

Klinische genetica (43): het Noonansyndroom

Dr. I. van der Burgt, Klinisch geneticus, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. C. Noordam, Kinderendocrinoloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

Dr. G. Thoonen, Orthopedagoog, De Berkenschutse/Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Noonansyndroom (*Noonan syndrome*)

Het Noonansyndroom is een relatief onbekend, erfelijk syndroom, dat evenwel minder zeldzaam is dan men zou denken. De prevalentie wordt geschat op 1:1.000 tot 1:2.500 pasgeborenen. Zodoende krijgt bijna iedere arts die met kinderen werkt, met het Noonansyndroom te maken. In dit artikel bespreken we de klinische verschijnselen en de genetische aspecten van het syndroom. Aandacht wordt geschonken aan de soms moeilijk te stellen klinische diagnose en de veranderingen in de loop van het leven van iemand met het Noonansyndroom. Ook de recente inzichten in groei en groeihormoonbehandeling, en de specifieke voedings-, leer- en gedragsproblemen komen aan bod.

EXPRESINFORMATIE

Typisch voor het Noonansyndroom is de aanwezigheid van een aangeboren hartafwijking, kenmerkende gelaatstrekken en een geringe lichaamslengte. Bij jonge kinderen kunnen voedingsproblemen voorkomen. Bij oudere kinderen komen een vertraagde ontwikkeling en een verhoogde bloedingsneiging aan het licht. De puberteit, die later aanvangt, kan problematisch verlopen door een beperkt sociaal inschattingsvermogen en beperkte adaptieve vaardigheden.

Klinisch beeld

• Algemene kenmerken

Het Noonansyndroom wordt met name gekenmerkt door een aangeboren hartafwijking, typische gelaatstrekken en een kleine lengte.

Een hartafwijking komt voor bij circa 70% van de patiënten. Het merendeel van deze hartafwijkingen betreft een valvulaire pulmonalisstenose, maar ook andere structurele hartafwijkingen komen voor. Circa 20% van de patiënten heeft hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, die in zeldzame gevallen ernstig en zelfs letaal kan verlopen.

De karakteristieke gelaatskenmerken van het Noonansyndroom veranderen met de leeftijd.

Pasgeborenen hebben vaak enig oedeem met een *webbed neck*. Het voorhoofd is breed en hoog, er is hypertelorisme, een- of tweezijdige ptosis, antimongoloïde oogstand (naar beneden staande buitenste ooghoeken) laagstaande naar achteren gekantelde oren met een dikke helix en een korte brede hals met een lage haargrens. Tijdens de kinderjaren wordt het gelaat driehoekig van vorm. De ptosis gaat meer opvallen en de neuswortel komt omhoog. De volwassene met het Noonansyndroom heeft opvallend diepe nasolabiale plooien en een hoge haargrens.

De geringe lengte is het kenmerk waarmee personen met het Noonansyndroom zich in de kinderjaren vaak bij een arts presenteren. Afhankelijk van de definitie en de selectie van de onderzoeksgroep komt kleine lengte voor bij 50 tot 70% van patiënten met het Noonansyndroom. De gemiddelde eindlengte voor mannelijke patiënten bedraagt 162,5 cm en voor vrouwen 152,7 cm.

Naast deze drie hoofdkenmerken – typisch gelaat, hartafwijking en kleine lengte – zijn er nog veel andere opvallende verschijnselen die aanwezig kunnen zijn, zoals voedingsproblemen en een trage motorische ontwikkeling in het eerste levensjaar, een verhoogde bloedingsneiging, leerproblemen, gehoor- en visusproblemen en lymfoedeem.

In de volgende alinea's kijken we naar de ontwikkeling van de symptomen in de loop van het leven van de patiënt.

Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Noonansyndroom

Kinderen met het Noonansyndroom zijn individueel zeer verschillend. De meerderheid van hen zal (vrijwel) normaal functioneren. Zij behoeven echter extra zorg en begeleiding, met name gedurende de kinderjaren. De volgende punten vormen een beknopte leidraad voor de medische begeleiding van patiënten.

