

# Noonans syndrom kan diagnosticeres klinisk og molekylærgenetisk

Marie Krab Henningsen<sup>1</sup>, Anne Marie Jelsing<sup>1,2</sup>, Helle Andersen<sup>3</sup>, Klaus Brusgaard<sup>1</sup>, Lilian Bomme Ousager<sup>1</sup> & Jens Michael Hertz<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet  
3) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V12140755

Noonans syndrom (NS) er en genetisk betinget, autosomal dominant arvelig sygdom med en anslået incidens på 1 pr. 1.000-2.500 [1]. NS er nedarvet i omkring halvdelen af tilfældene [2] og er klinisk karakteriseret ved dysmorfe ansigtstræk, væksthæmning og medfødt hjertefejl, specielt pulmonalstenose. NS tilhører gruppen af RASopatier, hvilket er en fællesbetegnelse for syndromer, der er forårsaget af *germ line*-mutationer i gener, som er involveret i *rat sarcoma*-mitogenaktiveret proteinkinase (RAS-MAPK)-signalvejen. Omend NS har fuld penetrans, er ekspressiviteten yderst varierende, hvilket kan gøre det vanskeligt at skelne NS fra visse andre RASopatier. Da sekventering af DNA er blevet hurtigere og billigere, kan molekylærgenetiske analyser bidrage væsentligt til en tidlig diagnostisk afklaring. I denne artikel beskrives klinik, diagnostik, differentialdiagnostik og opfølgning for patienter med NS.

## KLINIK

De typiske kliniske karakteristika ved NS er som nævnt dysmorfe ansigtstræk, væksthæmning og medfødt hjertefejl. Desuden ses der ofte flere andre manifestationer som f.eks. indlæringsvanskeligheder og forskellige medfødte misdannelser. Der ses betydelig variation i både den intra- og interfamilære ekspressivitet, og de dysmorfe ansigtstræk bliver generelt mildere med alderen, hvilket formentlig er en del af årsagen til, at nogle patienter forbliver udiagnosticerede [3, 4].

## Dysmorfologi

De hyppigste dysmorfe ansigtstræk er hypertelo-

risme, nedadskrånende øjenspalter, højt buede øjenbryn, epikantus, flad næserod, bred næsebase med bulbøs næsetip, fyldig overlæbe samt lavtsiddende, bagudroterede ører med en fortykket helix (**Figur 1**). Der er desuden beskrevet ptose (uni- eller bilateral), fortykkede øjenlåg, bred, kort nakke eller halsvingedannelse, dyb kløftet filtrum, høj gane, mikrognati og lav posterior hårgrense.

Brystkassen kan være bred med superior pectus carinatum og samtidig inferior pectus excavatum [2, 5].

## Kardiovaskulært

Medfødt hjertesygdom ses hos mere end 80% [5-7]. Hyppigst ses pulmonalstenose (hos ca. 60%) i varierende sværhedsgrad, enten isoleret eller i kombination med andre kardiovaskulære manifestationer [5, 7, 8]. Der ses dysplastiske pulmonalklapper hos 36-79% af patienterne med NS og pulmonalstenose [6, 9], og svært dysplastiske pulmonalklapper betragtes som et særligt kendetegn for NS [7]. Hypertrofisk kardiomyopati i varierende sværhedsgrad ses hos 14-20% med NS [5, 7, 8], og herudover kan der også ses andre medfødte hjertesygdomme [5, 7].

## Vækst

Lav højde er karakteristisk, men der ses også personer med normal vækst og højde. Intrauterin væksthæmning er ikke karakteristisk, men i løbet af det første leveår vil børn med NS typisk falde 1-1,5 standarddeviationer (SD) på vækstkurven, og vækstspurtten ses med omkring to års forsinkelse. Årsagen til væksthæmningen er uklar [10].

## Hud

Der kan ses naevi, café au lait-pletter og lentiginer. Huden kan desuden fremstå tynd og gennemsigtig [4].

