

# Noonan Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. lunchreferaat  
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

## Introductie

Het Noonan syndroom wordt (meestal) gekenmerkt door typische gelaatskenmerken (met name op jonge leeftijd), een congenitale hartafwijking en kleine lichaamslengte. Een milde ontwikkelingsachterstand kan aanwezig zijn.

In 1963 beschreef de kindercardioloog Jacqueline Noonan voor het eerst 9 kinderen met bovenstaande combinatie van afwijkingen (Noonan et al. 1963). In 1968 volgde een publicatie over 19 kinderen met "hypertelorism with Turner phenotype", dit werd daarna Noonan syndroom genoemd (Noonan 1968).

## Prevalentie

Het Noonan syndroom is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen. Ongeveer 1 op de 1000 tot 2500 kinderen wordt geboren met Noonan syndroom, dat zijn jaarlijks in Nederland 75 tot 175 kinderen. Het komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor. (Romano et al. 2010). Prenataal is het Noonan een belangrijke oorzaak voor hydrops en intra-uterien overlijden.

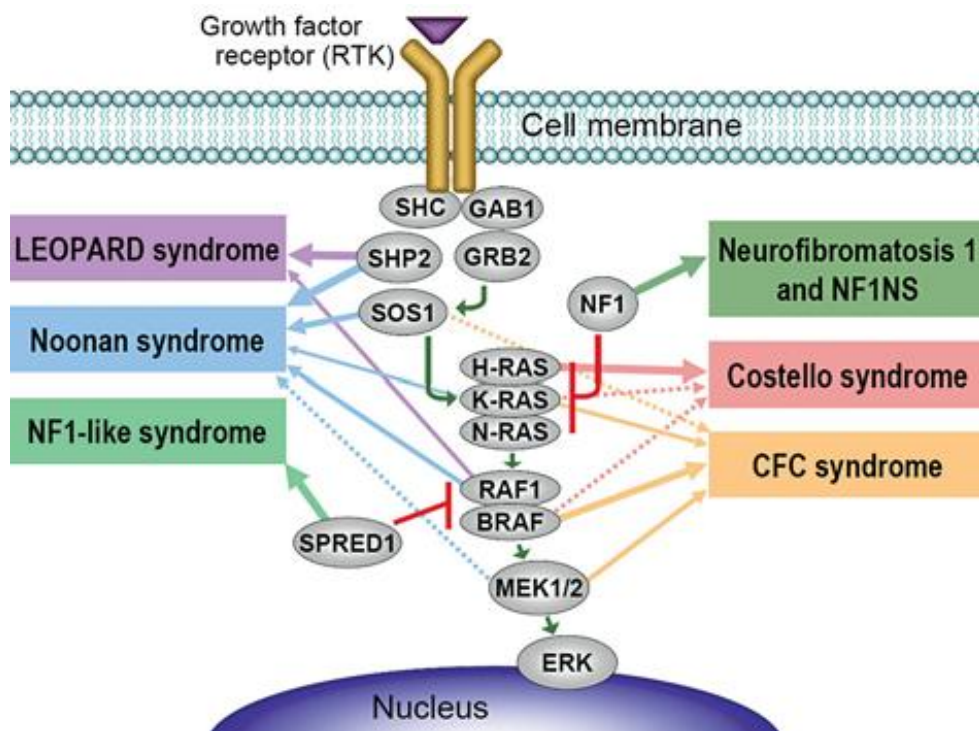
## Genetische aspecten

Bij 75% van de patiënten met een klinische verdenking op Noonan syndroom, kan de diagnose worden bevestigd in het erfelijk materiaal. Er worden steeds meer genen ontdekt die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van Noonan syndroom. De belangrijkste genen waarin mutaties worden gevonden, zijn op dit moment (Allanson et al. 2011):

- PTPN11 (in  $\pm 50\%$ ), SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, MEK1, SHOC2, CBL

Deze genen maken onderdeel uit van de Ras-mitogen activated proteïn kinase (Ras- MAPK) pathway. Deze pathway zorgt voor transductie van extracellulaire signalen naar de celkern. In de celkern worden verschillende genen geactiveerd die betrokken zijn bij de celgroei, differentie en migratie. Noonan syndroom wordt veroorzaakt door mutaties die de Ras-MAPK pathway ontregelen (zie figuur 1). (Zenker et al. 2009)

Noonan syndroom erft autosomaal dominant over. In 25-70% van de patiënten is de mutatie bij de patiënt nieuw ontstaan (*de novo* mutatie). In <1% is er sprake van kiemcelmozaïcisme (Allanson et al. 2011).



