



Medische begeleiding van mensen met het Noonan syndroom

Informatie en advies voor (huis) arts en tandarts

Algemeen

Diagnostische kenmerken van het Noonan Syndroom

Kenmerk

1. Gelaat

A = Major

Typisch gelaat (Faciale kenmerken van NS variëren met de tijd en kunnen slechts subtiele veranderingen tonen. Beoordeling door een expert is dan ook noodzakelijk. Zie Allanson 1987

B = Minor

Suggestief gelaat

2. Hart

Pulmonalisklepstenose en/of hypertrofische cardiomyopathie (HCM)

Andere hartafwijking

3. Lengte

< 3e percentiel

< 10e percentiel

4. Borstwand

Pectus carinatum/excavatum

Brede thorax

5. Familieleden

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

Diagnose Noonan Syndroom:

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

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

Op dit moment wordt bij 70% de diagnose NS gesteld door genetisch onderzoek. In 30% is het onderliggend genetisch defect nog niet bekend. De diagnose NS moet ook worden overwogen in ouders welke een kind met NS hebben. Aangezien mutaties in verschillende genen NS kunnen veroorzaken is het verstandig om de noodzaak tot en de volgorde van genetisch onderzoek door een klinisch geneticus te laten bepalen.

Differentiaaldiagnose:

- Cardio-facio-cutaan syndroom (CFC)
- Costello syndroom
- LEOPARD syndroom
- Neurofibromatosis
- bij meisjes: Turner syndroom
- King-Denborough syndroom (op klinische gronden van NS te onderscheiden: maligne hyperthermie is nooit in NS beschreven)

NB—Neurofibromatosis-Noonan syndroom maakte voorheen ook deel uit van de differentiaaldiagnose. Heden ten dage is bekend dat sommige patiënten met één van deze aandoeningen klinische kenmerken hebben van beide aandoeningen, omdat de oorzakelijke mutaties in dezelfde biologische pathway voorkomen.

Voorkomen en oorzaak

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 syndroom een belangrijke oorzaak voor hydrops en intra-uterien overlijden

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 ±50%), SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, MEK1, SHOC2, CBL

Deze genen maken onderdeel uit van de Ras-mitogen activated protein 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 (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).

Klinische kenmerken

De belangrijkste kenmerken van het Noonansyndroom zijn:

Karakteristiek gezicht

Neonataal: hoog breed voorhoofd, laag geïmplanteerde, 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.

De overige klinische kenmerken kunnen zijn:

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:

- Het merendeel heeft een (laag-) normaal IQ > tussen 85 en 90. Bij mensen met Noonan syndroom heeft 10 tot 40 % behoefte aan speciaal onderwijs. De verdeling van het IQ ligt ongeveer 1 standaarddeviatie onder die van de algemene populatie.
- 15 – 35 % heeft een lichte verstandelijke beperking
- Er is vaak sprake van emotionele onrijpheid, waarbij de sociaal emotionele ontwikkeling verder achterblijft dan de cognitieve, er is sprake van een disharmonisch ontwikkelingsprofiel.
- Er is vaker angst en depressie > meer moeite met verwoorden van gevoelens (alexithymie) en meer sociale stress
- Er zijn lichte aandachts- en planningsproblemen

Gezondheidsproblemen

Aandachtsgebied	Gezondheidsproblemen	Adviezen
Genetica	diagnosestelling, counseling	- DNA onderzoek voor diagnose, familie onderzoek - Counseling op volwassen leeftijd i.v.m. eventuele zwangerschap
Cardiovasculair	bij 80% sprake van PVS, HCM of ASD, vaker voorkomen van lymfatische afwijkingen en oedeem	- ECG + echo cor bij diagnose - Echo cor op leeftijd 1,3 en 5 jaar, daarna 5 jaarlijks - Bij afwijkingen individueel traject volgens geldende standaarden voor desbetreffende afwijking
Groei en endocrien	kleine lengte, botleeftijd en puberteit gem. 2 jaar vertraagd, cryptorchidisme	- Schedelomvang, lengte en gewicht 1x per 3 maand tot lft 3 jaar, daarna jaarlijks.