## Kognitive symptomer

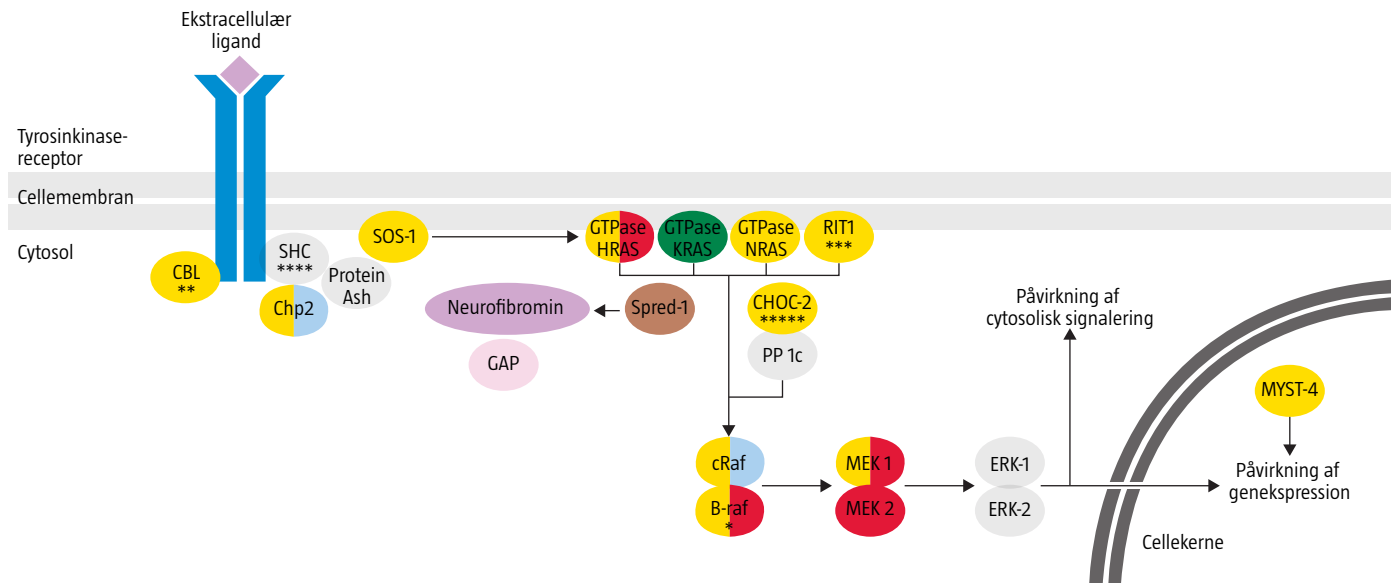
De fleste har normal intelligens, men 11-43% har indlæringsvanskeligheder af varierende sværhedsgrad [5, 11, 12]. *Van der Burgt et al* [11] fandt, at personer med NS ligger 1 SD under den generelle populations intelligenskvotient.

Niårig pige med Noonans syndrom og mutation i *PTPN11*: c.178G>A; p.(Gly60Ser) i heterozygot form. Der ses nedadskrånende øjenspalter, fortykkede øvre og nedre øjenlåg, bulbøs næsetip, kort hals og lavtsiddende, bagudroterede ører med en fortykket helix.



FIGUR 1

En ekstracellulær ligand binder til en tyrosinkinase-receptor, hvorved rat sarcoma mitogenaktiveret (RAS-MAPK)-signalvejen aktiveres. Pilene symboliserer en aktivering. Neurofibromin, GAP og Spred-1 fungerer som negative regulatorer.



● Noonans syndrom ● Costellos syndrom ● Kardio-facio-kutant syndrom ● Noonans syndrom med multiple lentiginos (LEOPARD-syndrom)  
 ● *Capillary malformation-arteriovenous malformation* ● Legius' syndrom ● Neurofibromatose type 1 ● Neurofibromatose type 2

\* Serin/threonin-proteinkinase. \*\* E3-ubiquitin-protein-ligase. \*\*\* GTP-binding protein. \*\*\*\* Transforming protein 1. \*\*\*\*\* Leucine-rich repeat protein.