Diagnose/neonataal

- bespreek de fenotypische bevindingen met de ouders
- laat chromosomenonderzoek uitvoeren
- zorg voor een volledige cardiologische evaluatie, en gedurende de kinderjaren follow-up
- bespreek mogelijke hypotonie, voedingsproblemen en *failure to thrive*

Groei

- bespreek het 'normale' groeipatroon van kinderen met het Noonansyndroom
- zorg voor follow-up van groei en ontwikkeling
- overleg bij ernstige groeiachterstand (lengte SD-score < -2,5 SD) met een kinderendocrinoloog

Bloedingsneiging

- bespreek de kans op het snelle ontstaan van blauwe plekken en doe op indicatie coagulatiestudies
- voer preoperatief screenend onderzoek uit met daarbij in ieder geval een bepaling van de protrombinetijd, partiële trombinetijd, bloedingstijd en trombocytenaantal
- schrijf perioperatief tranexaminezuur voor

Ontwikkeling

- bespreek de mogelijkheid van een vertraagde motorische ontwikkeling in het eerste jaar en regel zo nodig fysiotherapeutische begeleiding
- het actief taalgebruik komt enigszins verlaat op gang en dan zijn er vaak articulatieproblemen; start zo nodig logopedie hiervoor
- bespreek de mogelijkheid van een milde verstandelijke beperking met de ouders
- laat de patiënt zo nodig op 5-jarige leeftijd (neuro)psychologisch testen en laat de school adviseren op basis hiervan
- laat op de schoolleeftijd in ieder geval eenmalig een oogheelkundig onderzoek verrichten

● Prenatale periode

Bij de foetus kan vroege echoscopie een verdikte nekplooi aan het licht brengen met of zonder oedeemvorming elders. Als een punctie wordt verricht, wordt een normaal chromosoompatroon gevonden. Soms kan er sprake zijn van een levensbedreigende foetale hydrops. Een structurele hartafwijking kan prenataal eveneens opgemerkt worden. Tijdens de zwangerschap van een kind met het Noonansyndroom ontstaat vaak een hydramnion.

● Neonatale periode en eerste levensjaar

Het geboortegewicht is meestal normaal, hoewel aanwezig oedeem tot een tijdelijke gewichtsvermeerdering kan leiden. Dit extra vocht wordt doorgaans in de eerste levensweek verloren. In de eerste levensmaanden buigen gewicht- en lengtecurve af.

Ongeveer 75% van alle pasgeborenen met het Noonansyndroom heeft voedingsproblemen. Moeizaam drinken met verlengde voedingstijd komt voor bij 15%, ernstige problemen met zeer langzaam drinken en spugen bij 38% en nog ernstiger problemen – waarvoor sondevoeding geïndiceerd is gedurende meer dan 2 weken – bij 24% van de kinderen. Motiliteitsstoornissen van de darm, die verbeteren met de tijd, zijn bij deze kinderen beschreven.

Omdat een relatie tussen genoemde voedingsstoornissen en aanwezige groei problemen niet duidelijk is, is het de vraag of een maximale, vaak frustrerende, inspanning om een verbetering van de voedingstoestand te bewerkstelligen wel de moeite waard is. De voedingsproblemen verdwijnen vrijwel altijd in de loop van het tweede levensjaar.

Op zuigelingenleeftijd zijn de meeste kinderen met het Noonansyndroom hypotoon. De motorische ontwikkeling is enigszins vertraagd. De gemiddelde leeftijd waarop de kinderen gaan zitten is circa 10 maanden, de gemiddelde leeftijd waarop ze los gaan lopen ongeveer 21 maanden.

Circa 75% van alle jongens met het Noonansyndroom hebben niet-ingedaalde testes bij de geboorte (cryptorchisme). De aangeboren hartafwijking leidt bij de minderheid tot operatief ingrijpen. Meestal is de valvulaire pulmonalisstenose mild, evenals de eventueel aanwezige cardiomyopathie.

• Kindertijd (1-12 jaar)

De belangrijkste problemen ten gevolge van het Noonansyndroom vragen om extra aandacht tijdens de kinderjaren. De verminderde lengtegroei, de vertraagde ontwikkeling, de aanwezige visus- en gehoorproblemen, en de bloedingsneiging komen in deze jaren tot uiting en zijn redenen voor medische zorg en begeleiding.

– Groei

De lengtegroei blijft vanaf één à anderhalf jaar relatief constant, doorgaans onder de curve van -2 SD. De oorzaak van de kleine lengte is onduidelijk. Een klassiek groeihormoontekort bestaat er niet. Plasmawaarden voor de insulineachtige groeifactor (IGF)-I zijn normaal en meestal is de respons van groeihormoon op groeihormoonstimulatie normaal. Een 'intrinsiek' probleem, zoals een collageenafwijking, zou gezien het voorkomen van de borstkasafwijking, bloedingsneiging en dysplastische pulmonaalkleppen, een mogelijkheid zijn. Harde aanwijzingen hiervoor ontbreken echter. Gerelateerde aandoeningen, zoals de hartafwijking, bleken geen verklaring te bieden voor de verminderde lengtegroei. Ook de veelal ernstige voedingsproblemen in het eerste levensjaar verklaren de kleine lengte niet.

