



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Noonan

Medico responsabile: Dott. Bartuli Andrea - tel. 06/68592227 - andrea.bartuli@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Giovanni Palo II, piano -1)

SINDROME DI NOONAN PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Epidemiologia.....	2
2. Diagnosi	2
2.1 Criteri diagnostici.....	2
2.2 Diagnosi differenziale.....	3
2.3 Valutazioni da eseguire alla diagnosi.....	4
2.4 Follow-up	4
3. Terapia	5
4. Implementazione del PDTA	6
5. Le associazioni	7
Bibliografia	8

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

La sindrome di Noonan (SN) è caratterizzata da cardiopatia congenita, bassa statura, pterigio del collo, anomalie del torace, criptorchidismo, difetti di coagulazione, anomalie linfatiche e dismorfie facciali tipiche. La cardiopatia congenita è presente nel 50-80% dei casi e i tipi anatomici più frequenti sono stenosi polmonare valvolare con displasia dei lembi valvolari, cardiomiopatia ipertrofica, difetto interatriale e canale atrioventricolare. Le dismorfie facciali caratteristiche sono costituite da occhi prominenti, ptosi palpebrale, radice nasale infossata, epicanto, labbra spesse, padiglioni auricolari a basso impianto e retrorote con elice spesso ripiegato. In un terzo dei casi è presente difetto cognitivo lieve.

e, con una prevalenza diversa nella SN classica e nelle sue varianti, sono rilevabili ritardo nelle acquisizioni psicomotorie, difficoltà di linguaggio e di apprendimento.

La SN è una condizione geneticamente eterogenea legata a mutazioni autosomiche dominanti di geni che codificano per proteine che partecipano alla via patogenetica RAS-MAP kinasi (RAS-MAPK). I geni attualmente conosciuti (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MAP2K1* e *CBL*) risultano mutati nel 75% dei pazienti inquadrati clinicamente nella SN.

1.2 Epidemiologia

La SN è una delle sindromi genetiche più frequenti con una prevalenza di 1:1000-1: 2500 nati. La patologia è ugualmente presente nei maschi come nelle femmine. E' probabile che i casi ad espressione clinica più lieve possano passare non diagnosticati.

2. Diagnosi

2.1 Criteri diagnostici

Diagnosi clinica

I segni clinici utili per inquadramento diagnostico sono:

Accrescimento

Il peso alla nascita è generalmente ai limiti alti della norma, a causa dell'edema fetale. Le difficoltà nell'alimentazione tipiche dei pazienti con SN nel 1° anno di vita condizionano uno scarso accrescimento successivo, almeno fino ai 18 mesi di vita.

La lunghezza alla nascita è spesso normale. Un ritardo costituzionale di crescita staturale è caratteristico della SN. Il pattern staturale è spesso parallelo al 3° centile, con età ossea in ritardo di 1 o 2 anni rispetto a quella anagrafica e un conseguente ritardo puberale. La statura definitiva è variabile, anche condizionata dalla mutazione genetica implicata e dalla storia clinica. Sono state costruite curve di crescita specifiche per la SN. In alcuni pazienti può essere documentato un disturbo nell'asse che regola della secrezione di GH/IGF.

Apparato cardiovascolare

Una cardiopatia congenita è presente dal 50 all'80% dei casi. La cardiopatia più frequente è la stenosi polmonare valvolare, spesso con lembi valvolari displasici e stenosi sopravvalvolare. La seconda cardiopatia per frequenza è la cardiomiopatia ipertrofica, caratterizzata da ipertrofia del ventricolo sinistro con asimmetria del setto interventricolare e anomalie della valvola mitrale associate che possono causare stenosi sottoartica. Tra le altre malformazioni cardiache, il difetto interatriale è di tipo ostium secundum e il canale atrioventricolare è spesso parziale e associabile ad ostruzioni sinistre, stenosi polmonare o cardiomiopatia ipertrofica.

Sviluppo psicomotorio e cognitivo

Le tappe di sviluppo psicomotorio sono spesso acquisite in ritardo, parzialmente correlate anche al basso peso, all'ipotonìa e all'iperlassità legamentosa. Lo sviluppo cognitivo e l'apprendimento scolastico sono normali nella maggior parte dei casi, anche se nel 25% sono rilevate difficoltà che richiedono supporto scolastico. Le capacità verbali sono spesso inferiori rispetto alle capacità nonverbali. E' segnalato anche un disturbo del linguaggio, che può condizionare difficoltà nella lettura.