### Øvrige symptomer

Ud over ovenstående kan der ses renale anomalier, hos drenge kryptorkisme (hos op til 80%), lymfatiske abnormiteter (herunder chylothorax), okulære manifestationer og vanskeligheder for nyfødte med at tage føde til sig [13]. Børn med NS er prædisponerede til forskellige hæmatologiske abnormiteter, herunder juvenil myelomonocytisk leukæmi [14, 15]. Der kan ses øget blødningstendens, ofte med milde symptomer, men i nogle tilfælde er der ved kirurgiske procedurer observeret betydelig blødning [13].

### Prænatal diagnostik

Ved kendt mutation i familien er det muligt at undersøge prænalt for NS ved en chorion villus-biopsi eller amniocentese. De prænatale ultralydfund er uspecifikke, men der er beskrevet fortykket nakkefold, hjerteanomalier, polyhydramnios, hydrothorax, cystisk hygrom og hydrups føtalis [16, 17].

### GENETIK

NS nedarves autosomt dominant og kan skyldes mutation i en række gener, der alle indgår i RAS-MAPK-signalvejen. RAS-MAPK-signalvejen aktiveres af en ekstracellulær ligand og er vigtig for blandt andet regulering af cellecycelus og -vækst, differentiering og

aldring (Figur 2). De fleste sygdomsfremkaldende mutationer øger aktiviteten i signalvejen [18]. Mutationer i *PTPN11* kan påvises hos lidt mere end 40% [13]. Oftest er det *missense*-mutationer, der reducerer funktionen af proteinet SHP2, hvorved RAS-MAPK-signalvejen opreguleres [18]. Desuden er der i ca. 11% [13] af tilfældene beskrevet mutationer i *SOS1*, også oftest *missense*, der ligeledes for det meste opregulerer RAS-MAPK-signalvejen [18]. Hertil kommer mutationer i *RAF1* (4,7%), *KRAS* (1,4%), *BRAF* (0,8%), *NRAS* (0,2%) [13], *MAP2K1* (enkelte tilfælde) [19], *RIT1* (enkelte tilfælde) [20] og *KAT6B* (et enkelt tilfælde) [21]. Mutationer i *SHOC2* og *CBL* kan desuden resultere i kliniske undertyper af NS. Ved mutationer i *SHOC2* ses en undertype af NS med løst hår i vækstfase (anagent hår) [22]. Ved mutationer i *CBL* ses prædisposition til juvenil myelomonocytisk leukæmi [18]. Der er også beskrevet juvenil myelomonocytisk leukæmi ved mutationer i *PTPN11*, hvilket man i et studie fandt hos 20 af 641 patienter med NS [14].

Herudover er der beskrevet enkelte andre genotype-fænotype-korrelationer ved NS. Patienter med *PTPN11*-mutationerne p.Asn308Asp og p.Asn308Ser og patienter med mutationer i *SOS1* synes ikke at have påvirkning af de kognitive færdigheder [23], mens patienter med *KRAS*-mutationer hyppigere har

TABEL 1

Foreslåede diagnostiske kriterier for Noonans syndrom (NS). Diagnosen NS kan stilles klinisk ved: 1) typiske ansigtstræk og et andet major- eller to minorkriterier (ud over dysmorme ansigtstræk, der giver mistanke om Noonans syndrom) eller 2) dysmorme ansigtstræk, der giver mistanke om NS og to major- (ud over typiske ansigtstræk for NS) eller tre andre minorkriterier [26].

Klinik	Major	Minor
Ansigt	Typiske ansigtstræk for NS <sup>a</sup>	Dysmorme ansigtstræk, der giver mistanke om NS <sup>a</sup>
Kardialt	Pulmonalstenose og/eller hypertrofisk kardiomyopati	Anden hjerte fejl
Højde	< 3-percentilen	< 10-percentilen
Brystkasse	Pectus carinatum/excavatum	Bred thorax
Familiehistorie	1.-gradsslægning diagnosticeret med Noonans syndrom	1.-gradsslægning har muligvis NS
Andet	Mild udviklingsforsinkelse, kryptorkisme og lymfatisk dysplasi	Mild udviklingsforsinkelse, kryptorkisme eller lymfatisk dysplasi

a) Typiske ansigtstræk omfatter bred pande, hypertelorisme, ptose, nedadskrånede øjenspalter, mikrognati, lavtsiddende, bagudroterede ører med en fortykket helix og en bred kort nakke. Ansigtstrækkene kan dog være så diskrete, at de kun giver mistanke om Noonans syndrom [24].