Het effect van behandeling met humaan groeihormoon op de lengtegroei van kinderen met het Noonansyndroom werd in een studie nagegaan. Resultaten van deze behandeling zijn bekend tot maximaal 3 jaar humaan-GH-behandeling. De groeisnelheid neemt aanvankelijk toe, maar dit effect neemt af in de tijd en de botrijping verloopt versneld (zie ook casus). Het effect op de eindlengte is derhalve (nog) onduidelijk.

– Ontwikkeling

De ontwikkeling van taal en spraak verloopt doorgaans vertraagd. Actief taalgebruik komt verlaat op gang met het gebruik van tweewoordzinnen bij circa 31 maanden. Vaak zijn er articulatieproblemen. Tevens hebben de kinderen nogal eens een gehoorstoornis door sereuze otitis media. Kinderen met het Noonansyndroom hebben een verhoogde kans op een milde verstandelijke beperking. Het gemiddelde IQ bedraagt 85, maar met een zeer grote spreiding (50-130). Een gedeelte van de kinderen volgt speciaal onderwijs. Zij hebben specifieke leer- en gedragsproblemen met veelal de kenmerken van een non-verbale leerstoornis. Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen de ernst van de verstandelijke beperking en de ernst van het fenotype. Kinderen met een mild fenotype hebben een gemiddeld IQ van 90,8 en kinderen met een ernstig fenotype een gemiddeld IQ van 80,6. Oogheelkundige afwijkingen komen eveneens frequent voor; ze presenteren zich meestal op schoolleeftijd. Beschreven zijn strabismus, al dan niet met amblyopie, myopie en hypermetropie.

– Bloedingsneiging

Veel kinderen hebben klachten die passen bij een toegenomen bloedingsneiging. De klachten kunnen variëren van het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken tot fors en langdurig nabloeden bij operatieve ingrepen, die bijvoorbeeld nodig kunnen zijn wegens cryptorchisme. Levensbedreigende bloedingen passen niet bij het Noonansyndroom.

De precieze oorzaak van de verhoogde bloedingsneiging is niet bekend. Er worden wel afwijkingen in enkele stollingsfactoren gemeten, maar er is geen verband aangetoond tussen de bloedingsneiging en de bevindingen in het laboratorium.

Casus

Tony is het enige kind van een Nederlandse moeder en Italiaanse vader. Tijdens de zwangerschap werden meerdere echoscopieën verricht. Uiteindelijk leek alles goed, behalve een ruime hoeveelheid vruchtwater. Tony werd na 41 weken zwangerschap geboren. Hij had een geboortegewicht van 3.520 gram en een lengte van circa 52 cm. Na de geboorte moest Tony meteen in de couveuse omdat het niet goed met hem ging. Hij had onder andere een tracheomalacie. Ook had hij een valvulaire pulmonaalstenose.

In de eerste weken verloor hij veel gewicht en pas na 6 weken was hij weer terug op zijn geboortegewicht. De voeding gaf veel problemen. Tony nam de voeding moeizaam en groeide slecht. Na enkele maanden namen de voedingsproblemen af, maar hij wilde erg lang alleen babyvoeding uit potjes eten. Daarna had Tony een grote voorkeur voor Italiaans eten, maar hij bleef jaren lang een slechte eter. Hij groeide ook weinig in lengte en gewicht. Tony was vanaf zijn geboorte hypotoon en zijn motorische ontwikkeling verliep enigszins vertraagd. Hij kon zitten met 12 maanden en zelfstandig lopen met 20 maanden.

