

Protocol Clinic Național „Sindromul Noonan la copil”, 2016



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Sindromul Noonan la copil
protocol clinic național

PCN - 170

Chișinău, 2016

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din, proces verbal nr.3 din 29.09.2016
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.757 din 30.09.2016 cu privire la
actualizarea a unor Protocoale clinice naționale**

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihiu	IMSP Institutul Mamei și Copilului
Stanislav Groppa	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
Barbova Natalia	IMSP Institutul Mamei și Copilului

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări
Maria Cumpana	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului
Ghenadie Curocichin	Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului.....	5
A.8. Definiție	6
A.9. Epidemiologie	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ	9
C.1.1. Managementul de conduită	9
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	10
C.2.1. Etiologia	10
C.2.2. Profilaxia	10
C.2.3. Screening-ul.....	10
C.2.4. Conduita pacientului	10
C.2.4.1. Anamneza.....	10
C.2.4.2. Manifestările clinice.....	10
C.2.4.3. Diagnostic	12
C.2.4.3.1. Diagnosticul prenatal.....	12
C.2.4.3.2. Diagnosticul postnatal	13
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	15
C.2.5. Tratamentul.....	15
C.2.6. Supravegherea	16
C.2.7. Complicațiile	17
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA.....	17
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	19
BIBLIOGRAFIE	19
ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Noonan.....	20
ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național „Sindromul Noonan la copil”	22

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
AȘM	<i>Academia de Științe a Moldovei</i>
CIM 10	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
DS	<i>Deviație standard</i>
ECG	<i>Electrocardiografia</i>
ECO-CG	<i>Ecocardiografia</i>
FA	<i>Fosfataza alcalină</i>
FAI	<i>Fără alte informații</i>
FSH	<i>Hormonul foliculostimulant</i>
GGT	<i>γ-glutamyltranspeptidaza</i>
HAV	<i>Virusul hepatic A</i>
HBV	<i>Virusul hepatic B</i>
HCV	<i>Virusul hepatic C</i>
HDV	<i>Virusul hepatic D</i>
HTA	<i>Hipertensiune arterială</i>
Ig	<i>Imunoglobulină</i>
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
IQ	<i>Coeficient de inteligență</i>
LH	<i>Hormonul luteinizant</i>
MCC	<i>Malformație cardiacă congenitală</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
N	<i>Norma</i>
ORL	<i>Otorinolaringolog</i>
P	<i>Percentilă</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
STH	<i>Hormonul somatotrop</i>
T4	<i>Tiroxina</i>
TA	<i>Tensiune arterială</i>
TPO	<i>Tiroperoxidaza</i>
TSH	<i>Hormonul tireotrop</i>
tTG	<i>Transglutaminaza tisulară</i>
UI	<i>Unitate internațională</i>
VSH	<i>Viteza de sedimentare a hematiilor</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost fondat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Sindromul Noonan la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

- *Sindromul Noonan.*

A.2. Codul bolii (CIM 10): Q 87.1

Q 87	Alte sindroame de malformații congenitale specificate, afectând sisteme multiple FAI
Q 87.1	Asocierea cu statură mică

	–	Sindromul Noonan
--	---	------------------

A.3.Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistenta medicală);
- Centrele de sănătate (medic de familie și asistenta medicală);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie și asistenta medicală);
- Instituțiile/secțiile consultative (medic genetician, medic gastroenterolog, medic endocrinolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic genetician, medic gastroenterolog, medic cardiolog, medic neurolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic genetician, medic gastroenterolog, medic cardiolog, medic neurolog);
- Secția oftalmologie, otorinolaringologie a Spitalului Republican pentru copii “E.Coțașă” (medic oftalmolog, medic otorinolaringolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, cardiologie, hematologie, neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic gastroenterolog, medic genetician, medic cardiolog, medic hematolog, medic neurolog).







A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticului precoce.
- Monitorizarea continuă și corectarea deficiențelor instalate.

A.5. Data elaborării protocolului: 2016**A.6. Data reviziei următoare: 2018****A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția deținută
Dr. Mihu Ion , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae
Dr. Stanislav Groppa , academician AȘM, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef catedră Neurologie Nr.2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
Dr. Barbova Natalia , conferențiar universitar, doctor în științe medicale.	Șef Laborator genetic de profilaxie a patologiilor ereditare, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabila – semnatura
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definiție

Sindromul Noonan – anomalie genetică, autosomal-dominantă, cauzată de mutația genelor implicate în controlul creșterii, diferențierii, migrării și apoptozei celulare, manifestată prin dismorfism facial, cardiopatie, limfedem, hipostatură și afecțiuni osteoarticulare.

Sinonime

- Pseudo Turner
- Sindromul Ulrich Noonan
- Sindromul Ulrich
- Sindromul pterigium colli
- Sindromul fenotipului Turner cu cariotip normal
- Sindromul Turner masculin

A.9. Epidemiologie

- **Incidența:**
 - 1:1.000 –2.500 nou-născuți;
- **Frecvența:**
 - 0,1-0,25 % din populație.

B. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară se întreprind doar în cazul familiilor cu predispoziție genetică. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Planificarea familiei (caseta 2).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor de risc (caseta 2).
1.3. Screening-ul (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul primar la persoanele din grupul de risc: <ul style="list-style-type: none"> – gravidele cu predispoziție genetică; – vârsta gravidelor > 35 ani; – copiii fără criterii clinice la naștere, dar din familii cu predispoziție genetică; – copiii cu retard psihomotor. • Screening-ul secundar prevede depistarea precoce a complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul prenatal și identificarea precoce a complicațiilor (casele 3, 7-9).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Noonan (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza stabilește eventuale cauze implicate în debutul manifestărilor clinice. • Manifestările clinice sunt: față tipică, stenoza valvei pulmonare, miocardiopatie hipertrofică obstructivă și/sau alterații la ECG, talia <P3, pectum carinatum/excavatam, rudă de gradul I afectată, retard mental, criptorhidie, displazie limfatică. • Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza), sumarul urinei, coprograma. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea cauzelor (casele 1,4); • Manifestările clinice (caseta 5); • Diagnosticul diferențial (caseta 11); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 1).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Noonan vor fi îndreptați la consultația geneticului (caseta 10).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Regimul igienico-dietetic cotidian depinde de statutul cardiovascular, hematologic și endocrin. • Menținerea greutatei corporale în limitele normei (profilaxia hipertensiunii arteriale). 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienico-dietetic (caseta 12).

<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.5)</p>	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament de substituție hormonală în hipostatură, amenoree, hipotiroidie. • Tratament simptomatic: <ul style="list-style-type: none"> – limfedem; – antihipertensiv; – antiaritmice; – hematologic; – otorinolaringologic; – retard staturoponderal. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Dereglările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).
<p>4. Supravegherea (C.2.6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, pediatru, genetic, gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, endocrinolog, hematolog, nefrolog, neurolog, ortoped, psiholog. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații (tabelul 4).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

<p>Descriere (măsurile)</p>	<p>Motive (reper)</p>	<p>Pași (modalități și condiții de realizare)</p>
<p>I</p>	<p>II</p>	<p>III</p>
<p>1. Profilaxia</p>		
<p>1.1. Profilaxia primară (C.2.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară se întreprind doar în cazul familiilor cu predispoziție genetică. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planificarea familiei (caseta 2).
<p>1.2. Profilaxia secundară (C.2.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor de risc (caseta 2).
<p>1.3. Screening-ul (C.2.3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul primar la persoanele din grupul de risc: <ul style="list-style-type: none"> – gravidele cu predispoziție genetică; – vârsta gravidelor > 35 ani; – copiii fără criterii clinice la naștere, dar din familii cu predispoziție genetică; – copiii cu retard psihomotor. • Screening-ul secundar prevede depistarea precoce a complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul prenatal și identificarea precoce a complicațiilor (caseta 3, 7-9).
<p>2. Diagnosticul</p>		

<p>2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Noonan (C.2.4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza stabilește eventuale cauze implicate în debutul manifestărilor clinice. • Manifestările clinice sunt: față tipică, stenoza valvei pulmonare, miocardiopatie hipertrofică obstructivă și/sau alterații la ECG, talia <P3, pectum carinatum/excavatum, rudă de gradul I afectată, retard mental, criptorhidie, displazie limfatică. • Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice (proteina totală, albumina, AST, ALT, FA, GGT, bilirubina și fracțiile, colesterol total, ureea, creatinina, glucoza, Ca, P, Fe, Zn, Mg, ionograma), teste hormonale, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma. • Investigații instrumentale: ecografia abdominală, radiografia radiocarpiană. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea cauzelor (casetele 1,4); • Manifestările clinice (casete 5) • Diagnosticul diferențial (casete 11); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 1).
<p>2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Noonan vor fi îndreptați la consultația geneticului (casete 10).
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Regimul igieno-dietetic cotidian depinde de statutul cardiovascular, hematologic și endocrin. • Menținerea greutateii corporale în limitele normei (profilaxia hipertensiunii arteriale). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igieno-dietetic (casete 12).
<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.5)</p>	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament de substituție hormonală în hipostatură, amenoree, hipotiroidie. • Tratament simptomatic: <ul style="list-style-type: none"> – limfedem; – antihipertensiv; – antiaritmice; – hematologic; – otorinolaringologic; – retard staturoponderal. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Deregările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).

4. Supravegherea (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, pediatru, genetic, gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, endocrinolog, hematolog, nefrolog, neurolog, ortoped, psiholog. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații (tabelul 4).
---------------------------------	---	---