Apparato genitourinario

Malformazioni urinarie sono presenti nell'11% dei casi, quali ipoplasia o agenesia renale, stenosi ureterale, doppio distretto urinario. Il criptorchidismo è molto frequente nei maschi con SN.

Apparato scheletrico

La gabbia toracica è definita “ a botte” e spesso lo sterno è scavato o carenato. Può essere presente cubito valgo degli arti superiori.

Coagulazione

Sono segnalate anomalie della coagulazione con deficit di alcuni fattori ematici della coagulazione. Questo può predisporre alla formazione di ematomi dopo trauma o a severe emorragie postchirurgiche. A volte sono presenti solo valori di laboratorio alterati senza implicazioni cliniche.

Apparato linfatico

Ipoplasia di vasi linfatici può condurre a linfedema del dorso delle mani e dei piedi o, più raramente, a linfangectasie intestinali, polmonari o testicolari, versamenti chiusi nello spazio pleurico e nel peritoneo. Già in epoca prenatale possono essere osservati igroma cistico o idrope fetale.

Cute

Anomalie osservabili a carico della cute sono la cheratosi pilare, le discromie cutanee (macchie caffè-latte o lentiggini).

Diagnosi molecolare

La diagnosi clinica di SN può essere confermata mediante esame molecolare nel 75% dei pazienti. I geni attualmente noti come causa di SN sono *PTPN11* (50% dei casi), *SOS1* (10-13% dei casi), *RAF1* (3-17% dei casi), *SHOC2* (5% dei casi), *KRAS* (<5% dei casi), *BRAF* (<2% dei casi), *MAP2K1* (<2% dei casi) e *CBL* (<2% dei casi) *NRAS* (pochi casi descritti finora).

I laboratori possono eseguire lo studio mutazionale mediante analisi consecutiva di sequenziamento di diversi geni oppure mediante utilizzo di pannello multigenico. Con il primo metodo si può iniziare con lo screening del gene *PTPN11*, considerato che è responsabile del 50% dei casi e poi, in caso di negatività, proseguire con lo studio degli altri geni in ordine di frequenza. Se nel paziente sono evidenziabili caratteristiche cliniche orientabili per un sottotipo di SN legato a mutazione di un gene specifico si può iniziare con lo studio di questo. Con il secondo metodo, invece, è possibile analizzare tutti i geni contemporaneamente. E' necessario però confermare le eventuali mutazioni diagnosticate, utilizzando l'analisi di sequenza.

Correlazioni genotipo/fenotipo

Sono segnalate correlazioni genotipo-fenotipo in ambito di espressione clinica della SN in pazienti con mutazioni in specifici geni. Si possono così riassumere:

Gene *PTPN11*: SN classica con bassa statura, stenosi polmonare valvolare, dismorfie facciali tipiche.

Gene *SOS1*: SN con accrescimento staturale-ponderale normale, assenza di difetto cognitivo, presenza di anomalie cutanee, predisposizione a tumori, cherubismo, sinovite villonodulare.

Gene *SHOC2*: SN con anomalie del capello (“loose anagen hair”) e cutanee, deficit GH.

Gene *RAF1*: SN con cardiomiopatia ipertrofica.

Gene *KRAS*: SN con manifestazioni cliniche gravi in ambito di acquisizioni psicomotorie cognitive e difficoltà di alimentazione. Possibile associazione con craniosinostosi.

2.2 Diagnosi differenziale

Alcune patologie genetiche possono avere manifestazioni cliniche parzialmente sovrapponibili a quelle della SN e possono porsi quindi in diagnosi differenziale nel corso dell'iter diagnostico. E' da considerare inoltre che patologie legate a mutazioni di altri geni appartenenti alla cascata patogenetica RAS-MAPK sono clinicamente simili alla SN ma possono avere aspetti distintivi.

Sindrome Turner: le anomalie fenotipiche in comune includono la bassa statura, lo pterigio del collo, le anomalie toraciche e la cardiopatia congenita. E' da considerare però che la sindrome Turner è presente solo in soggetti di sesso femminile, è una patologia cromosomica e non genica, legata a monosomia del cromosoma X, le anomalie facciali sono diverse da quelle della SN, così come il tipo anatomico di cardiopatia congenita (prevalentemente ostruzioni sinistre) e la prevalenza di malformazioni renali è maggiore.