Tijdens de kinderjaren had hij regelmatig otitiden, meerdere keren werden buisjes geplaatst. Op 4-jarige leeftijd werd Tony geopereerd aan zijn pectus excavatum. De lengtegroei bleef duidelijk achter en werd zorgwekkend. Toen Tony bijna 9 jaar oud was, had hij een lengte van 114,4 cm (-4SDS). In dat jaar startte in het UMCN St. Radboud een studie naar het effect van groeihormoon op de lengtegroei bij het Noonansyndroom. Tony was een van de eerste kinderen die hieraan meedeed en werd daarom uitgebreid onderzocht. Hij had de gelaatstrekken die bij het Noonansyndroom passen, de aangeboren valvulaire pulmonaalstenose en de kleine lengte. Bij zijn moeder werden deze gelaatstrekken echter ook herkend. Zij had een volwassen lengte bereikt van 155,5 cm en ze was geboren met een atriumseptumdefect. Toen werd duidelijk dat Tony en zijn moeder het Noonansyndroom hebben. Bij hen is dus sprake van de autosomaal-dominante vorm van Noonansyndroom. Met DNA-onderzoek werd de verantwoordelijke mutatie in het Noonansyndroom-1-gen aangetoond bij beiden.

Bij de start van de groeihormoontherapie was de kleine lengte het grootste probleem voor Tony. De valvulaire pulmonaalstenose was zeer mild. Tony volgde naar tevredenheid het speciale onderwijs. Het groeihormoon moest dagelijks subcutaan gespoten worden. Dit heeft Tony tot heden gedaan, in totaal al 10 jaar lang. Hij groeide daarbij gestaag en bereikte een lengte van 161,5 cm. De behandeling heeft Tony nooit als negatief ervaren en het resultaat was, vooral in de beginjaren, geweldig. De eerste periode diende zijn moeder het GH toe, maar na verloop van tijd wilde hij dat zelf doen. De bijbehorende controlebezoeken aan het ziekenhuis verliepen doorgaans zeer plezierig. Hoewel Tony heel blij is met zijn lengtegroei, mede dankzij de GH-therapie, is hij klein ten opzichte van zijn leeftijdsgenoten en daarmee heeft hij met tijd en wijlen moeite. Inmiddels is hij een jongeman van 20 jaar.

Tijdens de puberteit is het wisselend goed gegaan. Hij is na een problematische tijd van een IVMBO-school gegaan. Er was voor hem geen goede aansluiting in het voortgezette onderwijs. Na enkele tijdelijke baantjes is Tony nu met behulp van een jobcoach en via een integratieproject werkzaam als productiemedewerker.



Afbeelding 1 – Tony op de leeftijd van 9 jaar, samen met zijn moeder.



Afbeelding 2 – Tony 16 jaar oud.

● Puberteit en adolescentie

Bij jongens en meisjes met het Noonansyndroom treedt de puberteit gemiddeld twee jaar later op dan bij hun leeftijdsgenoten. Dat betekent dat bij meisjes de menarche doorgaans op 15- à 16-jarige leeftijd optreedt. De lengtegroei gaat langer door dan bij leeftijdsgenoten, iets wat het meest opvalt bij de jongens.

De fertiliteit van jongens met het Noonansyndroom is verminderd. Gedeeltelijk lijkt dit gerelateerd aan het cryptorchisme bij de geboorte. Meisjes met het Noonansyndroom hebben geen fertiliteitsproblemen.

Een beperkt sociaal inschattingvermogen en beperkte adaptieve vaardigheden komen nogal eens voor. Dat kan met name in de puberteit tot problemen leiden. In de thuissituatie moeten veel structuur, regelmaat en routine worden aangeboden en moeten sociale vaardigheden worden gestimuleerd. Op school is extra ondersteuning nodig door didactische maatregelen zoals accommodatie (onder andere mondelinge toetsen) en modificatie (bijvoorbeeld het beperken van visuele informatie). Ook presteren personen met het Noonansyndroom slechter onder tijdsdruk.

Waar komt de benaming Noonansyndroom vandaan?



In 1959 werd dr. Jacqueline Noonan als kindercardioloog aangesteld aan de Universiteit van Iowa, waar zij, samen met Dorothy Ehmke, een klinische studie startte. In hun studie betrokken zij 833 kinderen die naast de aangeboren hartafwijking nog andere aangeboren afwijkingen hadden. Bij negen van hen stelden zij een uniek syndroom vast. Zij publiceerde haar bevindingen in 1963. In 1968 was de groep uitgegroeid tot 19 kinderen, 12 jongens en 7 meisjes. Dr. Noonan beschreef deze groep met de titel 'Hypertelorism with Turner phenotype'.

Het eponiem 'Noonan's syndrome' werd voor het eerst gebruikt in 1965 door prof. dr. John M. Opitz. Terugkijkend heeft een Russische student genaamd Kobylinski de eerste patiënt met het Noonansyndroom beschreven in 1883. Inmiddels zijn er honderden patiënten beschreven over de gehele wereld en meerdere uitstekende overzichtsartikelen gepubliceerd.