Figuur 1 Ras-MAPK pathway (Zenker et al.2009)

## Diagnostiek

Ondanks de toenemende moleculaire diagnostische mogelijkheden blijft het Noonan syndroom een klinische diagnose (zie tabel 1). De diagnose wordt meestal in de kindertijd gesteld. Prenataal kunnen een verdikte nekplooi, oedeem en hartafwijkingen aanleiding geven tot DNA-diagnostiek naar Noonan syndroom. DNA-diagnostiek wordt momenteel in Nijmegen verricht. Een nieuwe test is in ontwikkeling, waarbij alle Noonan/CFC (cardio-facio-cutaan) / CS (Costello syndroom)-genen tegelijk kunnen worden geanalyseerd.

Kenmerk	A = Major	B = Minor
1. Gelaat	Typisch gelaat (Faciële kenmerken van NS variëren met de tijd en kunnen slechts subtiele veranderingen tonen. Beoordeling door een expert is dan ook noodzakelijk).	Suggestief gelaat
2. Hart	Pulmonalisklepstenose en/of hypertrofische cardiomyopathie (HCM)	Andere hartafwijking
3. Lengte	< 3 <sup>e</sup> centiel	< 10 <sup>e</sup> centiel
4. Borstwand	Pectus carinatum/excavatum	Brede thorax
5. Familieleiden	Eerstegraads familielid waarbij diagnose NS is gesteld	Eerstegraads familielid waarbij NS wordt vermoed
6. Overig	Milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchidisme EN lymfatische dysplasie	Milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchidisme OF lymfatische dysplasie

Om de diagnose Noonan Syndroom te stellen moet er sprake zijn van:

-Criterium 1A en ofwel één ander major criterium, ofwel twee minor criteria.

-Criterium 1B en ofwel twee major criteria, ofwel drie andere minor criteria.

Tabel 1 (van der Burgt, I. 2007)

Noonansyndroom, 7 januari 2013

Presentatie: M. Coenen, R. Huls, L. Berger

Samenvatting: M. Coenen, R. Huls

## Genotype-fenotype correlatie

Het klinisch beeld bij Noonan syndroom is heel variabel en kan ook binnen families sterk verschillen. Enkele kenmerken zijn frequenter beschreven bij mutaties in specifieke genen:

- PTPN11:
  - Pulmonalisklepstenose (PVS), kleine lengte, pectusafwijkingen, factor VII deficiëntie (Tartaglia et al 2002; Zenker et al/Jongmans et al/Yoshida et al 2004);
  - Minder hypertrofische cardiomyopathie (HCM) en factor XI deficiëntie (Tartaglia et al 2002)
  - Bepaalde mutaties zijn geassocieerd met een predispositie voor myeloproliferatieve afwijkingen (Niihori et al 2005)
- SOS1: ectodermale afwijkingen (Tartaglia et al 2007)
- RAF1: HCM (in 95%) (Pandit et al; Razzaque et al 2007)
- SHOC2: loose anagen hair (Tartaglia et al 2011)
- KRAS: weinig huidverschijnselen, ernstigere mentale retardatie, CS/CFC-achtig (Zenker et al 2007)

## Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch kunnen de volgende syndromen overwogen worden:

- LEOPARD
- CFC syndroom
- Costello
- NF1 (neurofibromatose type 1)
- Turner syndroom
- Aarskog syndroom
- Williams syndroom

## Klinische kenmerken (inclusief gedrag)

De belangrijkste kenmerken van het Noonansyndroom zijn:

- Karakteristiek gezicht (zie figuur 2):  
Neonataal: hoog breed voorhoofd, laag ingeplante naar achter gedraaide oren met dikke oorranden, ver uiteenstaande ogen (hypertelorisme) met een downslant en epicanthusplooitjes, een opvallend gegroefd philtrum, brede of gewebde nek en een lage haargrens in de nek. Typisch op de kinderleeftijd zijn prominente ogen, ptosis, een lage neusbrug met een wijde neusbasis en volle neuspunt. Het gezicht oogt soms myopathisch. Bij het ouder worden ontstaan diepere huidplooien in het gelaat (mn nasolabiaal) en een driehoekig gelaat. De gelaatskenmerken kunnen op volwassen leeftijd heel subtiel zijn.
- Congenitale hartafwijking (bij 70 tot 80%): bijvoorbeeld pulmonalisklepstenose of hypertrofische cardiomyopathie of atrium septum defect (ASD)
- Kleine lengte: volwassen lengte man gemiddeld 1.62 m., volwassen lengte vrouw gemiddeld 1.52 m.



**Figuur 2. Faciale kenmerken van Noonansyndroom (gebaseerd op Allanson et al. 2010)**

De overige klinische kenmerken kunnen zijn (Romano et al. 2010):

- Tijdelijk verhoogd geboorte gewicht (door het aanwezige oedeem)
- Cryptorchidisme
- Pectus excavatum (trechterborst) / pectus carinatum (kippenborst)
- Lage, ver uiteenstaande tepels
- Hypotonie, motorische problemen
- Verhoogde bloedingsneiging
- Gehoorafwijkingen (verhoogd risico op geleidingsdoofheid)
- Tandafwijkingen > hoog palatum, malocclusie
- Oogafwijkingen (strabismus, myopie en hypermetropie)
- Lymfatische afwijkingen
- Pigmentafwijkingen (café-au-lait vlekken)
- Hematologische maligniteiten (oa JMML, AML, ALL)

De klinische gedragskenmerken (Wingbermhule et al. 2012):

- Het merendeel heeft een (laag-) normaal IQ > tussen 85 en 90
- 15 – 35 % heeft een lichte verstandelijke beperking
- Er is vaak sprake van emotionele onrijpheid
- Er is vaker angst en depressie > meer moeite met verwoorden van gevoelens (alexithymie) en meer sociale stress
- Er zijn lichte aandachts- en planningsproblemen

### **Health Watch programma (Romano et al. 2010, Noonan Syndroom Richtlijn OntwikkelingsWerkgroep)**

<b>Aandachtsgebied</b>	<b>Aanbevelingen</b>
<b>Genetica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DNA onderzoek voor diagnose</li> <li>- Counseling op volwassen leeftijd i.v.m. eventuele zwangerschap</li> </ul>
<b>Cardiovasculair</b> <i>bij 80% sprake van PVS, HCM of ASD</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG + echo cor bij diagnose</li> <li>- Echo cor op leeftijd 1,3 en 5 jaar, daarna 5 jaarlijks</li> <li>- Bij afwijkingen individueel traject volgens geldende standaarden voor desbetreffende afwijking</li> </ul>

