

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

Εμφάνιση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας σε νεαρή ασθενή με σύνδρομο Noonan και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο

Α. Αργυρού,¹ Θ. Μαρινάκης,¹ Ν. Καλοφωλιάς,²
Σ. Παπάζογλου,² Ν.Ι. Αναγνωστόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική,
²Ρευματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Thrombotic thrombocytopenic purpura in a
young patient with Noonan syndrome and
systemic lupus erythematosus

Abstract at the end of the article

Λέξεις κλειδιά: Αυτοάνοσα νοσήματα, ADAMTS 13,
Θρομβωτική θρομβοπενική προρφύρα,
Πλασμαφαίρεση, Σύνδρομο Noonan

Το σύνδρομο Noonan είναι μια συγγενής διαταραχή της διάπλασης, η οποία εκδηλώνεται με πολλαπλές δυσμορφίες και δυσλειτουργία σε πολλά όργανα και ιστούς του σώματος. Στα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του περιλαμβάνονται το χαμηλό ανάστημα, οι δυσμορφίες του σκελετού και οι συγγενείς καρδιοπάθειες, ενώ οι πάσχοντες δεν αποκλείεται να παρουσιάζουν και νοητική υστέρηση.¹⁻³

Το σύνδρομο εμφανίζεται σε 1/1.000–1/2.500 γεννήσεις στις ΗΠΑ. Κληρονομείται με χαρακτήρα αυτοσωματικό επικρατούντα, ωστόσο παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στην εμφάνισή του, αφού πολλές φορές ανευρίσκονται πάσχοντα άτομα με γονοτυπικά υγιείς γονείς. Σε ποσοστό 50% των ασθενών η εμφάνιση του συνδρόμου οφείλεται στην ύπαρξη μετάλλαξης στο γονίδιο *PTPN11* (χρωμόσωμα 12q24), η οποία οδηγεί σε συνεχή υπερδραστηριότητα της φωσφορικής τυροσίνης SHP2, με αποτέλεσμα την αδυναμία

συντονισμού των συστημάτων ελέγχου της κυτταρικής ανάπτυξης.⁴

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι δύσκολη λόγω της μη ειδικής συμπτωματολογίας του και τίθεται οριστικά με τη μοριακή ανίχνευση μιας από τις μεταλλάξεις που το χαρακτηρίζουν.

Η αντιμετώπισή του είναι συμπτωματική και μη ειδική. Σημαντική θέση έχει η παρακολούθηση της σωματικής ανάπτυξης του πάσχοντος και η χρήση αυξητικής ορμόνης.⁵

Ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο Noonan μπορεί να εμφανίζουν αιματολογικές διαταραχές, όπως χαμηλό αριθμό και παθολογική λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, αλλά και διαταραχές παραγόντων πήξης όπως η πρωτεΐνη C και οι παράγοντες FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII.⁶ Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές σύμφωνα με τις οποίες άτομα που πάσχουν από το παραπάνω σύνδρομο έχουν αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης αιματολογικών κακοηθειών σε σχέση με τους μη πάσχοντες.^{7,8}

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια βιβλιογραφική αναφορά για εμφάνιση συνδρόμου θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας σε πάσχοντες από σύνδρομο Noonan.

Το σύνδρομο θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (thrombotic thrombocytopenic purpura [TTP], σύνδρομο Moschowitz) είναι μια ασυνήθης πολυοργανική διαταραχή, η συχνότητα της οποίας ανέρχεται σε 4/1.000.000 ανά έτος στην Καυκάσια φυλή.⁹ Αποτελεί επείγουσα κατάσταση με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, εφόσον δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

Τα «κλασικά» κριτήρια που θέτουν τη διάγνωση του συνδρόμου είναι τα εξής πέντε: Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογικά σημεία και συμπτώματα, νεφρική δυσλειτουργία και πυρετός. Όμως, η ύπαρξη των τριών πρώτων αρκεί για να θέσει ισχυρή υποψία για την ύπαρξη του συνδρόμου και να δικαιολογήσει τη θεραπευτική παρέμβαση.^{10,11}