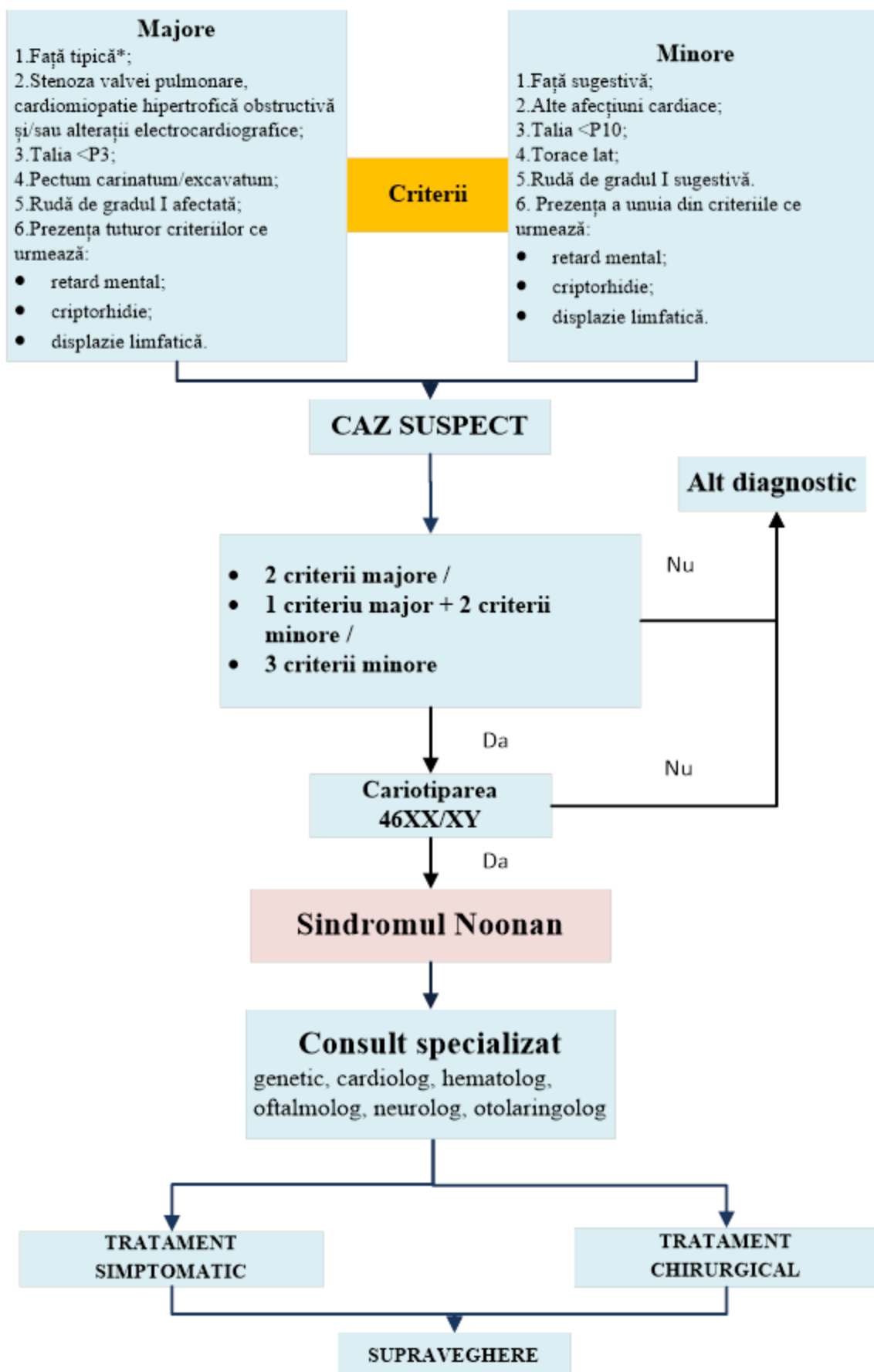
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsur)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Spitalizarea este necesară pentru confirmarea diagnosticului, efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de spitalizare (caseta 13).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Noonan (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul este confirmat prin examenul clinic (față tipică, stenoza valvei pulmonare, miocardiopatie hipertrofică obstructivă și/sau alterații la ECG, talia <P3, pectum carinatum/excavatum, rudă de gradul I afectată, retard mental, criptorhidie, displazie limfatică) și genetic (cariotipul 46,XX sau 46 XY). La necesitate, în funcție de patologii concomitente și deficiențele instalate copiii sunt supuși unui complex de investigații. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea cauzelor (casetele 1, 4); Manifestările clinice (caseta 5); Diagnosticul diferențial (caseta 11); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 1).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Regimul igieno-dietetic cotidian depinde de statutul cardiovascular, hematologic și endocrin. Menținerea greutateii corporale în limitele normei (profilaxia hipertensiunii arteriale). 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 12).

<p>3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.5)</p>	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratatament de substituție hormonală în hipostatură, amenoree, hipotiroidie. • Tratatament simptomatic: <ul style="list-style-type: none"> – limfedem; – antihipertensiv; – antiaritmice; – hematologic; – otorinolaringologic; – retard staturoponderal. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Deregările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).
<p>4. Externarea</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi pînă la 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și eficacitatea tratamentului. • Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, pediatru, genetic, gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, endocrinolog, hematolog, nefrolog, neurolog, ortoped, psiholog. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; ✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (caseta 13); • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii (tabelul 4); • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).

C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Managementul de conduită



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Etiologia

Caseta 1. Cauze genetice

- mutațiile genelor (implicate în controlul creșterii, diferențierii, migrării și apoptozei celulare):
 - PTPN11(50 %) are rol în dezvoltarea MCC;
 - SOS1 (10 %) asociate cu evoluție și prognostic mai favorabile;
 - RAF1 (3-17%);
 - KRAS (<5 %).
- transmitere autosomal dominantă;
- cromozomii afectați: 12q24.1/12p12.1/2p22-p21;
- cazuri familiale 30-75 %, cu predominarea transmiterii materne (3:1), iar în cazurile de novo alela mutantă de origine paternă;
- expresivitate variabilă intrafamilială.