TABEL 2

Hovedpunkter ved håndtering af personer med Noonans syndrom (NS). Baseret på retningslinjer fra [30] og [14].

Område	Opfølgning
Kardiovaskulært	Ved diagnosen bør der foretages fuld kardiologisk undersøgelse Medfødt hjertesygdom behandles som hos den øvrige befolkning Årlig ekkokardiografi til patienten er 3 år, herefter ved 5- og 10-årsalderen Der foreslås løbende kontrol gennem hele livet
Vækst	Bør i barndommen følges nøje med vækstkurver udarbejdet specielt til patienter med NS Hvis lavere end gennemsnittet for NS bør der henvises til pædiatrisk endokrinolog
Kognitivt og neurologisk	Ved diagnose eller alder 6-12 mdr. anbefales at patienten henvises til vurdering af udviklingen
Hæmatologi	Der bør tilbydes udredning for koagulationsdefekt til patienter over 5 år eller tidligere, hvis der skal foretages større invasive indgreb Undersøgelse for myeloproliferative sygdomme mindst hver 3. md. i 1. leveår og 2 gange i 2. leveår
Genetik	Der kan tilbydes genetisk rådgivning til patienter, hos hvem der er mistanke om eller påvist NS
Øvrige	Når diagnosen stilles, bør der endvidere foretages ultralydundersøgelse af nyrer samt oftalmologisk vurdering

udtalte kognitive problemer [24]. Patienter med *SHOC2*- og *RAF1*-mutationer har generelt lavere højde end patienter med mutationer i *SOS1*, *BRAF*, *PTPN11* og *KRAS*, mens patienter med mutationer i *SOS1* og *BRAF* har det mindst påvirkede vækstmønster [25]. Endelig ses hypertrofisk kardiomyopati hyppigere hos patienter med *RAF1*-mutationer end hos andre patienter med NS [26].

## DIAGNOSE

Diagnostik af NS har traditionelt været baseret på den kliniske præsentation og er sjældent vanskelig, hvis patienten har karakteristisk fænotype, eller der er andre afficerede i familien. Flere forfattere har gennem årene foreslået forskellige diagnostiske kriterier for NS [27-29].

De diagnostiske kriterier, som blev fremsat af *van der Burgt et al* i 1994 [28], er modificeret og implementeret i de retningslinjer for håndtering af patienter med NS, som Noonan Syndrome Guideline Development Group under Dyscerne (et europæisk netværk af centre med ekspertise i dysmorfologi) publicerede i 2010 (Tabel 1) [30]. Noonan Syndrome Support Group har også udgivet retningslinjer for diagnosticeringen og behandlingen af patienter med NS i 2010 [13]. Sidstnævnte indeholder ikke diagnostiske kriterier, men anbefaler kendskab til de almindelige kliniske karakteristika ved NS og brug af molekylærgenetisk testning.

Det er essentielt at stille diagnosen tidligt for at kunne tilbyde den rette behandling og kontrol samt rådgivning af familien. Hos lidt over 60% af de patienter, der opfylder de kliniske, diagnostiske kriterier, kan der påvises mutationer [13]. Genetisk udredning kan bidrage til verificering af diagnosen og bør under alle omstændigheder foretages i tvivlstilfælde eller i forbindelse med genetisk rådgivning af familien og af hensyn til muligheden for prænatal diagnostik i fremtidige graviditeter. Da der desuden er beskrevet genotype-fænotype-korrelation, kan nærmere afklaring være væsentlig i håndteringen af den enkelte patient. Den genetiske diagnose er ligeledes væsentlig i forhold til den differentialdiagnostiske udredning for andre RASopatier.

## OPFØLGNING

Nedenfor er beskrevet opfølgning og behandling for nogle af de hyppigste manifestationer ved NS, med udgangspunkt i retningslinjerne fra Dyscerne [30] (Tabel 2).