Στην παθογένεια της TTP εμπλέκεται η ανεπάρκεια –ποσοτική ή και λειτουργική– στο πλάσμα του πάσχοντος της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS 13, που σε φυσιολογικές συνθήκες αποδομεί τα ασυνήθιστα μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand (ULvWF). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαρτη εμφάνιση στη μικροκυκλοφορία των θρόμβων υαλίνης, οι οποίοι χαρακτηρίζουν το συγκεκριμένο σύνδρομο.¹²⁻¹⁴

Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου είναι η ανεύρεση σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος, η θρομβοπενία, τα στοιχεία αιμόλυσης και επιταχυνόμενης ερυθροποίησης [αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ), έμμεση χολερυθρίνη, LDH] με αρνητική δοκιμασία άμεσης Coombs.¹⁵

Στη διαφορική διάγνωση υπεισέρχονται καταστάσεις όπως η σήψη, η γενικευμένη καρκινωμάτωση, η εκλαμψία, το σύνδρομο Evans, η θρομβοπενία από ηπαρίνη, το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), το οποίο από πολλούς θεωρείται ως το «παιδιατρικό ισοδύναμο» της TTP.¹⁶

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου, που πρέπει να είναι άμεση, εξέχουσα θέση κατέχει η πλασμαφαίρεση με αντικατάσταση πλάσματος, με ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις. Ανάλογη είναι η αντιμετώπιση και στις υποτροπές της νόσου.^{17,18}

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Μαθήτρια 17 ετών προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» λόγω αναιμίας και θρομβοπενίας (Hct 24%, αιμοπετάλια 45.000/μL) σε έλεγχο σε ιδιωτικό εργαστήριο. Η ασθενής ανέφερε εμπύρετο <37,6 °C από εβδομάδος. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα παρατηρήθηκαν κεφαλαλγία, ναυτία, αίσθημα κόπωσης και επίταση του προϋπάρχοντος βραδυψυχισμού της.

Από το ατομικό της αναμνηστικό αναφερόταν η ύπαρξη συνδρόμου Noonan γνωστού από την παιδική ηλικία, σε αγωγή με αυξητική ορμόνη κατά το διάστημα από 11–16 ετών. Το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο.

Η κλινική εξέταση αποκάλυψε μικροπετεχειώδες εξάνθημα στα κάτω άκρα, μικρούς τραχηλικούς και βουβωνικούς λεμφαδένες, αυχενική δυσκαμψία και λεπτό τρόπο άκρων χειρών. Η ασθενής εμφάνιζε δεκαδική πυρετική κίνηση (37,4 °C) και ταχυσφυγμία (100 σφυγμοί/μν). Άλλα ευρήματα από την κλινική εξέταση σχετικά με το αναφερόμενο ιστορικό της και τη γενικότερη κλινική εικόνα του συνδρόμου Noonan ήταν η μικρή σωματική διάπλαση (ύψος 150 cm, βάρος 46 kg), η πλατιά ρίζα ρινός, η χαμηλή έκφυση ώτων, ο υπερτελορισμός και η ύπαρξη πρόπτωσης μιτροειδούς βαλβίδας, μυωπίας και βαρηκοΐας.

Από τη γενική αίματος ανευρέθηκαν τα εξής: Hct 19,9%, Hb 6,9 g/dL, λευκά $10,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, αιμοπετάλια 6.000/μL, ΔΕΚ 10%. Από τη μελέτη του επίχρισματος του περιφερικού αίματος διαπιστώθηκαν πολυχρωματοφιλία, πυκνωτικά ερυθρά και εκσεσημασμένη σχιστοκυττάρωση (σχιστοκύτταρα 20 κ.ο.π.). Ο αιμορραγικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός και η ΤΚΕ 57 mm/1η ώρα. Από το βιοχημικό έλεγχο σημειώνονταν: υπερχολερυθριναιμία καθ' υπερροχή έμμεση (χολερυθρίνη ολική/άμεση 1,7/0,6 mg/dL) και αυξημένη LDH (638 IU/L). Η δοκιμασία άμεσης Coombs ήταν θετική (+++), IgG (+++), C3d (±).