		<p>Vastleggen op Noonan groeicurve</p> <ul style="list-style-type: none"> - Volgen puberteit. Vertraagde puberteit verwijzen naar endocrinoloog - Schildklierfunctietesten vanaf leeftijd 18 jaar: 1x per 3-5 jaar - Alert zijn op verhoogd risico onvruchtbaarheid Noonan mannen, niet alleen bij cryptorchidisme
Nieren en tr. urogenitalis	77% cryptorchidisme 10% nierafwijking, mn. pyelumstenose	<ul style="list-style-type: none"> - Echo nieren bij diagnose - Opsporen cryptorchidisme in 1e levensjaar
Gastrointestinaal	hypertonie, hoog palatum, slikproblemen	- Verwijs zo nodig naar kindergastro-enteroloog of logopedist/diëtist bij voedingsproblemen
Tandheelkunde	malocclusie	- Jaarlijks controle vanaf

		leeftijd 1 jaar
Hematologie	55% verhoogde bloedingneiging, risico op hematologische maligniteiten (oa JMML, AML, ALL)	<ul style="list-style-type: none"> - Stollingsonderzoek PT, APTT, Factor XI op lft 5 jaar en/of bij grote ingrepen - Vermijd NSAID's - Cave hematologische maligniteiten
Orthopedie	70-95% afwijking sternum 15% thoracale scoliose	- Jaarlijks onderzoek naar sternum-afwijkingen en scoliose tot einde groei
Neurologie		- Laagdrempelig neurologisch onderzoek inclusief MRI bij symptomen
Cognitie en gedrag	15 tot 35% licht verstandelijke beperking, vaker voorkomen van angst en depressie, lichte aandachts- en planningsproblemen en emotionele onrijpheid	<ul style="list-style-type: none"> - Screening op ontwikkelingsachterstand bij aanvang basisschool en middelbare school - Aandacht voor leerproblemen door motorische retardatie + hypotonie

		- Test z.n. op stemmings- en angststoornissen
Lymfe en huid	20% aplasie, dysplasie, hypoplasie lymfevaten	- Aandacht voor perifeer lymfoedeem - Verhoogd risico op droge huid
Ogen	strabismus, myopie en hypermetropie	- Specialistisch oogheelkundig onderzoek bij diagnose, daarna 2 jaarlijks
Oren	verhoogd risico op geleidingsdoofheid	- Tot lft 11 jaar, jaarlijks gehooronderzoek met name op geleidingsdoofheid
Anesthesierisico	verhoogde bloedingneiging, afwijkingen van gelaat, schedel en wervellichamen kunnen intubatie en spinale anesthesie bemoeilijken	- Cave stollingsstoornissen, vermijd NSAID's. Stollingsonderzoek PT, APTT, Factor XI bij grote ingrepen - pre-operatief anesthesie consult met specifieke aandacht hiervoor

Voor uitgebreide follow-up zie: Behandeling van het Noonan Syndroom Klinische richtlijn. Noonan Syndroom Richtlijn Ontwikkelingswerkgroep
Schema follow-up medische begeleiding

