cases there was first degree consanguinity. The manifestations that led to the diagnosis were a characteristic facies in 100% of cases, a pterygium-coli in 67%, heart disease type pulmonary stenosis in 100% of cases, cryptorchidism in 2 boys, a stagnation delay in 100%, mental retardation in 33% of cases. NS was genetically confirmed in our patients by identifying a mutation in the PTPN11 gene. In the light of these three observations, we have cited the various phenotypic expressions of NS, as well as its clinical, paraclinical and therapeutic approach, drawing attention to the need for multidisciplinary collaboration to ensure the carriers of this syndrome, a better quality of life.

**Keywords :** facial dysmorphism, heart disease, small size

Auteur correspondant :

**Dr. KMARI mohamed**

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

**Tél :** 00 212 661 662 662

**E-mail :** kmariamohamed@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique autosomique dominante dont la plupart des cas sont sporadiques. Il se manifeste par une malformation cardiaque, des difficultés alimentaires, une petite taille, une dysmorphie faciale, un retard mental de degré variable et des anomalies de la coagulation. Le diagnostic est essentiellement basé sur la clinique, la recherche de la mutation n'est retrouvée que dans 50% des cas. Notre travail a pour objectif d'étudier les différents aspects cliniques et paracliniques de trois cas colligés au sein de notre service dont l'étude génétique a objectivé une mutation du gène PTPN11.

### Observation 1 :

Enfant de 6 ans de sexe féminin, 4ème d'une fratrie de quatre, hospitalisée pour suspicion de cardiopathie avec dysmorphie faciale. L'enfant est née par voie basse, sans notion de souffrance néonatale, elle a présenté une difficulté alimentaire au cours de la 1ère année. Elle n'a pas de retard des acquisitions psychomotrices, ni de retard mental. A l'examen, on note un retard staturo-pondéral -3 DS, une dysmorphie faciale faite d'un hypertélorisme, des fentes palpébrales antimongoloïdes et un ptosis. Par ailleurs l'enfant avait un cou court, une basse implantation des cheveux, et un écartement mamelonnaire exagéré (figure 1).



**Figure 1 :** dysmorphie caractéristique avec strabisme et écartement mamelonnaire.

L'échocardiographie a objectivé une sténose pulmonaire valvulaire, par ailleurs, le bilan de la crase (NFS, TP, TCA) est normal. Le diagnostic du syndrome de Noonan a été évoqué puis confirmé par la mise en évidence d'une transition A>G en position 188 (exon 3) du gène PTPN11 conduisant à une mutation faux-sens p.Tyr-63Cys. Cette mutation a déjà été décrite à plusieurs reprises en association avec un syndrome de Noonan.

### Observation 2 :

Il s'agit d'un garçon de 7 ans 7mois, 4ème d'une fratrie de 4, de parents non consanguins, admis dans notre formation pour prise en charge d'un syndrome dysmorphique. Il est issu d'une grossesse suivie menée à terme, accouchement par voie basse, eutrophe avec bonne adaptation à la vie extra-utérine, le réflexe de succion était faible avec une fatigabilité lors des tété

sans régurgitation ni vomissement chronique, il était sous allaitement artificiel avec des difficultés d'alimentation jusqu'à l'âge de 2 ans, il est suivi pour bêta thalassémie hétérozygote depuis l'âge de 3 ans.

A l'examen clinique, on note un retard staturo-pondéral à -3DS, un retard psychomoteur et mental, une dysmorphie faciale qui combine un hypertélorisme, front haut, un ptosis bilatéral, une obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales, une racine du nez saillante, un philtrum aux piliers écartés et très marqué, un nez à pointe épaisse, une micrognathie des oreilles bas implantées en rotation postérieure, avec un hélix épais, un cou court, un ptérygium coli, un thorax asymétrique et large, une saillie de manubrium sternal, un écart intermamillaire, une hernie de l'ombilic réductible, des anomalies cutanées sous forme de lentiginoses multiples avec hypertrichose du dos, une inégalité des membres inférieures, à l'examen cardio-vasculaire on note un souffle systolique au foyer pulmonaire.

Par ailleurs, l'examen ophtalmologique a objectivé une acuité visuelle diminuée aux deux yeux avec myopie et astigmatisme, mis sous correction, ainsi qu'un Kératocône des deux yeux, un segment antérieur normal, le fond d'œil a montré une choroïde myopique, en outre, l'examen ORL a mis en évidence une hypoacousie de perception. On a complété par un ECG qui a montré une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche droit incomplet, l'échocardiographie a mis en évidence une dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante et peu fuyante sans répercussion. Le bilan de crase revenu normal.

L'échographie abdominopelvienne a montré d'une discrète splénomégalie, la radiographie de la hanche et du bassin a montré une luxation postérieure de la hanche droite avec atrophie du trochanter, l'analyse génétique a confirmé le diagnostic de syndrome de Noonan on objectivant une mutation du gène PTPN11 (figure 2).