### Kardiovaskulære forhold

Ved diagnosen bør der foretages en kardiologisk undersøgelse. Medfødt hjertesygdom behandles som hos personer, der ikke har NS. Dog kan dysplastiske pulmonalklapper medføre, at ballondilatering ikke er tilstrækkelig, og derfor kan kirurgi oftere end ellers være nødvendig. Der anbefales årlig ekkokardiografi til patienten er tre år, herefter ved fem- og tiårsalderen. Selv hvis der her findes normale forhold, foreslås løbende kontrol gennem livet, da der muligvis er øget risiko for udvikling af hypertrofisk kardiomyopati med alderen [7, 30].

### Vækst

Hos børn med NS bør væksten følges nøje, og der er udarbejdet alderssvarende vækstkurver specielt til disse børn [25, 30]. Uden væksthormon vil omkring halvdelen af alle personer med NS opnå en højde på over -2 SD [30]. Børn, der er lavere end gennemsnittet for NS, bør henvises til vurdering hos en pædiatrisk endokrinolog. Ved lav vækst kan man overveje behandling med væksthormon [30], som lader til at have størst effekt, hvis det gives tidligt og i længere tid, som det også er påvist for personer med Turners syndrom [13].

### Øvrige

Ud over ovenstående anbefales det, at patienten, når diagnosen stilles eller i alderen 6-12 måneder, henvises til vurdering af udviklingen. Når diagnosen stilles, bør der endvidere foretages ultralydundersøgelse af

nyrerne og oftalmologisk vurdering. Der bør tilbydes udredning for koagulationsdefekt til patienter over fem år, eller til yngre børn hvis der skal foretages større invasive indgreb [30]. Ingen af de to retningslinjer, der er nævnt under diagnose, indeholder anbefalinger i forhold til risikoen for udvikling af maligne sygdomme.

Det anbefales dog, som foreslået af *Strullu et al* i 2014, at alle børn med NS systematisk undersøges for myeloproliferative sygdomme mindst hver tredje måned i det første leveår og to gange i andet leveår [14].

### Genetisk udredning og rådgivning

Patienter, hos hvem der er mistanke om eller påvist NS, kan tilbydes genetisk udredning og rådgivning. Patienterne selv kan, ved ønske om at stifte familie, også tilbydes ny rådgivning.



TABEL 3

Oversigt over RASopatierne<sup>a</sup>.

RASopati	Gen	Protein	Kliniske karakteristika
NS	<i>PTPN11</i> <i>SOS1</i> <i>RAF1</i> <i>KRAS</i> <i>BRAF</i> <i>NRAS</i> <i>MAP2K1</i> <i>RIT1</i> <i>KAT6B</i> <i>CBL</i> <i>SHOC2</i>	Shp2 SOS-1 cRaf GTPase Kras Serin/threonin-proteinkinase B-raf GTPase Nras MEK 1 GTP-binding protein Rit1 MYST-4 E3-ubiquitin-protein-ligase CBL <i>Leucine-rich repeat protein SHOC-2</i>	Dysmorfe ansigtstræk omfatter bl.a. bred pande, hypertelorisme, ptose, nedadskrånede øjenspalter, mikrognati, lavtsiddende, bagudroterede ører med en fortykket helix og en bred kort nakke samt halsvingedannelse Lav højde, medfødt hjertesygdom, hudmanifestationer, herunder naevi, café au lait-pletter og lentiginos <sup>b</sup>
Neurofibromatose type 1	<i>NF1</i>	Neurofibromin	Café au lait-pletter, intertriginøse fregner, neurofibromer og pleksiforme neurofibromer, Lisch-noduli, ossøse dysplasier, n. opticus-gliomer, normal eller let svækket neurokognitiv funktion, prædisposition til cancer
Costellos syndrom	<i>HRAS</i>	GTPase HRas	Dysmorfe ansigtstræk, som ligner dem ved NS, men mere grove træk, medfødt hjertesygdom, trivselsproblemer, lav højde, oftalmologiske abnormiteter, multiple hudmanifestationer, herunder papillomer, normal eller let svækket neurokognitiv funktion, hypotoni, prædisposition til cancer
Kardio-facio-kutant syndrom	<i>BRAF</i> <i>MAP2K1</i> <i>MAP2K2</i> <i>KRAS</i>	Serin/threonin-proteinkinase B-raf MEK 1 MEK 2 GTPase Kras	Dysmorfe ansigtstræk som ved Noonans syndrom, medfødt hjertesygdom, trivselsproblemer, lav højde, oftalmologiske abnormiteter, multiple hudmanifestationer, herunder progressiv udvikling af naevi, normal eller let svækket neurokognitiv funktion, hypotoni, uklar prædisposition til cancer
Noonans syndrom med multiple lentiginos (LEOPARD-syndrom)	<i>PTPN11</i> <i>RAF1</i>	Shp2 cRaf	Som ved NS syndrom men med mulig udvikling af multiple lentiginos på huden med alderen
Capillary malformation-arteriovenous malformation	<i>RASA1</i>	GAP	Multifokale kapillære malformationer, som kan være associeret med arteriovenøse malformationer og fistler, uklar prædisposition til cancer
Legius' syndrom	<i>SPRED1</i>	Spred-1	Café au lait-pletter, intertriginøse fregner, makrocefali, normal eller let svækket neurokognitiv funktion, ingen klar prædisposition til cancer