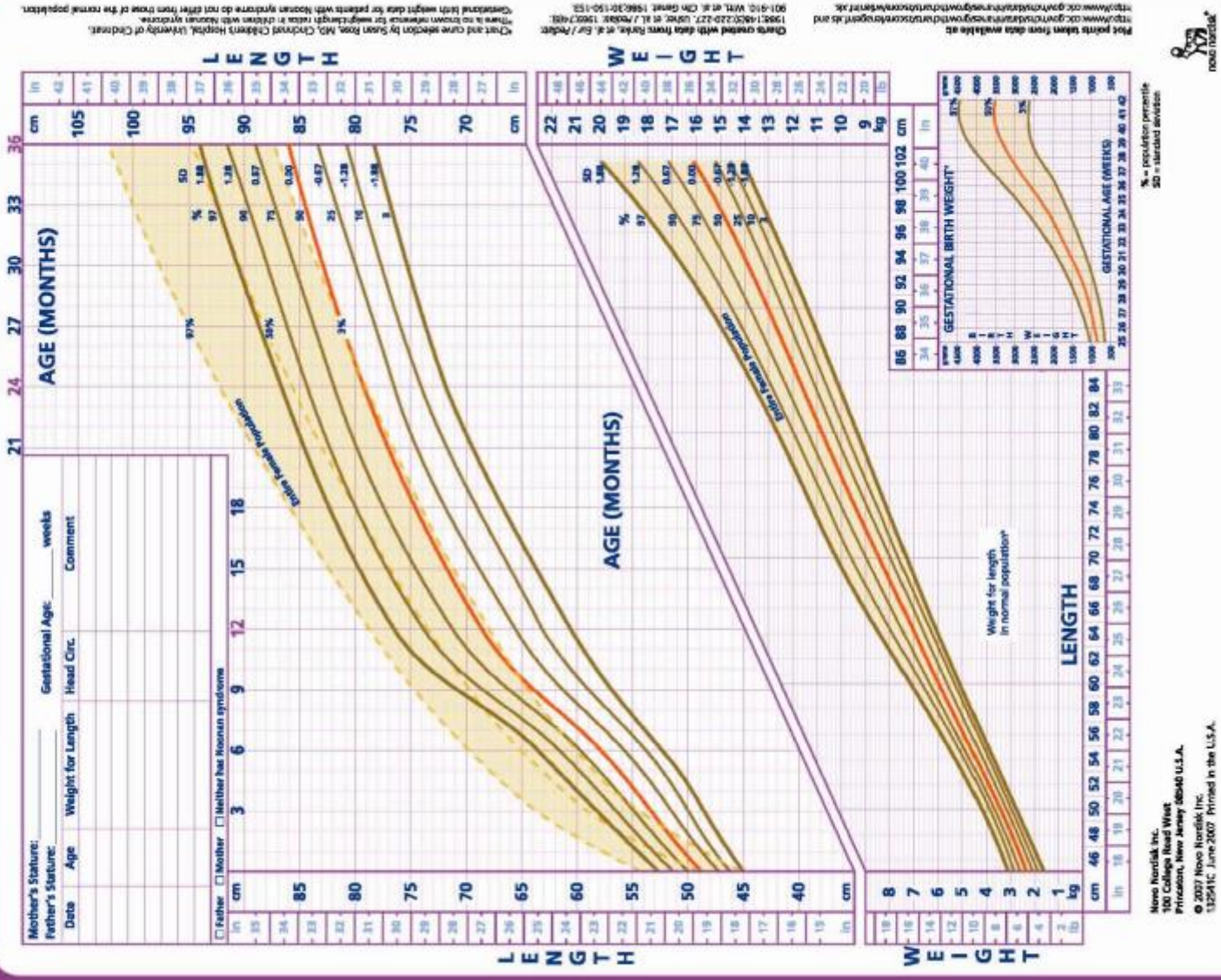
Leeftijd	0-2 jaar (of bij stellen diagnose)	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Genetisch onderzoek	Bij diagnose	Bij diagnose/kinderwens	Bij kindwens
Cardiovasculair	Bij diagnose/op 1-jarige leeftijd	Op 3- en 5-jarige leeftijd	5-jaarlijks
Groei en endocrien (lengtegroei, verlate puberteit)	Driemaandelijks	Driemaandelijks tot 3 jaar, erna jaarlijks	Jaarlijks
Nieren en tr. urogenitalis	Bij diagnose	Op indicatie	Op indicatie
Gastro-intestinaal	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Tandheelkundig	Jaarlijks vanaf 1 jaar	Jaarlijks	Jaarlijks
Hematologie	Bij grote ingrepen	Op lft 5 jaar en bij grote ingrepen	Bij grote ingrepen
Orthopedie	Jaarlijks	Jaarlijks	Op indicatie
Neurologie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Cognitie en gedrag	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Lymfe en huid	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Ogen	Bij diagnose	2 jaarlijks	2 jaarlijks
Oren	Jaarlijks	Jaarlijks	Op indicatie
Anesthesierisico	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie

Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines

NOONAN SYNDROME GIRLS

Birth to 36 Months
Length for Age and Weight for Length^{1,2}

Name: _____ ID: _____
DOB: _____



Referenties

Algemene artikelen en richtlijnen

Allanson, J. E. (1987). "Noonan syndrome." *Journal of Medical Genetics* 24(1): 9-13.

Allanson, J. E. (2007). "Noonan syndrome." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C(3): 274-9.

Noonan, J. A. (1994). "Noonan Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician." *Clinical Pediatrics* 33(9): 548-555.

Sharland, M., M. Burch, et al. (1992). "A clinical study of Noonan syndrome." *Arch Dis Child* 67(2): 178-83.

van der Burgt, I. (2007). "Noonan syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2: 4.

Zenker, M. E. (2009). "Noonan syndrome and related disorders: A matter of deregulated RAS Signaling." *Monographs in Human Genetics* 17(Karger).

- Noonan Syndroom Richtlijn Ontwikkelingsteam
- DYSCERNE: een netwerk van expertisecentra in dysmorphologie (www.dyscerne.org)
- Nowgen — Een centrum voor genetica in de gezondheidszorg (www.nowgen.org.uk)
- Novo Nordisk Inc. voor het gebruik van NS-specifieke groeicurves

Referenties –vervolg-

Specifieke literatuur

- 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 Turnerphenotype. *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