Sindrome LEOPARD: anomalie fenotipiche della SN si associano a lentiginosi cutanea generalizzata a insorgenza nei primi anni di vita, predisposizione a sordità neurosensoriale e cardiomiopatia ipertrofica. E' legata a mutazioni specifiche nel gene *PTPN11*, diverse da quelle comunemente presenti in pazienti con SN.

Sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFC): il ritardo psicomotorio è generalmente moderato-severo, possono essere presenti malformazioni cerebrali, predisposizione a epilessia, anomalie cutanee e del capello tipiche, le difficoltà di alimentazione e crescita sono importanti, la facies è più grossolana. La sindrome è legata a mutazioni in 4 geni appartenenti alla cascata RAS-MAPK (*BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *KRAS*).

Sindrome Costello: ha diverse manifestazioni cliniche in comune con la NS e la CFC (difficoltà di crescita, ritardo acquisizioni, cardiopatia congenita, facies, anomalie della cute e dei capelli), ma è legata a mutazioni nel gene *HRAS*.

Neurofibromatosi 1: ha in comune con la SN il ritardo costituzionale di crescita, le dismorfie facciali, le difficoltà di apprendimento e le discromie cutanee. Si differenzia però per il fatto che le macchie caffè-latte sono multiple e possono essere presenti neurofibromi. La cardiopatia congenita è presente solo occasionalmente. Il gene *NF1* fa parte della cascata RAS-MAPK.

2.3 Valutazioni da eseguire alla diagnosi

Esame clinico-dismorfologico

Valutazione dei parametri di accrescimento (peso, lunghezza/altezza, circonferenza cranica) proiettati sulle curve di crescita specifiche per la SN

Valutazione cardiologica con ecocardiografia color-Doppler e ECG

Valutazione oculistica

Esame audio-impedenzometrico o BSERA

Screening ematico della coagulazione

Screening per celiachia

Dosaggio ormoni tiroidei e anticorpi antitiroidei

Ecografia renale, esame urine

Valutazione clinica e eventualmente radiografica per colonna vertebrale e gabbia toracica

Risonanza magnetica cerebrale (RMN) e del midollo spinale cervicale se sintomi neurologici

Valutazione neuropsichiatria, psicologica e logopedia con somministrazione di tests cognitivi.

Visita dermatologica

Consulenza genetica

2.3 Follow-up

I controlli previsti nel follow up sono:

Valutazione auxologica-endocrinologica	ogni 6 mesi fino alla pubertà
Rx polso sinistro per età ossea	annuale se ritardo di crescita ogni 2 anni se crescita normale
TSH, FT4, TPO, IGF1	annuale
Curve da stimolo per GH	se ritardo di crescita
Visita gastroenterologica	se sintomi
Visita dietista	se difficoltà alimentazione
Visita cardiologica e ECG	su indicazione del cardiologo se cardiopatia ogni 2 anni se cuore sano
Ecocardiogramma	su indicazioni del cardiologo
Rx torace	su indicazioni del cardiologo
Visita chirurgica andrologica	su indicazioni specialista
Valutazione nefro-urologica	se patologia
Ecografia renale	su indicazione dello specialista
Esame urine	su indicazione dello specialista
Valutazione chirurgo-vascolare	se anomalie linfatiche
Visita ortopedica	annuale
Rx colonna vertebrale	su indicazione dello specialista
Valutazione odontoiatrica	annuale
Emocromo	annuale

Screening della coagulazione	in presenza di sintomi di coagulopatia prima di procedure chirurgiche
Valutazione neurologica	annuale fino a 4 anni
Valutazione neuropsichiatria	annuale
Valutazione logopedica	se ritardo del linguaggio
Ecografia cerebrale	nel 1° anno di vita se macrocefalia
EEG	se presenti convulsioni
RMN cerebrale	su indicazione di neurologo o neuropsichiatria
Visita neurochirurgica	se malformazione cerebrale
Valutazione otorino	se sintomi
Esame audiometrico	annuale fino alla pubertà su indicazione specialista dopo pubertà
Visita oculistica	su indicazioni specialista
Visita dermatologica	se sintomi

Specialisti da coinvolgere

Gli specialistici da includere nel protocollo di follow up della patologia sono: Pediatra, Cardiologo, Endocrinologo pediatra, Chirurgo andrologo, Gastroenterologo, Chirurgo digestivo, Dietista, Neurologo, Neuropsichiatria, Logopedista, Psicologo, Otorinolaringoiatra, Ortopedico, Dentista, ortodonzista, Oculista, Dermatologo, Radiologo, Chirurgo plastico, Chirurgo vascolare, Ematologo, Neurochirurgo.