Afbeelding – Professor dr. Jacqueline Noonan in 2000 op bezoek in Nederland voor de promotieplechtigheid van dr. I. van der Burgt (eerste auteur van dit artikel).

● Volwassenen

Op de volwassen leeftijd komen nieuwe medische problemen niet vaak voor. Sommige volwassen patiënten zullen gezondheidsproblemen hebben ten gevolge van de al bestaande aangeboren afwijkingen, zoals een aangeboren hartafwijking, abnormaal lymfiesysteem of urinewegafwijkingen. De meeste volwassenen met het Noonansyndroom zijn evenwel gezond en behoeven geen specifieke medische aandacht.

EXPRESINFORMATIE

De diagnose wordt op klinische gronden gesteld. In 2001 werd een eerste gen ontdekt dat het Noonansyndroom kan veroorzaken. Bij de helft van de patiënten is er sprake van familiair voorkomen van het syndroom, de andere helft zijn sporadische patiënten. In het merendeel van de gevallen erft de ziekte autosomaal-dominant over.

Diagnostiek

Hoewel onlangs een belangrijk oorzakelijk gen voor het Noonansyndroom werd gelokaliseerd, wordt de diagnose vooralsnog op klinische gronden gesteld. Het stellen van de diagnose kan echter moeilijk zijn, met name op volwassen leeftijd. Het fenotype kan variëren van een normaal functionerende volwassene met milde dysmorphe gelaatstreken tot een oedemateuze dysmorphe neonat met een levensbedreigende cardiomyopathie. Vanwege deze grote variatie in expressie is het van belang betrouwbare eenduidige diagnostische criteria te gebruiken. Sinds 1994 is een scoringssysteem in gebruik dat gebaseerd werd op zes belangrijke kenmerken (zie tabel). Het diagnostisch proces start steeds met het gelaat, hoewel deze gelaatskenmerken heel subtiel kunnen zijn. De klinische diagnose Noonansyndroom wordt niet gesteld wanneer er geen faciale kenmerken aanwezig zijn.

Oorzaak

Het Noonansyndroom is een genetische aandoening. In 2001 werd een eerste belangrijk gen dat Noonansyndroom kan veroorzaken, gelokaliseerd. Het betreffende gen, het proteïne tyrosinefosfatase-gen (PTPN11), wordt daarom ook het 'Noonansyndroom-1-gen' genoemd. Dit gen speelt een belangrijke rol in verschillende embryologische ontwikkelingsprocessen, onder andere die van de cardiale semilunaire valvulogenese.

Bij circa 50% van alle personen met klinisch Noonansyndroom kan de verantwoordelijke mutatie in dit Noonansyndroom-1-gen worden opgespoord met DNA-onderzoek. Patiënten bij wie geen mutatie in het Noonansyndroom-1-gen aangetoond kan worden, hebben het syndroom meer dan waarschijnlijk gekregen door een mutatie in een ander gen dat nu nog onbekend is.

Tabel

Scoringssysteem voor het Noonansyndroom

Kenmerk	A = major	B = minor
1. Gelaat	typisch	suggestief
2. Hartafwijking	valvulaire pulmonalisstenose HOCM en/of typisch ECG	andere afwijkingen
3. Lengte	< -2 SD	< -1 SD
4. Thorax	pectus carinatum/excavatum	brede thorax
5. Familie	eerstegraads definitief Noonansyndroom	eerstegraads suggestief Noonansyndroom
6. Andere	(alle 3 bij jongens): mentale retardatie, cryptorchisme, dysplastisch lymfevaatsysteem	1 van deze afwijkingen

Definitieve diagnose: kenmerk 1 A + één van 2A-6A of twee van 2B-6B; kenmerk 1B + twee van 2A-6A of drie van 2B-6B

Erfelijkheidsadviesing

De manier van overerving is voor de meeste patiënten autosomaal-dominant. De helft van de patiënten met het Noonansyndroom heeft de aandoening gekregen via de ouders. Wanneer een ouder het Noonansyndroom heeft, is de kans 50% om een kind met het syndroom te krijgen. De aangedane ouder is driemaal vaker de moeder dan de vader. Meestal is er maar een beperkt aantal familieleden met het Noonansyndroom. Grote families met veel patiënten zijn zeldzaam. De reden daarvoor is tot heden niet opgehelderd.