NS = Noonans syndrom.

a) RASopatier er en fællesbetegnelse for syndromer, der er forårsaget af *germ line*-mutationer i gener, som er involveret i *rat sarcoma*-mitogenaktiveret proteinkinase (RAS-MAPK)-signalvejen.

b) Se teksten for yderligere oplysninger.

## FAKTABOKS

### Noonans syndrom

Incidens på 1 pr. 1.000-2.500.

Klinisk karakteriseret ved dysmorphe ansigtstræk, væksthæmning og medfødt hjertefejl.

De dysmorphe ansigtstræk omfatter blandt andet bred pande, hypertelorisme, ptose, nedadskrånende øjenspalter, mikrognati, lavtsiddende, bagudroterede ører med en fortykket helix og en bred, kort nakke samt halsvingedannelse.

Hudmanifestationer inkluderer naevi, café au lait-pletter og lentiginos.

Autosomal dominant arvelig og skyldes i ca. 50% af tilfældene nymutation.

Tilhører gruppen af RASopatier, og den kliniske differentiering blandt disse kan være vanskelig.

DNA-sekventering af genpanel gør det muligt at undersøge for flere RASopatier samtidigt.

Børn med Noonans syndrom bør følges af læger med særlig viden om syndromet og i samarbejde med ét af de to centre for sjældne sygdomme.

Patienter/familier med Noonans syndrom bør tilbydes genetisk rådgivning.

### Fremtidig behandling

Patienter med NS og hypertrofisk kardiomyopati rekrutteres for tiden til et klinisk forsøg (<http://clinicaltrials.gov>), hvor man vil undersøge, om MEK-hæmmeren MEK162 (MAPK/Erk-kinase), kan reducere hjertehypertrofien. Patienter med NS og mutation i *HRAS* kan måske opnå kliniske fordele med farnesyltransferaseinhibitorer, som er rettet mod RAS' funktion, og patienter med kardio-facio-kutant syndrom kan muligvis have gavn af MEK-hæmmere, som kan reducere aktiveringen af RAS-MAPK-signalvejen. Medicinsk modulering af RAS-MAPK-signalvejen, og derved mulig behandling af RASopatierne, er således endnu på forsøgsstadiet [18].

### DIFFERENTIALDIAGNOSTISKE VANSKELIGHEDER OVER FOR ANDRE RASOPATIER

Fænotypisk har NS overlap med andre RASopatier, som omfatter neurofibromatose type 1, Costellos syndrom, kardio-facio-kutant syndrom, NS med multiple lentiginos (også kaldet LEOPARD-syndrom), *capillary malformation-arteriovenous malformation* og Legius' syndrom [18]. Hver af RASopatierne er traditionelt blevet defineret ud fra sin egen fænotype, men pga. den øgede viden om de molekylærgenetiske årsager står det nu klart, at denne kliniske differentiering i nogle tilfælde kan være vanskelig, og at der findes et betydeligt klinisk overlap (Tabel 3). NS kan desuden ligne adskillige andre syndromer, herunder Turners syndrom og føtalt alkoholsyndrom [13].