3. Terapia

Trattamenti medici e chirurgici

Apparato cardiovascolare

Nei pazienti con stenosi polmonare valvolare con pressione nel ventricolo destro > 80 mmHg è indicato intervento correttivo. Il primo trattamento impostato in genere è la valvuloplastica, effettuata mediante emodinamica interventistica, anche se i risultati sono spesso non risolutivi nella SN rispetto alla popolazione generale a causa della presenza di displasia della valvola. L'intervento cardiocirurgico di valvulotomia polmonare è generalmente efficace. In caso di stenosi valvolare polmonare molto severa è necessario ricorrere ad intervento di sostituzione valvolare. La recidiva di stenosi significativa postintervento è rara, ma spesso, dopo l'intervento, residua un lieve gradiente ventricolo dx-polmonare.

Terapia con farmaci beta-bloccanti è spesso usata per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. In caso di mancata risposta al trattamento farmacologico nella cardiomiopatia ipertrofica può essere indicato intervento di miectomia o trapianto cardiaco.

In tutti i soggetti con malformazione cardiaca è indicata profilassi per l'endocardite batterica in caso di interventi odontoiatrici, interventi chirurgici, cateterismi cardiaci o altre procedure che possono favorire le infezioni.

Accrescimento

Il trattamento con ormone della crescita (GH) viene preso in considerazione dall'endocrinologo in caso di 1) marcato deficit di crescita staturale; 2) provato deficit di GH; 3) possibile difetto nell'asse GH-IGF1; 4) documentata risposta al trattamento.

Le difficoltà nell'alimentazione sono trattate come nella popolazione generale. In rari casi è necessario il ricorso alle indicazioni della disfagia.

Neurosviluppo

L'ipotonìa si beneficia di trattamento fisioterapico.

In caso di ritardo di sviluppo cognitivo occorre impostare trattamento con psicomotricità e terapia cognitiva di stimolo.

Sono utilizzabili strategie riabilitative individualizzate in base ai risultati dei tests neuropsichiatrici per aree cognitive specifiche.

E' indicata logoterapia se è presente ritardo del linguaggio.

In caso di epilessia può essere indicata terapia medica anticonvulsivante e il trattamento è sovrapponibile a quello dei protocolli utilizzati nella popolazione generale.

In presenza di malformazioni cerebrali, alcune di queste necessitano di intervento neurochirurgico.

Apparato oculare

La maggior parte dei difetti oculari non necessitano di trattamento chirurgico, ma è possibile correggere ambliopia, difetto di refrazione e strabismo con con lenti oculari e/o occlusione.

L'intervento chirurgico può essere indicato per la ptosi palpebrale e per la cataratta.

Coagulazione

Il trattamento delle patologie della coagulazione è personalizzato in base alle specifico difetto diagnosticato e alla sintomatologia.

E' controindicato l'uso di farmaci a base di acido acetilsalicilico.

Apparato linfatico

Il monitoraggio e trattamento del linfedema cronico degli arti inferiori prevede: 1) accurata igiene delle estremità; 2) calzature comode; 3) monitoraggio delle fissurazioni degli spazi interdigitali, dell'impetigine e della follicolite, con uso di farmaci antibiotici all'occorrenza.

Il chilotorace può essere trattato mediante drenaggio con toracentesi o shunt pleuroperitoneale. Un effetto di riduzione della produzione di chilo essere ottenuto con la dieta a bassi contenuto di lipidi o con nutrizione parenterale. Se questi provvedimenti non ottengono effetto è indicato intervento chirurgico di legatura del dotto toracico per modificare il flusso linfatico.

Apparato genitourinario

Il criptorchidismo spesso richiede intervento chirurgico, con le modalità adottate anche nella popolazione generale.

Nei maschi con ipogonadismo primario puo' rendersi necessaria terapia con testosterone.

Terapia antibiotica è indicata nei pazienti con malformazioni renali e infezioni delle vie urinarie.

Apparato muscolo-scheletrico

La scoliosi puo' richiedere trattamento con busto o chirurgico, con le modalità adottate nella popolazione generale.