Λόγω της νευρολογικής συμπτωματολογίας η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, στην οποία αναδείχθηκε μικρή διεύρυνση του υπαραχνοειδούς χώρου στη μεσοημισφαιρική σχισμή με ταυτόχρονη διάταση του κοιλιακού συστήματος. Περαιτέρω έλεγχος με μαγνητική τομογραφία έδειξε υποσκληρίδιο αιμάτωμα, ενώ αποκάλυψε και άλλες μικροπετεχειώδεις εστίες στο φλοιό και στους πυρήνες του εγκεφάλου.

Τα παραπάνω ευρήματα (μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογική συνδρομή και πυρετός) μας οδήγησαν στη διάγνωση του συνδρόμου της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, παρά την ύπαρξη θετικής άμεσης αντίδρασης Coombs.

Στην ασθενή χορηγήθηκαν άμεσα υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης, ενώ αποφασίστηκε να μην υποβληθεί σε πλασμαφαίρεσεις, λόγω του εξαιρετικά μικρού σωματότυπου της αλλά και λόγω της ύπαρξης αιμορραγικών εστιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), παραμέτρων οι οποίες θα καθιστούσαν –αρχικά τουλάχιστον– τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης περισσότερο επικίνδυνη παρά επωφέλη για την ασθενή. Έτσι, η ασθενής υποβλήθηκε άμεσα σε θεραπεία με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης και σε απλές μεταγγίσεις πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) (συνολικά, 111 μονάδες FFP καθόλη τη διάρκεια νοσηλείας) και πλυμένων ερυθρών (συνολικά, 4 μονάδες).

Με την παραπάνω αγωγή παρατηρήθηκε σταδιακή βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθενούς αλλά και των εργαστηριακών παραμέτρων της αιμόλυσης. Η αιμοσφαιρίνη της σταθεροποιήθηκε, ενώ οι τιμές αιμοπεταλίων, LDH και χολερυθρίνης αποκαταστάθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη 16η ημέρα από την έναρξη της θεραπείας. Νέα μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε βελτίωση των βλαβών του ΚΝΣ. Σταδιακά ελαττώθηκαν τα χορηγούμενα κορτικοειδή και τα μεταγγιζόμενα FFP.

Η ασθενής έλαβε εξιτήριο μετά από 27 ημέρες νοσηλείας, έχοντας Hct 32,3%, Hb 11,3 g/dL, αιμοπετάλια 315.000/μL, ΔΕΚ 2,9%, LDH 132 IU/L, χολερυθρίνη ολική/άμεση 0,5/0,2 mg/dL, άμεση Coombs θετική (++) , IgG (++) .

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της εστάλη δείγμα αίματος στο Εργαστήριο του Τμήματος Αιμορροφιλίας και Θρόμβωσης του Πανεπιστημίου του Μιλάνου για να μελετηθούν η λειτουργικότητα της ADAMTS 13, αλλά και η ενδεχόμενη παρουσία αντισωμάτων κατά της μεταλλοπρωτεάσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ανεπαρκή λειτουργικότητα της ADAMTS 13: ποσοστό 26% (φυσιολογικό εύρος 46–160%), με ταυτόχρονη ύπαρξη αντισωμάτων, ενώ δεν ανιχνεύτηκαν αναστολείς των αντισωμάτων αυτών.

Εξάλλου, ανοσολογικός έλεγχος στο εργαστήριο του Νοσοκομείου μας αποκάλυψε αξιολογίσιμο τίτλο αντιπυρηνικών αντισωμάτων, θετικά αντισώματα κατά της διπλής έλικας DNA και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Η ρευματολογική εκτίμηση, που ακολούθησε, οδήγησε στη διάγνωση του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, νόσο την οποία τόσο η ασθενής όσο και το περιβάλλον της αγνοούσαν. Με τον τρόπο αυτόν ερμηνεύτηκε και η θετικότητα της άμεσης αντίδρασης Coombs, η οποία εξαρχής δεν συμφωνούσε με τα εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου TTP.