### KONKLUSION

Kendetegnende for NS er bl.a. dysmorphe ansigtstræk, væksthæmning og medfødt hjertefejl. Fænotypen ved

NS varierer, og de andre RASopatier, der molekylærgenetisk er tæt beslægtede med NS, er vigtige differentialdiagnoser. Med de nye DNA-sekventeringsmetoder (massiv parallelsekventering) er det blevet muligt at sekventere store mængder DNA på kort tid til en overkommelig pris. Dette giver nye muligheder for diagnosticering og forståelse af NS og de andre RASopatier, som kan skyldes mutationer i flere forskellige gener. Man kan nu tilbyde analyse af et genpanel, hvor alle kendte gener, som er knyttet til RASopatierne, bliver undersøgt samtidigt, hvilket kan hjælpe i den diagnostiske proces. Flere af RASopatierne har, som NS, været betragtet som relativt veldefinerede kliniske diagnoser. Efterhånden som det har vist sig, at der er et betydeligt overlap både klinisk og genetisk, bliver den fælles betegnelse RASopati mere dækkende.

### SUMMARY

Marie Krab Henningsen, Anne Marie Jelsing, Helle Andersen, Klaus Brusgaard, Lilian Bomme Ousager & Jens Michael Hertz: Noonan syndrome can be diagnosed clinically and through molecular genetic analyses  
Ugeskr Læger 2015;177:V12140755

Noonan syndrome is part of the group of RASopathies caused by germline mutations in genes involved in the RAS/MAPK pathway. There is substantial phenotypic overlap among the RASopathies. Diagnosis of Noonan syndrome is often based on clinical features including dysmorphic facial features, short stature and congenital heart disease. Rapid advances in sequencing technology have made molecular genetic analyses a helpful tool in diagnosing and distinguishing Noonan syndrome from other RASopathies.

**KORRESPONDANCE:** Jens Michael Hertz, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.  
E-mail: jens.michael.hertz@rsyd.dk

**ANTAGET:** 15. april 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEK.DK:** 3. august 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Nora JJ, Nora AH, Sinha AK et al. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974;127:48-55.
- Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987;24:9-13.
- Allanson JE, Hall JG, Hughes HE et al. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21:507-14.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M et al. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381:333-42.
- Sharland M, Burch M, McKenna WM et al. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.
- Marino B, Digilio MC, Toscano A et al. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999;135:703-6.
- Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014;9:144-50.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-32.
- 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.
- Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72(suppl 2):31-5.
- van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N et al. Patterns of cognitive func-



- tioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999;135:707-13.
12. Lee DA, Portnoy S, Hill P et al. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:35-8.
  13. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126:746-59.
  14. Strullu M, Caye A, Lachenaud J et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet* 2014;51:689-97.
  15. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010;42:794-800.
  16. Bakker M, Pakjrt E, Mathijssen IB et al. Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2011;31:833-40.
  17. Baldassarre G, Mussa A, Dotta A et al. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn* 2011;31:949-54.
  18. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013;14:355-69.
  19. Nava C, Hanna N, Michot C et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007;44:763-71.
  20. Aoki Y, Niihori T, Banjo T et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93:173-80.
  21. Kraft M, Cirstea IC, Voss AK et al. Disruption of the histone acetyltransferase MYST4 leads to a Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. *Thr J Clin Investig* 2011;121:3479-91.
  22. Cordeddu V, di Schiavi E, Pennacchio LA et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009;41:1022-6.
  23. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ et al. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav* 2009;8:275-82.
  24. 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.
  25. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2700-6.
  26. 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.
  27. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1981;10:37-50.
  28. van der Burgt I, Berends E, Lommen E et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-91.
  29. Preus M. Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes. *Clin Genet* 1984;25:429-34.
  30. Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan syndrome – a clinical guideline. *Univ Manchester DYSCERNE* 2010;1-30 <https://kr.ihc.com/ext/Dcmnt?ncid=521096050> (27. nov 2014).