La malocclusione è corretta con interventi ortodontici.

Apparato uditivo

Le otiti medie devono essere trattate con terapia antibiotica.

In caso di sordità neurosensoriale sono indicati apparecchi acustici.

4. Implementazione del PDTA

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP (06/68181) chiedendo un appuntamento per VISITA GENETICA.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata la eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Medici referenti:

Dott.ssa Maria Cristina Digilio (digilio@opbg.net)

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale:

<http://www.ospedalebambinogesu.it>

Aspetti socio-assistenziali

I pazienti con SN hanno diritto ad eseguire le prestazioni sanitarie correlate alla patologia in regime di esenzione totale dal ticket sanitario. Tale esenzione avviene tramite codice aspecifico R99 (senza necessità di esibire un tesserino di esenzione) durante tutta la fase di accertamenti e RN1010 dopo la definizione diagnostica e rilascio di apposita scheda di malattia rara ad opera dei centri e/o presidi autorizzati dalla Regione.

In relazione al quadro clinico sono da considerare le normative che regolano l'invalidità civile (si vedano Legge 30 marzo 1971, n. 118 e Legge 5 febbraio 1992, n. 104).

5. Le associazioni

I centri di riferimento sanitari forniscono alle famiglie informazioni riguardanti i contatti con le associazioni di pazienti attive sul territorio italiano o estero. In Italia è possibile segnalare l'associazione dei pazienti con sindrome Noonan (AngeliNoonan onlus, sito web: www.angelinoonan.it) e l'associazione per le sindromi Noonan-varianti (CFC e Costello) (Associazione Italiana Sindrome di Costello A.I.S.C., sito web: www.sindromedicostello.it).

Esiste inoltre la Federazione Italiana Malattie Rare, www.uniamo.org (UNIAMO) che riunisce le varie associazioni di pazienti con patologie rare.

Bibliografia

1. Allanson JE, Bohring A, Dörr HG, Dufke A, Gillissen-Kaesbach G, Horn D, König R, Kratz CP, Kutsche K, Pauli S, Raskin S, Rauch A, Turner A, Wieczorek D, Zenker M. The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet.* 2010;152A:1960–6.
2. Beneteau C, Cavé H, Moncla A, Dorison N, Munnich A, Verloes A, Leheup B. *SOS1* and *PTPN11* mutations in five cases of Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1216–21.
3. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. *PTPN11* mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5377–81.
4. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, König R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi VA, Kucheralapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digilio C, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. A restricted spectrum of *NRAS* mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(1):27–9. [[PMC free article: PMC3118669](#)] [[PubMed: 19966803](#)]
5. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M. Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009;41:1022–6. [[PMC free article: PMC2765465](#)] [[PubMed: 19684605](#)]
6. Dahlgren J. GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:46–48. [[PubMed: 20029237](#)]
7. Denayer E, Devriendt K, de Ravel T, Van Buggenhout G, Smeets E, Francois I, Sznajder Y, Craen M, Leventopoulos G, Mutesa L, Vandecasseye W, Massa G, Kayserili H, Sciort R, Fryns JP, Legius E. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and *SOS1* or *RAF1* mutations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010;49:242–52.]
8. Derbent M, Oncel Y, Tokel K, Varan B, Haberal A, Yazici AC, Legius E, Ozbek N. Clinical and hematological findings in Noonan syndrome patients with *PTPN11* mutations. *Am J Med Genet.* 2010;152A:2768–2774.
9. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A et al: Grouping the multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the *PTPN11* gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 389-394.
10. Digilio MC, Marino B, Sarkozy A, Versacci P, Dallapiccola B: The heart in Ras-MAPK pathway disorders; in Zenker M (ed): Noonan Syndrome and Related Disorders. *Monogr Hum Genet.* Basel, Karger, 2009, vol 17, pp 109-118.
11. Digilio MC, Baban A, Dentici ML, Versacci P, Capolino R, Ferese R, De Luca A, Tartaglia M, Marino B, Dallapiccola B. RASopathies: Clinical Diagnosis in the First Year of Life. *Mol Syndromol.* 2011 Sep;1(6):282-289.
12. Digilio MC, Romana Lepri F, Dentici ML, Henderson A, Baban A, Cristina Roberti M, Capolino R, Versacci P, Surace C, Angioni A, Tartaglia M, Marino B, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect in patients with RASopathies. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jul 11. doi: 10.1038/ejhg.2012.145. [Epub ahead of print]
13. Digilio MC, Romana Lepri F, Dentici ML, Henderson A, Baban A, Cristina Roberti M, Capolino R, Versacci P, Surace C, Angioni A, Tartaglia M, Marino B, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect in patients with RASopathies. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jul 11. doi: 10.1038/ejhg.2012.145.
14. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. *PTPN11* (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5156–60.