Noonansyndroom, 7 januari 2013

Presentatie: M. Coenen, R. Huls, L. Berger

Samenvatting: M. Coenen, R. Huls

<b>Groei en endocrien</b>  <i>Botleeftijd en puberteit gem. 2 jr vertraagd</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schedelomvang, lengte en gewicht 1x per 3 maand tot lft 3 jaar, daarna jaarlijks. Vastleggen op Noonan groeicurve</li> <li>- Volgen puberteit. Vertraagde puberteit verwijzen naar endocrinoloog</li> <li>- Schildklierfunctietesten vanaf lft 18 jaar: 1x per 3-5 jaar</li> <li>- Alert zijn op verhoogd risico onvruchtbaarheid Noonan mannen, niet alleen bij cryptorchidisme</li> </ul>
<b>Nieren en tr. urogenitalis</b>  <i>77% cryptorchidisme 10% nierafwijking, mn. pyelumstenose</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echo nieren bij diagnose</li> <li>- Opsporen cryptorchidisme in 1e levensjaar</li> </ul>
<b>Gastrointestinaal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verwijs zonodig naar kindergastroenteroloog of logopedist/dietist bij voedingsproblemen</li> </ul>
<b>Tandheelkunde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jaarlijks controle van lft 1 jaar</li> </ul>
<b>Hematologie</b>  <i>55% verhoogdebloedingsneiging</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stollingsonderzoek PT, APTT, Factor XI op lft 5 jaar en/of bij grote ingrepen</li> <li>- Vermijd aspirine</li> <li>- Cave hematologische maligniteiten</li> </ul>
<b>Orthopedie</b>  <i>70-95% afwijking sternum 15% thoracale scoliose</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jaarlijksonderzoek naar sternumafwijkingen en scoliose tot einde groei</li> </ul>
<b>Neurologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laagdrempelig neurologisch onderzoek inclusief MRI bij symptomen</li> </ul>
<b>Cognitie en gedrag</b>  <i>10-40% LVB</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening op ontwikkelingsachterstand bij aanvang basisschool en middelbare school</li> <li>- Aandacht voor leerproblemen door motore retardatie + hypotonie</li> <li>- Test z.n. op stemmings- en angststoornissen</li> </ul>
<b>Lymfe en huid</b>  <i>20% aplasie, dysplasie, hypoplasie lymfevaten</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aandacht voor perifeer lymfoedeem</li> <li>- Verhoogd risico op droge huid</li> </ul>
<b>Ogen en oren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Specialistisch oogheelkundig onderzoek bij diagnose, daarna 2 jaarlijks</li> <li>- Tot lft 11 jaar, jaarlijks gehooronderzoek met name op geleidingsdoofheid</li> </ul>
<b>Anesthesierisico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cave stollingsstoornissen</li> <li>- Afwijkingen van gelaat, schedel en wervellichamen kunnen intubatie en spinale anesthesie bemoeilijken</li> </ul>

Noonansyndroom, 7 januari 2013

Presentatie: M. Coenen, R. Huls, L. Berger

Samenvatting: M. Coenen, R. Huls

Voor follow-up Noonan syndroom per leeftijdscategorie zie: Behandeling van het Noonan Syndroom Klinische richtlijn. Noonan Syndroom Richtlijn Ontwikkelingswerkgroep

## Referenties

- Allanson JE, Bohring A, Dorr H-G et al. The face of Noonan syndrome: does phenotype predict genotype? *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1960-6
- Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2011 Aug 4]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
- Jongmans M, Otten B, Noordam K, van der Burgt I. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:56-9
- Niihori T, Aoki Y, Ohashi H et al. Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet.* 2005;50:192-202
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1963;31:150-153
- Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. *Am J Dis Child.* 1968;116(4):373-380
- Noonan Syndroom Richtlijn Ontwikkelingswerkgroep. Behandeling van het Noonan Syndroom Klinische richtlijn. Dyscerne (A European Network of Centres of Expertise for Dysmorphology).
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39:1007-12
- Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39:1013-7
- Romano A.A, Allanson J.E, Dahlgren J. Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis and management guidelines. *Pediatrics* vol. 126, oct 2010
- Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1555-63
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39:75-9
- Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M et al. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism.* 2011; 25: 161-179
- van der Burgt, I. (2007). "Noonan syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2: 4.
- Wingbermuhle E, Egger J, Verhoeven W, vdBurgt I: Neuropsychologische kenmerken van het noonansyndroom. *Neuropraxis* 2, 2012
- Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004a;89:3359-64
- Zenker M. Genetic and pathogenic aspects of Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res* 2009;72:57-63
- Zenker M, Buheitel G, Rauch R et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:368-74
- Zenker M, Lehmann K, Schulz AL et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet.* 2007;44:131-5

Noonansyndroom, 7 januari 2013

Presentatie: M. Coenen, R. Huls, L. Berger

Samenvatting: M. Coenen, R. Huls