C.2.2. Profilaxia

Caseta 2. Profilaxia

- **Profilaxia primară** se întreprinde în cazul familiilor cu predispoziție genetică.
- **Profilaxia secundară** prevede înlăturarea factorilor de risc pentru prevenirea complicațiilor.

C.2.3. Screening-ul

Caseta 3. Screening-ul

- **Screening-ul primar** al persoanelor din grupul de risc:
 - gravidele cu predispoziție genetică;
 - vârsta gravidelor > 35 ani;
 - copiii fără criterii clinice la naștere, dar din familii cu predispoziție genetică;
 - copiii cu retard psihomotor.
- **Screening-ul secundar** prevede depistarea precoce a complicațiilor.

C.2.4. Conduita pacientului

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Reper anamnestic

Anamneza vieții

- **prenatal:** vârsta mamei > 35 ani, avorturi spontane, nou-născuți morți.
- **intranatal:** polihidroamnios, edem fetal, transluciditate nucală crescută, higrom chistic, anomalii cardiace (displazia valvei pulmonare).
- **postnatal:** limfedem postnatal, datele antropometrice la naștere, prezența malformațiilor congenitale, dezvoltarea psihomotorie, istoric de diateză hemoragică 50%, istoric de incontinență urinară (36%)/fecală (27%), enureză nocturnă (11%) la 4-12 ani.

Anamneza bolii

- **acuze:** *sugari* - limfedem, linia piloasă jos înserată, *preșcolari* - retard statural, anomalii somatice, *școlari* - pubertate întârziată.

Anamneza patologică: maladii osteoarticulare, cardiovasculare, nefrologice, neurologice, digestive, oftalmologice, otorinolaringologice, endocrine, etc.

Anamneza eredocolaterală: prezența la părinți/rude a anomaliilor cardiace congenitale, retardului mental, hipostaturii, faciesului neobișnuit, anomaliilor genetice.

C.2.4.2. Manifestările clinice

Caseta 5. Manifestări clinice

Antropometrice

- **Nou-născut** - talie și greutate în normă.
- **Sugar** - retard ponderal, cauzat de dificultățile de alimentare.
- **Pubertate** - talie și greutate în normă/la limitele inferoare ale normei.

- Pentru aprecierea deficitului statură-ponderal vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”.

Cardiovasculare 50-80%

Frecvente	Ocazionale	Rare
<ul style="list-style-type: none"> • stenoza valvei pulmonare cu displazie valvulară 20-50% • defect septal interatrial • cardiomiopatia hipertrofică 20-30 % • defect parțial de canal atrioventricular 	<ul style="list-style-type: none"> • stenoza valvei aortice • stenoza supravalvulară pulmonară • valva aortică bicuspidă • duct arterial patent • stenoza ramurii a. pulmonare • anomalii a valvei mitrale • defect septal interventricular • coarctare de aortă • tetralogia Fallot 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertensiune pulmonară • dilatarea arcului aortei • disecția aortei • cardiomiopatie restrictivă • cardiomiopatie dilatativă • anomalia Ebstein a valvei tricuspide • atrezie pulmonară • anomalii ale arterelor coronariene

Faciale

trăsături unice, mai pronunțate în copilărie și pot să dispară la vârsta de adult

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • inițial: frunte înaltă, hipertelorism, ptoză palpebrală, urechi situate jos 62 %, gât scurt, cu exces de piele. | <ul style="list-style-type: none"> • ulterior: fața devine triunghiulară, deviație oculară antimongoloidă, cu trăsături ușor grosiere, micrognatie 69 %. |
|--|--|

Osteoarticulare

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • pectus carinatum superior/excavatum inferior • distanța intermamilară crescută 75-95% • scolioză 15% | <ul style="list-style-type: none"> • cubitus valgus, clinobrahidactilie • sinostoză radiocubitală • hiperextensibilitate articulară 50% |
|--|--|

Neuropsihice

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • convulsii 13 % • hipotonus • neuropatie periferică 3% | <ul style="list-style-type: none"> • IQ între 48-130 (media 86,1 - cu 1 DS mai jos decât populația generală) • retard mental 25 %, deficiență intelectuală severă rar • întârzierea achizițiilor (în special limbajul verbal 72%) ce împiedică integrarea socială • depresie 23% |
|---|--|

Hematologice 55%

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • hemoragii/echimoze la traumatisme minime • boala Willebrand • insuficiența parțială a factorilor VIII, XI, XII 33% | <ul style="list-style-type: none"> • trombocitopenie • leucemie mielomonocitară 1% |
|--|--|

Limfatice

displazie limfatică localizată/generalizată <20%

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • prenatal - polihidroamnios, higrom chistic/hidrops fetal. | <ul style="list-style-type: none"> • postnatal - edem dorsal al mâinilor și picioarelor, limfangiectazie intestinală/pulmonară/ testiculară, ascită/chilotorax. |
|--|---|

Oftalmologice 95%

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • hipertelorism 95 % • ochi mongoloidi 83 % • ptoză 66 % • erori de refracție 61 % | <ul style="list-style-type: none"> • epicantus 51 % • strabism 48 % • ambliopie 33 % • nistagmus 10% • keratoconus |
|---|---|