15. Hastings R, Newbury-Ecob R, Ng A, Taylor R. A further patient with Noonan syndrome due to a *SOS1* mutation and rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(10):967–8. [[PubMed: 20607846](#)]
16. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):18–22.
17. Holder-Espinasse M, Winter RM. Type I Arnold-Chiari malformation and Noonan syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2003;12:275.
18. Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, Yntema HG, Lachmeijer AM, Go AT. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the *PTPN11* and the *KRAS* genes. *Prenat Diagn*. 2010;30(3):284–6.
19. Jafarov T, Ferimazova N, Reichenberger E. Noonan-like syndrome mutations in *PTPN11* in patients diagnosed with cherubism. *Clin Genet*. 2005;68:190–1.
20. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady A, van Reen M, Elsayi MM, Hol F, Jeffrey S, Patton MA. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet*. 1994;8:357–360.
21. 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.
22. Jongmans MC, Hoogerbrugge PM, Hilkens L, Flucke U, van der Burgt I, Noordam K, Ruitkamp-Versteeg M, Yntema HG, Nillesen WM, Ligtenberg MJ, van Kessel AG, Kuiper RP, Hoogerbrugge N. Noonan syndrome, the *SOS1* gene and embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49:635–41.
23. Kratz CP, Zampino G, Kriek M, Kant SG, Leoni C, Pantaleoni F, Oudesluys-Murphy AM, Di Rocco C, Kloska SP, Tartaglia M, Zenker M. Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline *KRAS* mutations. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):1036–40.
24. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005a;47:35–8.
25. Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K, Stone J, Edelmann L, Richard G, Gelb BD, Komreich R. *PTPN11* analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet*. 2009;75(2):190–4.
26. Lee WH, Raas-Rotschild A, Miteva MA, Bolasco G, Rein A, Gillis D, Vidaud D, Vidaud M, Villoutreix BO, Parfait B. Noonan syndrome type I with *PTPN11* 3 bp deletion: structure-function implications. *Proteins*. 2005b;58(1):7–13. [[PubMed: 15521065](#)]
27. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, Cordeddu V, Williams BJ, Dentici ML, Caputo V, Venanzi S, Bonaguro M, Kavamura I, Faienza MF, Pilotta A, Stanzial F, Faravelli F, Gabrielli O, Marino B, Neri G, Silengo MC, Ferrero GB, Torrente I, Selicorni A, Mazzanti L, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2011 Jul;32(7):760-72.
28. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, Vidaud M, Le Bouc Y. Noonan syndrome: Relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:300–6.
29. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(11):1079–84.
30. Marino B, Gagliardi MG, Digilio MC et al: Noonan syndrome: structural abnormalities of the mitral valve causing subaortic obstruction. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 949-952.
31. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999; 135: 703-706.