**Figure 2 :** Aspect frontal (a) et latéral (b) de notre patient montrant les caractéristiques faciales du SN.

### Observation 3 :

Il s'agit d'un garçon de 12 ans, 2ème d'une fratrie de 3, de parents non consanguins, admis pour prise en charge d'un retard staturo-pondéral, il est issu d'une grossesse suivie, menée à terme, accouchement par voie basse, le poids de naissance à 2000 g, cri immédiat, pas d'antécédents néonataux notables.

L'enfant est opéré pour une sténose de l'artère pulmonaire par angioplastie à l'âge de 3 ans, admis pour prise en charge d'un syndrome dysmorphique, à l'examen, on note un retard staturo-pondéral à -3DS, un bon développement psychomoteur, un souffle systolique au foyer pulmonaire et une dysmorphie faciale très caractéristique : un hypertélorisme, une racine du nez saillante, un philtrum aux piliers écartés et très marqué, un nez à pointe épaisse, une micrognathie des oreilles bas implantées en rotation postérieure, avec un hélix épais et un lobule saillant de face cou court avec un ptérygium coli. Par ailleurs, on note une déformation thoracique de type pectus carinatum supérieure et pectus excavatum inférieure avec un écart intermamillaire. L'échocardiographie a objectivé une sténose pulmonaire valvulaire modérée résiduelle avec composante supravulvaire. Le bilan de crase était sans particularités. L'étude génétique a objectivé une mutation du gène PTPN11 confirmant le diagnostic de syndrome de Noonan (figure 3).



**Figure 3 :** Aspect frontal et latéral de notre patient à l'âge de 12 ans montrant les caractéristiques faciales du SN.

## DISCUSSION

Décrit en 1963, le syndrome de Noonan est une affection dominante dont la pénétrance est quasi complète, mais dont l'expressivité est assez variable. Son incidence est proche de 1/2000 naissances. Caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques congénitales.

La prévalence à la naissance de 1/2 500 naissances vivantes [1]. La dysmorphie faciale comprend un hypertélorisme avec des fentes palpébrales antimongoloïdes, un ptosis, des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais, Les piliers du philtrum sont très marqués. On peut observer une micrognathie, un cou est court, avec un excès de peau. La dysmorphie évolue avec l'âge, le visage s'allonge et devient triangulaire, le cou s'allonge rendant le ptérygium plus évident ; les traits s'épaississent, avec une accentuation des plis nasogéniens, mais la dysmorphie elle-même devient moins caractéristique [1,2]. La croissance est souvent altérée mais une taille normale n'exclut pas ce diagnostic. Plus de la moitié des enfants présentent des difficultés alimentaires précoces, cela est décrit chez nos trois patients, conduisant à un décrochage staturo-pondéral dans la première année [2,3].

Un déficit en hormone de croissance est parfois retrouvé, mais en général le bilan hormonal est normal. Les patients ayant un syndrome de Noonan répondent de façon variable au traitement par l'hormone de croissance, mais montrent souvent une faible sensibilité à ses effets[1]. La puberté et la maturation osseuse, fréquemment retardées, permettent un certain degré de « rattrapage » statural en fin d'adolescence [1,2]. Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (60%), chez les filles, l'âge moyen des premières menstruations est de 14 ans et la fertilité est normale[2]. Les anomalies cardiaques sont très fréquentes (65-80 %). Les plus caractéristiques sont une dysplasie de la valve pulmonaire et/ou une sténose pulmonaire supra-valvulaire. Cette anomalie est présente chez tous nos patients. De très nombreuses autres malformations cardiaques peuvent être présentes, en particulier une communication inter ventriculaire ou inter-auriculaire [4].

L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur (25 %). Un retard d'acquisition du langage s'observe chez 20 % des enfants et la plupart d'entre eux conservent un déficit relatif des performances verbales et des troubles articulatoires [5]. L'audition est souvent altérée par des otites chroniques (surdité de transmission) ou par une surdité de perception, retrouvée chez un seul patient. un Strabisme, troubles de réfraction (myopie) et amblyopie touchent plus de 90% des patients [6]. Le syndrome de Noonan s'accompagne fréquemment d'une déformation thoracique par accentuation de l'angle de Louis, qui induit un pectus carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur, cela est décrit chez un seul patient, et parfois d'une scoliose (25%), survenant surtout à l'adolescence. A la naissance, on peut observer des pieds bots (5%) ou une contracture des doigts [1, 2,3]. Un tiers des sujets atteints de syndrome de Noonan présente une diathèse hémorragique d'intensité variable mais pouvant se révéler lors de chirurgies potentiellement hémorragiques caractérisée par un allongement du TCA. L'anomalie la plus commune est un déficit en facteur XI, mais des anomalies des facteurs VII, IX, XII, VIII et facteur Von Willebrand ont également été décrites. Des anomalies plaquettaires ont également été rapportées (thrombopénies et thrombopathies) [7]. Le bilan de crase chez nos patients était normal. Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples a longtemps été appelé syndrome LEOPARD (Acronyme signifiant Lentigines - ECG anomalies - Ocular hypertelorism - Pulmonar stenosis -Abnormal genitali - Retardation of growth et Deafness), une appellation dévalorisante, à bannir du discours médical. Il s'agit d'une variante du syndrome de Noonan. Il s'en distingue essentiellement par la présence d'une lentiginose profuse, d'apparition progressive, parfois associée à quelques taches café-au-lait et une fréquence plus élevée de surdité et de cardiomyopathie [8]. Ce qui concorde avec la deuxième observation. Des manifestations auto-immunes sont fréquentes (30% d'auto-anticorps antithyroïdiens), avec un risque d'hypothyroïdie tardive de 5%. Des maladies auto-immunes ont été rapportées, en particulier un lupus érythémateux disséminé, mais leur incidence