Otorinolaringologice

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • hipoacuzie 15-40% (în otite recurente) | <ul style="list-style-type: none"> • hipoacuzie neurosenzorială 3% |
|--|---|

Urogenitale	
<ul style="list-style-type: none"> • anomalii renale 11 % (stenoză pieloureterală și/sau hidronefroză) 	<ul style="list-style-type: none"> • criptorhidie bilaterală 77 % • pubertate întârziată
Cutanate	
<ul style="list-style-type: none"> • keratoza foliculară a brațelor • pete cafe-au-lait 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • nevi multipli 25%, hiperpigmentați • lentigo 3% • părul buclat, rar și fragil
Digestive	
<ul style="list-style-type: none"> • dificultăți de alimentare 75% • reflux gastroesofagian • vome recurente 38% • hepatomegalie 25 % • splenomegalie 52% 	<ul style="list-style-type: none"> • boala celiacă • edem • diaree • inapetență
Altele	
<ul style="list-style-type: none"> • anomalia Chiari tip I • hipotiroidie 5% • afecțiuni autoimune (uveită, lupus etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • leucemie mielomonocitară juvenilă • afecțiuni mieloproliferative • hipertermie malignă

Notă: variabilitate clinică atât intrafamilială, cât și interfamilială.

C.2.4.3. Diagnostic

Caseta 6. Principii de diagnostic

<i>Prenatal</i>	<i>Postnatal</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ecografia la 12-14 și 20 săpt. • triplu test: <ul style="list-style-type: none"> – gonadotropina corionică umană – estradiolul – α-fetoproteina • amniocenteza (trimestrul II de gestație) • biopsia vilozităților corionice (pînă la 15 săptămîni de gestație) 	<ul style="list-style-type: none"> • date antropometrice • examen clinic și neurologic complet • examen cardiologic • examen oftalmologic • examen hematologic • examen auditiv • ecografie renală și sumarul urinei • radiografia toracelui și coloanei vertebrale • cariotipare • teste moleculare: mutațiile genei PTPN11/SOS1

C.2.4.3.1. Diagnosticul prenatal

Caseta 7. Ecografia

<i>Avantaje</i>	<i>Dezavantaje</i>
<ul style="list-style-type: none"> • metodă neinvazivă și non-iradiantă • înalt informativă și simplă în aplicare 	<ul style="list-style-type: none"> • nu determină cu certitudine prezența anomaliilor.
<i>Indicații</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • afectarea unui dintre părinți (riscul transmiterii este 50%); • metodă de screening general prenatal la gravide, începînd cu primul trimestru al sarcinii; <ul style="list-style-type: none"> – 3 examene ecografice profilactice (3-17, 20-24, 32-34 săptămîni) și suplimentare la necesitate. – depistarea precoce a malformațiilor congenitale; – evaluarea vârstei gestației. 	
<i>Criterii sugestive</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • edem localizat sau generalizat • polihidramnios 	

- higroma chistică
- malformații congenitale de cord
- anomalii congenitale renale

Caseta 8. Metode invazive

Indicații

Directe	Indirecte
<ul style="list-style-type: none"> – părinți cu sindrom Noonan; – copil cu sindrom Noonan în familie. 	<ul style="list-style-type: none"> – prezența criteriilor ecografice; – triplu test pozitiv.
<ul style="list-style-type: none"> • aminocenteza, cu cariotip la 15-18 săptămâni de sarcină. • biopsii de trofoblast la 10-12 săptămâni de sarcină. 	

Notă: Singura condiție este să se cunoască deja mutația (anomalia genei) existentă în familie (prin teste făcute la alți membri afectați din familie).

Caseta 9. Cariotiparea

Indicații

Prenatale	Postnatale
<ul style="list-style-type: none"> • gravida cu vârsta >35 ani • anomalii cromozomiale în familie • copil cu anomalie cromozomială <i>de novo</i> (cariotipul părinților este normal) în familie • boli recesive legate de cromozomul sexual X, pentru stabirea sexului fătului, în cazul lipsei sau ineficienței altor metode • semne ecografice de alarmă/triplu test pozitiv 	<ul style="list-style-type: none"> • copii cu anomalii congenitale multiple, asociate cu tulburări de creștere pre- și postnatală, întârziere în dezvoltarea psihomotorie și anamneza familială cu cazuri de avorturi spontane/nou-născuți morți/ nou-născuți vii malformați • pacienți cu retard mental de cauze nedeterminate și/sau tulburări de comportament, asociate cu dismorfism facial sau anamneza familială pozitivă • diagnosticul diferențial cu alte sindroame genetice, în special sindromul Turner.

Rezultate

Cariotip normal

– 46 cromozomi, grupați în 22 de perechi autozomale și o pereche de cromozomi sexuali (XX/XY);
– dimensiunile, forma și structura sunt în limitele normei pentru fiecare cromozom.

C.2.4.3.2. Diagnosticul postnatal

Tabelul 1. Examinări de laborator și instrumentale

Hemoleucograma	<ul style="list-style-type: none"> - hemoglobina; - leucocite; - eritrocite; - trombocite – N, ↓; - VSH.
Teste biochimice	<ul style="list-style-type: none"> - proteina totală – N, ↓; - albumina – N, ↓; - ALT, AST, FA, GGT – N, ↑; - glucoza – N; - ureea, creatinina – N, ↑; - colesterol total – N, ↓; - Ca, P, Fe, Zn, Mg – N, ↓.
Ionograma	<ul style="list-style-type: none"> - K; - Na.