De andere helft van de kinderen met het Noonansyndroom zijn 'sporadische patiënten': zij zijn de enigen in hun familie die het Noonansyndroom hebben. Doorgaans is er bij hen sprake van een nieuwe dominante mutatie. Hun kinderen hebben later een kans van 50% op het Noonansyndroom.

In een zeer kleine groep van patiënten wordt een autosomaal-recessieve overerving gezien. Beide ouders zijn dan niet aangedaan, maar zijn dragers van het Noonansyndroom. De kans op een kind met Noonansyndroom is dan 25%. Vooral in deze groep komt de hypertrofische cardiomyopathie voor. DNA-onderzoek naar het Noonansyndroom-1-gen kan de oorzakelijke mutatie opsporen in familiale gevallen en bij sporadische patiënten. Als er een mutatie bekend is, is de optie van prenatale diagnostiek bespreekbaar. Wanneer geen mutatie gevonden wordt in het Noonansyndroom-1-gen blijft de klinische diagnose Noonansyndroom bestaan. Bij hen is sprake van een dominante mutatie in een ander, nog onopgehelderd, gen, of zij hebben de zeer zeldzame autosomaal-recessieve vorm van Noonansyndroom.

Poliklinieken voor Noonansyndroom

Voor personen met het Noonansyndroom zijn er in Nederland twee poliklinieken. Een ervan is vooral gericht op de groei en hormonale ontwikkeling van kinderen met het Noonansyndroom en bevindt zich op de afdeling kindergeneeskunde/kinderendocrinologie van het UMC St. Radboud te Nijmegen. De andere polikliniek bevindt zich op de afdeling klinische genetica van het AZM locatie Maxima Medisch Centrum te Veldhoven. Deze polikliniek richt zich op de diagnostiek, follow-up (al dan niet als *second opinion*) en de erfelijkheidsadviesing in het kader van Noonansyndroom. Ook wordt op consultatiebasis advies gegeven omtrent allerlei aspecten van het Noonansyndroom.

Het ouder- en patiëntennetwerk

In meerdere landen bestaat een actieve ouder- en patiëntenvereniging voor personen met het Noonansyndroom. In Nederland werd in 2003 de Stichting Noonansyndroom Nederland (SNSN) opgericht en meteen een website geopend waar waardevolle informatie te vinden is (www.stichtingnoonansyndroom.nl). Er is een hechte band tussen deze stichting en de eerste twee auteurs van dit artikel, beiden zijn als medisch adviseur aan de stichting verbonden.

Conclusie

Het Noonansyndroom is een relatief veel voorkomende autosomaal-dominante aandoening met als belangrijkste problemen een aangeboren hartafwijking, geringe lichaamslengte, voedingsproblemen in het eerste levensjaar en leer- en gedragsproblemen. Er is sprake van vaak subtiele, maar herkenbare gelaatstrekken, een verhoogde bloedingsneiging in de vorm van snel optredende blauwe plekken, en bij jongens cryptorchisme. De diagnose wordt klinisch gesteld, waarbij een scoringsstelsel van nut kan zijn. In 50% van de gevallen kan de diagnose bevestigd worden door DNA-onderzoek.

Het effect van groeihormoonbehandeling op de eindlengte is nog onduidelijk en deze behandeling vindt alleen experimenteel plaats. Voedingsproblemen bij jonge kinderen zijn lastig te hanteren, maar verdwijnen spontaan en lijken de groei niet negatief te beïnvloeden. Leerproblemen en (in mindere mate) gedragsproblemen komen vaak voor. De didactische en pedagogische uitgangspunten voor de aanpak van een non-verbale leerstoornis vormen een goed aanknopingspunt voor de begeleiding van kinderen met het Noonansyndroom.

■

Geraadpleegde literatuur:

Van der Burgt I. Clinical genetics in Noonan Syndrome. [Thesis]. Radboud University Nijmegen; 2000.

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.

Feng GS. Shp-2 tyrosine phosphatase: signaling one cell or many. *Exp Cell Res* 1999 Nov 25;253(1):47-54.

Noonan JA. Noonan syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics* 1994 (sept):548-55.

Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963;63:468-70.

Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148:220-7.

Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.

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 Jun;70(6):1555-63.

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 Dec;29(4):465-8.

Adres voor correspondentie:

Dr. I. van der Burgt, klinisch geneticus
Academisch ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: ineke.vandербurgt@gen.unimaas.nl