ΣΧΟΛΙΟ

Το παραπάνω περιστατικό μπορεί να χαρακτηριστεί ως ενδιαφέρον λόγω της συνύπαρξης, στην ίδια ασθενή, δύο σπάνιων συνδρόμων όπως το σύνδρομο Noonan και το σύνδρομο θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, καθώς και λόγω της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ασθενούς με τρόπο διαφορετικό από τον κατεξοχήν ενδεδειγμένο για την TTP, ο οποίος κλασικά περιλαμβάνει την πλασμαφαίρεση με αντικατάσταση πλάσματος.

Από τη μέχρι τώρα γνωστή διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αναφορές για συνύπαρξη των συνδρόμων Noonan και TTP, αν και σε πάσχοντες από σύνδρομο Noonan μπορεί να εμφανίζονται αιματολογικές διαταραχές, όπως παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), παράταση του χρόνου ροής, ελάττωση του αριθμού και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, διαταραχές παραγόντων της πήξης (FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, πρωτεΐνη C), καθώς και εκδήλωση αιματολογικών κακοηθειών.

Στην παρούσα περίπτωση, η διαφορική διάγνωση αρχικά περιελάμβανε την TTP και το σύνδρομο Evans, ωστόσο, τελικά, η διάγνωση της TTP τέθηκε παρά το γεγονός ότι η ασθενής εμφάνιζε θετική άμεση Coombs, λόγω της τυπικότητας των κλινικών και των εργαστηριακών ευρημάτων και κάτω από συνθήκες επείγουσες και απειλητικές για τη ζωή της ασθενούς (αιμορραγικές εκδηλώσεις από το ΚΝΣ). Η ύπαρξη του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, η οποία μέχρι τότε δεν ήταν γνωστή στην ασθενή και το περιβάλλον της, θεωρήθηκε άμεσα συνδεόμενη και όχι απλά συνυπάρχουσα τόσο με την εκδήλωση της TTP όσο και με το σύνδρομο Noonan.¹⁹⁻²¹

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση της ασθενούς, το γεγονός ότι επιτεύχθηκε ύφεση της νόσου χωρίς να γίνουν πλασμαφαιρέσεις, παρά μόνο με απλές μεταγγίσεις FFP, μας οδήγησε αρχικά στην υπόθεση ότι η ασθενής μάλλον εμφάνιζε ποσοτική, παρά λειτουργική ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS 13. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή, τελικά, δεν επικυρώθηκε από τα αποτελέσματα του εργαστηρίου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες προς τον Καθηγητή κ. P.M. Manucci και την Dr Flora Peyvandi από το Hemophilia and Thrombosis Center Angelo Bianchi Bonomi, Ospedale Maggiore di Milano, IRCCS.

Η βοήθειά τους ήταν πολύτιμη για την επιστημονική τεκμηρίωση του περιστατικού μας.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura in a young patient with Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus

A. ARGYROU,¹ T. MARINAKIS,¹ N. KALOFOLIAS,² S. PAPAZOGLU,² N.I. ANAGNOSTOPOULOS¹

¹Department of Clinical Hematology, ²Department of Rheumatology, "G. Gennimatas" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(3):545-548

A 17 year-old girl was admitted via the emergency department with severe anemia and thrombocytopenia. She was complaining of headache, nausea and fatigue, and had a fever of <37.6 °C. Her medical history revealed Noonan syndrome, and during hospitalization systemic lupus erythematosus (SLE) was also diagnosed. Physical examination and laboratory tests led to the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The patient was immediately treated with high dose prednisone and red blood cell (RBC) and fresh frozen plasma (FFP) infusions, and remission was achieved 16 days later. Total plasma exchange was not performed because of the extremely small somatotype of the patient and the intracranial bleeding that was detected on the brain MRI. No other cases with concurrence of Noonan and TTP syndromes have been reported in the bibliography worldwide. In this case, the recently-diagnosed SLE was considered to be directly connected and not just coexistent with both TTP and Noonan syndromes. Noonan syndrome is a congenital disorder with multiorgan malformation and dysfunction. Half of the patients present mutations of the PTPN11 gene. The syndrome of TTP is also a multiple disorder, the pathogenesis of which is based on the quantitative and/or qualitative deficiency of ADAMTS 13. The diagnostic criteria of TTP are: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurological symptoms, renal involvement and fever. Basic laboratory findings are the presence of schistocytes in the peripheral blood smear, low platelet count and signs of hemolysis. Plasma exchange and immunological treatment (e.g. high doses of prednisone) are recommended for managing both the acute phase of the syndrome and its relapses.