n'est pas connue [1, 2,3]. Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan sont prédisposés au développement de myélodysplasies et de leucémies, en particulier la leucémie myélomonocytaire juvénile, qui survient avant 2 ans, et la leucémie aiguë lymphoblastique [9]. Dans 50 % des cas, une mutation du gène PTPN11 est retrouvée [13]. Ce gène qui est situé sur le chromosome 12, code pour une tyrosine phosphatase SHP-2 (Src homology region 2-domain phosphatase-2). Une anomalie de ce gène est retrouvée dans environ 60 % des cas familiaux (transmission autosomique dominante avec une prédominance de transmission maternelle), et dans 30-40 % des cas sporadiques. Cette mutation est retrouvée chez nos 3 patients. La présence d'une mutation PTPN11 est plus fréquemment associée à une sténose de l'artère pulmonaire (en comparaison avec les cardiomyopathies hypertrophiques). D'autres mutations des gènes KRAS ou SOS1 [12] ont également été identifiées comme causes potentielles de syndrome de Noonan. Il existe de rares cas de syndrome de Noonan de transmission autosomique récessive [11]. Le diagnostic différentiel inclut le syndrome de Turner, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello et la neurofibromatose de type 1 [1]. Le diagnostic prénatal peut être réalisé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse [1,2]. Le traitement doit inclure la prise en charge des problèmes alimentaires rencontrés dans la petite enfance, l'évaluation de la fonction cardiaque et le suivi de la croissance et du développement moteur en bénéficiant de soins adaptés [1]. La majorité des enfants atteints de syndrome de Noonan mènent une vie normale à l'âge adulte. Les signes et les symptômes s'estompent avec l'âge et la plupart des adultes atteints du syndrome de Noonan ne nécessitent aucun traitement médical particulier [1,2].

## CONCLUSION

Le syndrome de Noonan est une pathologie génétique à symptomatologie clinique très riche dont le traitement nécessite une collaboration multidisciplinaire (pédiatre, ophtalmologiste, chirurgien pédiatre). Le pronostic est conditionné par l'atteinte des organes vitaux, essentiellement le cœur.

## Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflits d'intérêts.

## Contributions des auteurs :

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- [1] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) RASopathies Syndromes de Noonan, cardiofacio cutané et apparentés Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs Octobre 2016 P :8.
- [2] Kruszka P, Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep; 173(9): 2323-2334. doi: 10.1002/ajmg.a.38362. Epub 2017 Jul 27. PMID:28748642.
- [3] Allanson JE Noonan Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2001 Nov 15 [updated 2016 Feb 25]. PMID:20301303.
- [4] Oliveira PHA, Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes – Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jan; 110(1): 84-90. doi: 10.5935/abc.20180013. PMID 29538527.
- [5] Bizaoui V. RASopathies are associated with a distinct personality profile. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018 Apr 16. doi: 10.1002/ajmg.b.32632. PMID29659143.
- [6] Ziegler A, Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? *Otol Neurotol*. 2017 Sep; 38(8):1081-1084. doi: 10.1097/ PMID: 28742629.
- [7] Morice A, J Preoperative Detailed Coagulation Tests Are Required in Patients With Noonan Syndrome. *Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec 29. pii: S0278-2391(17)31535-5. doi: 10.1016/j. PMID:29362165.
- [8] de Santiago García-Caro E [LEOPARD syndrome: A variant of Noonan syndrome with lentigines. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Mar 20. pii: S1695-4033(18)30054-7. doi: 10.1016/j.P-MID:29571647.
- [9] Castagna J Multiple granular cell tumours in a patient with Noonan's syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia]. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Nov; 144(11):705-711. doi: 10.1016/j. annder.2017.06.008. Epub 2017 Jul 17. French. PMID: 28728859.
- [10] Pannone L Structural, Functional, and Clinical Characterization of a Novel PTPN11 Mutation Cluster Underlying Noonan Syndrome. *Hum Mutat*. 2017 Apr; 38(4):451-459. doi: 10.1002/humu.23175. Epub 2017 Feb 7. PMID:28074573.
- [11] Edouard T, Raynal P, Yart A, et al. [New molecular mechanisms of growth hormone insensitivity]. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 179-88.
- [12] Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al. Cardiac abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 : 1189-92.
- [13] 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.