Coagulograma	<ul style="list-style-type: none"> - fibrinogenul; - protrombina; - timpul de coagulare; - factorul de coagulare XI.
Teste hormonale	<ul style="list-style-type: none"> - STH - N, ↓; - LH, FSH - ↑; - T4, TSH - ↓, N.
Teste imunologice	<ul style="list-style-type: none"> – anti-HAV, anti-HBV, anti-HDV, anti-HCV; – tTG IgA, tTG IgG; – anti-TPO.
Jejunoscopia cu biopsie intestinală	<ul style="list-style-type: none"> • Vizualizarea limfangiectaziei.
Ecografia abdominală	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențial cu alte patologii. • Anomalii congenitale renale și diagnosticul diferențial al edemelor. • Organe genitale feminine hipoplastice, gonade absente sau rudimentare.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea dereglărilor de ritm cardiac.
ECO-CG	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea malformațiilor congenitale de cord.
Oftalmoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea afecțiunilor oftalmologice.
Audiograma (fiecare 3-5 ani)	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea afecțiunilor auditive.
Radiografia radiocarpiană, coloanei vertebrale, cutiei toracice	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea vârstei osoase, în corelație cu cea biologică.
Osteodensitometria (de la 10 ani)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea gradului mineralizării osoase.
Angiografia în regim RMN	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul malformațiilor congenitale de cord și a anomaliilor vasculare.
Cariotiparea	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial cu sindromul Turner.
Examenul genetic	<ul style="list-style-type: none"> • Mutatiile genelor PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS.

Tabelul 2. Criteriile de diagnostic clinic al sindromului Noonan, după Van der Burgt, 2007.

Criterii	
<i>Majore</i>	<i>Minore</i>
1.Față tipică* 2.SVP, MHO și/sau alt ECG** 3.Talia <P3 4.Pectum carinatum/excavatum 5.Rudă de gradul I afectată 6.Prezența tuturor criteriilor ce urmează: – retard mental – criptorhidie – displazie limfatică	1.Față sugestivă 2.Alte afecțiuni cardiace 3.Talia <P10 4.Torace lat; 5.Rudă de gradul I sugestivă 7.Prezența a unuia din criteriile ce urmează: – retard mental – criptorhidie – displazie limfatică
Diagnostic definitiv: <ul style="list-style-type: none"> • 2 criterii majore / • 1 criteriu major + 2 criterii minore / • 3 criterii minore. 	

Notă:

* **față tipică:** hipertelorism, deviația antimongoloidă a fantelor palpebrale, epicantus, urechi situate jos și rotite.

****SVP:** stenoza valvei pulmonare; **MHO:** miocardiopatie hipertrofică obstructivă; **alt ECG:** alterații electrocardiografice sugestive (complexe QRS largi predominant negative în derivațiile precordiale stîngi).

Tabelul 3. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma cu trombocite	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Coprograma	O	R	O
Glucoza	R	O	O
Albumina		O	O
Proteina totală		O	O
ALT, AST		O	O
FA, GGT		O	O
Bilirubina și fracțiile		O	O
Colesterol total		O	O
Ureea, creatinina		O	O
Ca, P, Fe, Zn, Mg		O	O
Ionograma		O	O
Coagulograma		R	O
Teste hormonale		O	O
Teste imunologice		O	O
Ecografia abdominală		O	O
ECG		O	O
ECO-CG		O	O
Jejunoscopia cu biopsie			R
Radiografia radiocarpală, coloanei vertebrale, cutiei		R	O
Osteodensitometria			R
Audiograma		R	O
Oftalmoscopia		R	O
Angiografia în regim RMN			R
Cariotiparea		R	O
Examenul genetic		R	O

O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 10. Consult multidisciplinar

• genetic	• nefrolog/urolog	• cardiolog	• oftalmolog	• neurolog
• endocrinolog	• ortoped	• hematolog	• otorinolaringolog	• psiholog

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 11. Diagnostic diferențial

<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul Turner • Sindromul cardio-facio-cutanat • Sindromul Costello • Sindromul Leopard 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatoza tip 1 • Sindromul Watson • Sindromul Aaskorg
---	---

C.2.5. Tratamentul

Caseta 12. Tipuri de tratament

Tratament nemedicamentos

- activitatea cotidiană este dependentă de statutul cardiovascular și prezența anomaliilor hematologice.
- fizioterapie și terapie ocupațională în cazul hipotoniei;
- programe educaționale în retardul psihomotor;
- terapie logopedică.
- corecție cu lentile;
- proteza auditivă.

Tratament medicamentos

- **terapie de substituție hormonală**
 - în hipostatură și/sau amenoree (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”);
 - hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”).
- **terapia simptomatică**
 - limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”);
 - antihipertensiv (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”);
 - antiaritmie (vezi PCN „Dereglările de ritm la nou-născut”);
 - hematologic (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”);
 - ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”);
 - retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).

Tratament chirurgical – corecția malformațiilor cardiace.

Informarea și educarea copiilor și familiilor acestora.