32. Moschovi M, Touliatou V, Papadopoulou A, Mayakou MA, Nikolaidou-Karpathiou P, Kitsiou-Tzeli S. Rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome phenotype and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(5):341–4. [[PubMed: 17483716](#)]
33. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cavé H, Verloes A, Nishio K, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Kondoh T, Addor MC, Coeslier-Dieux A, Vincent-Delorme C, Tabayashi K, Aoki M, Kobayashi T, Guliyeva A, Kure S, Matsubara Y. Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet.* 2008;53:834–41.
34. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Heron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cave H. CFC and Noonan syndromes due to mutations in RAS/MAPK signaling pathway: genotype/phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:763–771.
35. Neumann TE, Allanson J, Kavamura I, Kerr B, Neri G, Noonan J, Cordeddu V, Gibson K, Tzschach A, Krüger G, Hoeltzenbein M, Goecke TO, Kehl HG, Albrecht B, Luczak K, Sasiadek MM, Musante L, Laurie R, Peters H, Tartaglia M, Zenker M, Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:420–5.
36. Noonan JA. Noonan syndrome. In: Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Adults.* New York: Guilford Press; 2005a:308-19.
37. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders. *Prog Pediatr Cardiol.* 2005b;20:177–85.
38. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;123A:68–71.
39. Noonan Syndrome Guideline Development Group. *Management of Noonan syndrome – a clinical guideline (pdf).* University of Manchester: DYSCERNE. Available at www.dyscerne.org. 2010. Accessed 7-25-11.
40. Noordam K. Expanding the genetic spectrum of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:24–7.
41. Noordam C, Peer PGM, Francois I, De Schepper J, van der Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine kinase phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:203–6.
42. Nyström A-M, Ekvall S, Berglund E, Björkvist M, Braathen G, Duchon K, Enell H, Holmberg E, Holmlund U, Olsson-Engman M, Annerén G, Bondeson M-L. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet.* 2008;45:500–506.
43. Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, Mori O, Yazawa T, Fujita K, Seino Y, Kubo T, Tanaka H, Nishi Y, Yoshimoto M. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J.* 2004;51:61–8.]
44. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005;94:1232–7.
45. Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:31–35.
46. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, López Siguero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39:1007–12.
47. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009;8(3):275–82. Pierpont EI, Weismer SE, Roberts AE,

- Tworog-Dube E, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Seidenberg MS. The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53(4):917–32.
48. Razaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y, Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39:1013–7. [[PubMed: 17603482](#)]
49. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39:70–4.
50. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2338–44.
51. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746–59.
52. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, Scioletti AP, Esposito G, Cordeddu V, Lepri F, Petrangeli V, Dentici ML, Mancini GM, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Ferrero GB, Silengo MC, Memo L, Stanzial F, Faravelli F, Stuppia L, Puxeddu E, Gelb BD, Dallapiccola B, Tartaglia M. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2009;30(4):695–702.
53. Sarkozy A, Conti E, Seripa D et al: Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003; 40: 704-708.
54. Sarkozy A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Tartaglia M, Dallapiccola B. Noonan's syndrome and related disorders: clinical-molecular update and guidelines. *Ital J Pediatr* 2006 Oct; 32(5):145-155.
55. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:331–6.
56. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92:128–32.
57. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, Patton MA, Sorcini M, van der Burgt I, Jeffery S, Gelb BD. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004a;75:492–7.
58. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, Brunner HG, Bertola DR, Crosby A, Ion A, Kucherlapati RS, Jeffery S, Patton MA, Gelb BD. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1555–63. [[PMC free article: PMC379142](#)]
59. Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, Palmi C, Carta C, Pession A, Aricò M, Masera G, Basso G, Sorcini M, Gelb BD, Biondi A. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia. *Blood.* 2004b;104:307–13.
60. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, Zampino G, Burgt I, Palleschi A, Petrucci TC, Sorcini M, Schoch C, Foa R, Emanuel PD, Gelb BD. Diversity and Functional Consequences of Germline and Somatic PTPN11 Mutations in Human Disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:279–90.
61. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001;29:465–8.]

62. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, Pandit B, Oishi K, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Martin J, Bristow J, Carta C, Lepri F, Neri C, Vasta I, Gibson K, Curry CJ, Siguero JP, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Bar-Sagi D, Gelb BD. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39:75–9. [[PubMed: 17143282](#)]
63. Tofil NM, Winkler MK, Watts RG, Noonan J. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:352–4. [[PubMed: 15857538](#)]
64. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, Brunner HG. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr.* 1999;135:707–13.
65. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
66. Verhoeven W, Wingbermuehle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:191–6.
67. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:15–23.
68. Wolvius EB, de Lange J, Smeets EE, van der Wal KG, van den Akker HP. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1289–92.
69. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, Kanegane H, Ohyama K, Onishi T, Hanew K, Okuyama T, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T. 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.
70. Yoshida R, Miyata M, Nagai T, Yamazaki T, Ogata T. A 3-bp deletion mutation of *PTPN11* in an infant with severe Noonan syndrome including hydrops fetalis and juvenile myelomonocytic leukemia. *Am J Med Genet A.* 2004b;128A:63–6.
71. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:368–74.
72. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, Korinthenberg R, Kreiss-Nachtsheim M, Meinecke P, Morlot S, Mundlos S, Quante AS, Raskin S, Schnabel D, Wehner LE, Kratz CP, Horn D, Kutsche K. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations. *J Med Genet.* 2007;44:131–5.