Key words: ADAMTS 13, Autoimmune diseases, Noonan syndrome, Plasma exchange, Thrombotic thrombocytopenic purpura

Βιβλιογραφία

1. FERRERO GB, BALDASSARRE G, DELMONACO AG, BIAMINO E, BA-

- NAUDI E, CARTA C ET AL. Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome. *Eur J Med Genet* 2008, 51:566–572
2. CESUR AYDIN K, OZCAN I. Noonan syndrome. A review. *Minerva Pediatr* 2008, 60:343–346
 3. VERHOEVEN W, WINGBERMUHLE E, EGGER J, VAN DER BURGT I, TUNIER S. Noonan syndrome: Psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet* 2008, 146A:191–196
 4. KO JM, KIM JM, KIM GH, YOO HW. PTPN11, SOS1, KRAS and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet* 2008, 53:999–1006
 5. RAAIJMAKERS R, NOORDAM C, KARAGIANNIS G, GREGORY JW, HERTEL NT, SIPIIÄ I ET AL. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008, 21:267–273
 6. MASSARANO AA, WOOD A, TAIT RC, STEVENS R, SUPER M. Noonan syndrome: Coagulation and clinical aspects. *Acta Paediatr* 1996, 85:1181–1185
 7. La STARZA R, ROSATI R, ROTI G, GORELLO P, BARDI A, CRESCENZI B ET AL. A new NDE1/PDGFRB fusion transcript underlying chronic myelomonocytic leukemia in Noonan syndrome. *Leukemia* 2007, 21:830–833
 8. KRATZ CP, NIEMEYER CM, CASTLEBERRY RP, CETIN M, BERGSTRÄSSER E, EMANUEL PD ET AL. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 2005, 106:2183–2185
 9. TOROK TJ, HOLMAN RC, CHORBA TI. Increasing mortality from TTP in the USA, analysis of mortality data 1968–1991. *Am J Haematol* 1995, 50:84–90
 10. FRANCHINI M, ZAFFANELLO M, VENERI D. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Thromb Res* 2006, 118:177–784
 11. GEORGE JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006, 35:1927–1935
 12. KOKAME K, MIYATA T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004, 41:34–40
 13. LEVY GG, NICHOLS WC, LIAN EC, FOROUD T, McCLINTOCK JN, MCGEE BM ET AL. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001, 413:488–494
 14. VESELY SK, GEORGE JN, LAMMLE B, SUDT JD, ALBERIO L, EI HARAKE MA ET AL. ADAMTS 13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003, 102:60–68
 15. ROCK G, KELTON RC, SHUMAC KH. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998, 103:1031–1136
 16. SADLER JE. Von Willebrand factor, ADAMTS 13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008, 112:11–18
 17. ROCK GA, SHUMAC KH, BUSKARD NA, BLANCHETTE VS, KELTON RC, NAIR RC ET AL. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991, 325:393–397
 18. SADLER JE, MOAKE JL, MIYATA T, GEORGE JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004, 407–423
 19. LOPEZ-RANGEL E, MALLESON PN, LIRENMAN DS, ROA B, WISZNIEWSKA J, LEWIS ME. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2005, 139:239–342
 20. SVENSSON J, CARLSSON A, ERICSSON UB, WESTPHAL O, IVARSSON SA. Noonan syndrome and autoimmune diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16:217–218
 21. ALANAYY, BALCI S, OZEN S. Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: Presentation in childhood. *Clin Dysmorphol* 2004, 13:161–163

Corresponding author:

A. Argyrou, 22 Ithakis street, GR-153 51 Pallini, Greece
e-mail: aargziak@hotmail.com