Caseta 13. Criteriile de spitalizare și externare

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> • confirmarea sau infirmarea diagnosticului • prezența complicațiilor • efectuarea investigațiilor invazive 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorarea stării generale • excluderea complicațiilor • răspuns la tratamentul simptomatic

C.2.6. Supravegherea

Tabelul 4. Supravegherea copiilor cu sindrom Noonan

Perioada				
Neonatal	Sugari (1 lună-1 an)	Preșcolari (1-5 ani)	Școlari (5-13 ani)	Adolescenți (13-18 ani)
<ul style="list-style-type: none"> • Examen cardiologic (ECG, ECO-CG); • Antropometria; • Evaluarea coborârii testiculelor în scrot; • Ecografia renală; • Evaluarea pentru hipotonie, alimentație dificilă, retard în dezvoltare. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antropometria; • Evaluarea dezvoltării motorii; • Examinarea pentru otită medie seroasă; • Evaluare cardiologică repetată; • Examen oftalmologic și auditiv complet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antropometrie anuală; • Evaluarea vorbirii de la vârsta de 2 ani; • Evaluarea comportamentului în cazul în care există motive de îngrijorare; • Coagulograma (timpul protrombinei, timpul parțial al tromboplastinei, timpul de sîngerare, trombocite); • Examen oftalmologic. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring anual: antropometrie și adaptare socială; • Evaluarea gradului de pregătire pentru școală și testarea IQ; • Evaluare cardiologică anuală, dacă sunt prezente anomalii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea stadiilor pubertății după Tanner; • Evaluarea axului gonadohipofizar la băieți dacă întârzierea pubertății este evidentă; • Evaluare cardiologică continuă; • Coagulograma; • Evaluarea performanț

C.2.7. Complicațiile

Caseta 14. Complicații

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Limfedem pronunțat • Retard statural • Retard psihomotor | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă • Infertilitate • Dificultăți sociale |
|--|---|

Caseta 15. Prognosticul

- **Prognosticul general este favorabil** - durata vieții este similară populației generale, starea generală fiind agravată de MCC, ce vor fi corijate prin tratament chirurgical, la necesitate.
- **Prognosticul intelectual** este bun, doar 1/3 din cazuri asociază retard mintal, de obicei ușor, și care poate fi recuperat prin aplicarea terapiei educaționale adecvate.
- **Prognosticul reproductiv** este favorabil, în criptorhidism corecția chirurgicală se face pînă la vîrsta de 4 ani, evitînd astfel problemele de fertilitate.

D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală; • laborant.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop.
	Examinari paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza), sumarul urinei, coprograma
	Medicamentele vor fi indicate de specialistul de profil <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Deregările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).
	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru; • medic gastroenterolog; • medic de laborator; • medic imagist; • asistente medicale.

<p>D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • radiograf. <p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma cu trombocite, teste biochimice (proteina totală, albumina, AST, ALT, FA, GGT, bilirubina și fracțiile, colesterol total, ureea, creatinina, glucoza, Ca, P, Fe, Mg, Zn, ionograma), teste hormonale, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; • cabinet ecografic; • cabinet radiologic. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Deregările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).
<p>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru; • medic pediatru; • medic de laborator; • medic imagist; • medic morfopatolog; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: genetic, cardiolog, hematolog, oftalmolog, neurolog, ORL, endocrinolog. <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • oftalmoscop; • audiograf; • ultrasonograf; • radiograf; • electrocardiograf; • fibroscop; • rezonanță magnetică nucleară.

specializată	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma cu trombocite, teste biochimice (proteina totală, albumina, AST, ALT, FA, GGT, bilirubina și fracțiile, colesterol total, ureea, creatinina, glucoza, coagulograma, Ca, P, Fe, Mg, Zn, ionograma), teste hormonale, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; • cabinet ecografic; • cabinet de diagnostic funcțional; • cabinet endoscopic; • cabinet radiologic; • cabinet RMN; • cabinet oftalmologic; • cabinet audiologic; • laborator genetic; • serviciul morfologic cu citologie.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stimularea creșterii și/sau inducerea pubertății (vezi PCN „Sindromul Turner la copil”); • hipotiroidie (vezi PCN „Hipotiroidia”); • limfedem (vezi PCN „Enteropatia exudativă la copil”); • antihipertensive (vezi PCN „Hipertensiunea arterială esențială la copil”); • antiaritmice (vezi PCN „Deregările de ritm la nou-născut”); • hematologice (vezi PCN „Purpura trombocitopenică idiopatică la copil”); • ORL (vezi PCN „Otita medie acută la copil”); • retardul staturoponderal (vezi PCN „Malabsorbția intestinală la copil”).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Scopul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu sindrom Noonan	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Noonan în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Noonan în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Noonan, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului, pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu sindrom Noonan	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Noonan, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Noonan la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Noonan cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul la Noonan copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu sindrom Noonan care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Sporirea calității tratamentului pacienților cu sindrom Noonan	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Noonan, cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Noonan la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Noonan, cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Noonan la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu sindrom Noonan care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Noonan

Ce este sindromul Noonan?

Sindromul Noonan (SN) este o afecțiune genetică ce se caracterizează prin dismorfism facial, malformații congenitale de cord, statură mică și deformații osteoarticulare, ce afectează 1 caz din 1.000-2.500 de nou-născuți.

Care sunt cauzele?

Este o boală genetică apărută în urma mutației (defectului) mai multor gene: PTPN11, SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, etc. Aproape jumătate din persoane cu această boală moștenesc boala de la unul din părinți, iar a doua jumătate capătă boala în urma unei mutații genice noi (de novo). Se manifestă de la naștere și nu poate fi prevenită.

Cum se face diagnosticul?

În baza: 2 criterii majore sau 1 criteriu major +2 criterii minore sau 3 criterii minore.

Criterii majore:

- Fața tipică
- Stenoza pulmonară
- Talia mică
- Cutie toracică deformată (pectum carinatum/excavatum)
- Rudă de gr.I afectată

Toate din criteriile ulterioare:

- Retard mental
- Criptorhidie
- Displazie limfatică

Criterii minore:

- Față sugestivă
- Alte defecte cardiace
- Talia mică
- Torace lărgit
- Rudă de gr.I sugestivă

Unul din criteriile ulterioare:

- Retard mental
- Criptorhidie
- Displazie limfatică

Poate decurge și sub alte manifestări:

- Diateză limfatică sau hemoragică;
- Displazie limfatică;
- Afecțiuni oculare: strabism, dereglări de refracție și ambliopie;
- Dereglări auditive;
- Afecțiuni cutanate și de pigmentare.

Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

Terapie specifică nu există, individual în dependență de severitatea anomaliilor și deficiențele hormonale.

În patologia cardiacă (antihipertensive și antiaritmice), limfedem, hematologice, retard statural - substituție cu hormonul de creștere, amenoree - inducerea pubertății (terapia estrogen-progestagenică), hipotiroidie (hormoni tiroidieni), psihomotricitate, logopedia, fizioterapie, terapia ocupațională, etc.

Cum trebuie supravegheat copilul?

Copii trebuie să viziteze medicul de familie, pediatrul și la necesitate alți specialiști (cardiolog, neurolog, endocrinolog, oftalmolog, hematolog, ortoped, etc.)

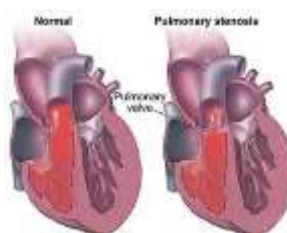
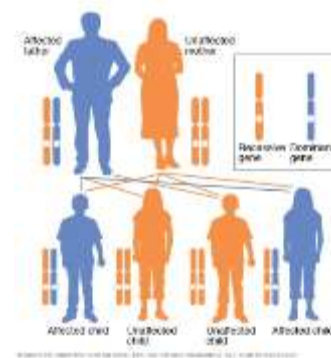


Figure 16. Noonan syndrome

Perspectivile pentru copiii cu sindrom Noonan s-au îmbunătățit semnificativ, datorită investigațiilor genetice și abordării complexe a copiilor din toate aspectele: fizic, social, psihoemoțional și intelectual, cea ce permite obținerea unor rezultate bune în creșterea și dezvoltarea copiilor și **sporirea calității vieții lor cu încadrarea speranței de viață în media populației generale.**
Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Sindromul Noonan la copil

**FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU
SINDROMUL NOONAN LA COPIL**

	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul FM a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	sindrom Noonan
INTERNAREA		
9	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
10	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
11	Secția de internare	DMU= 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de TI= 3
12	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9
13	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
14	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15	Tratament administrat în DMU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de TI în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
18	Teste hormonale	Efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Cariotiparea	Efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	- În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul	negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
21	Tratament conform protocolului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
24	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital/decesului.
25		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
26		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
27	Durata spitalizării	ZZ
28	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
29	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de sindrom Noonan = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Atilano Carcavilla et al. Síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 (Suppl).
2. Bertelloni S. et al. IGF-I generation test in prepubertal children with Noonan syndrome due to mutations in the PTPN11 gene. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan. 12(1):86-92. [Medline].
3. Cessans C. et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol*. 2016 May. 174 (5):641-50. [Medline].
4. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1, pag. 783.
5. Lepri F.R. et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC Med Genet*. 2014 Jan 23. 15:14. [Medline]. [Full Text].
6. Miyamoto J.J. et al. Cervical characteristics of Noonan syndrome. *Eur J Orthod*. 2013 May 9. [Medline].
7. National Institutes of Health. Noonan-like/Multiple Giant Cell Lesion Syndrome. *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*. <http://rarediseases.info.nih.gov/gard/4006/noonan-like-multiple-giant-cell-lesion-syndrome/resources/1>. Accessed: Dec 1 2014.
8. Niemczyk J. et al. Incontinence in persons with Noonan Syndrome. *J Pediatr Urol*. 2015 Jun 18. [Medline].
9. Roberts A.E. et al. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013 Jan 26. 381(9863):333-42. [Medline].
10. Roelofs R.L. et al. Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study. *Brain Behav*. 2016 May 3. e00479. [Medline]. [Full Text].
11. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jan 14;2:4.
12. van Trier D.C. et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Jun. 79 (6):874-8. [Medline].
13. Viviana Retana Gamboa et al. Síndrom de Noonan. Reporte de caso. *Medicina Legal de Costa Rica*, Vol. 31 (1), Marzo 2014.

