

Befunde bei Noonan Syndrom

Literturzitate, zusammengestellt von
Siegfried Zabransky, Homburg

Erstbeschreibung und Abgrenzung UTS 1968 durch die
Kinderkardiologin Jacqueline Noonan.

Zusammenfassung der wichtigsten Fakten zum NS:
(Zitat aus van der Burgt, 2008):

„Das Noonan-Syndrom (NS) ist gekennzeichnet durch

- Minderwuchs,
- typische faziale Dysmorphien und
- angeborene Herzfehler.

Die **Prävalenz** unter Lebendgeborenen wird auf **1:1.000 bis 1:2.500** geschätzt.

Die hauptsächlichen Gesichtsmerkmale des NS sind Hyper-telorismus mit antimongoloiden Lidachsen, Ptose und tief-sitzende, nach hinten rotierte Ohren mit verdickter Helix.

Die häufigsten Herzfehler beim NS sind Pulmonalstenose und hypertrophische Kardiomyopathie.

Andere Symptome des NS sind Pterygium colli, Thorax-deformität, leichte Minderbegabung, Kryptorchismus, Fütter-probleme im Säuglingsalter, Blutungsneigung und lymphatische Dysplasien.

Das NS wird **autosomal-dominant vererbt**. Etwa die Hälfte der Fälle wird durch **Missense-Mutationen im PTPN11-Gen** (12q24.1) verursacht.

Die Mutationen bedingen eine gesteigerte Aktivität der Nicht-Rezeptor-Protein-Tyrosin-Phosphatase SHP-2.

Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit NS wurden kürzlich Mutationen in anderen Genen der RAS-MAPK-Signaltransduktion (KRAS, SOS1 und RAF1) gefunden.

Die **Mutationsanalyse** erfolgt in Blutproben und soll bei Verdacht auf NS immer empfohlen werden.

Durch molekulare Diagnostik kann das Vorliegen eines NS aber nicht ausgeschlossen werden, denn die Sensitivität aller molekularen Tests zusammengenommen erlaubt z.Zt. nur eine Bestätigung der klinischen Diagnose in weniger als 75% der Patienten.

Differentialdiagnosen sind Ullrich-Turner-Syndrom, Kardio-fazio-kutanes Syndrom, Costello-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und LEOPARD-Syndrom.

Eine **vorgeburtliche DNA-Testung** an Chorionzotten oder einer Fruchtwasserprobe ist möglich, wenn zuvor die ursächliche Mutation in der Familie gefunden wurde. Die Komplexität der Analyse und Zeitmangel erschweren jedoch das Vorgehen, wenn erst bei bekannter Schwangerschaft mit der Suche nach der ursächlichen Mutation begonnen wird.

Auch eine **Präimplantationsdiagnostik** erscheint möglich. An das NS muss bei allen Foeten mit Hydramnion, Pleuraerguss, Ödem, verbreiteter Nackenfalte und normalem Karyotyp gedacht werden.

Die **Betreuung** nimmt Bezug auf die Fütterprobleme im Kleinkinsalter und zielt auf eine Kontrolle der Herzfunktion, des Wachstums und der motorischen Entwicklung.

Physiotherapie und logopädische Behandlung ist bei Bedarf anzubieten.

In den ersten Schuljahren muss eine umfassende Prüfung des Visus und des Gehörs erfolgen.

Vor Operationen ist eine Untersuchung der Blutgerinnung indiziert.

Mit gezielter Betreuung und Beratung entwickeln sich die meisten Kinder normal und werden als Erwachsene normal integriert. Die Zeichen und Symptome bilden sich mit zunehmendem Alter zurück, die meisten Erwachsenen mit NS benötigen keine spezielle medizinische Betreuung mehr.“

Häufigkeit des NS: 1:1000-2500 Lebendgeborene
Häufigste syndromale Ursache für angeborene Herzfehler nach dem Down Syndrom.

Autosomal dominanter Erbgang. Die meisten Fälle (60%) kommen sporadisch vor. Beide Geschlechter sind betroffen.
gene locus 12q24, betroffenes Gen: PTPN11

Genmutaton PTPN11 50%, SOS1 10-15%, KRAS 3%, RAF1 3-15%.

Verantwortlich für die NS-typischen Befunde sind Veränderungen im RAS/RAF-MAPK pathway, sowie für seltene NS-verwandte Syndrome wie das Cardio-facio-cutaneous Syndrom, Costello Syndrom und LEOPARD Syndrom.

Aus den Richtlinien: „Eine Genotypisierung ist grundsätzlich auch bei klinisch eindeutiger Diagnose zu empfehlen, um bestimmte Genveränderungen zu erfassen, die mit besonderen Risiken einhergehen (z.B. schwere hypertrophe Kardiomyopathie bei RAF1-Mutationen, JMML-Risiko bei PTPN11-Mutation T73I und CBL-Mutationen).“

Zitat aus den Richtlinien: „**Genetische Beratung der Eltern eines betroffenen Kindes.**

„Das Wiederholungsrisiko bei gesichertem familiären Vorkommen beträgt 50%, bei sporadischen Fällen mit Neumutation etwa 1% aufgrund der Möglichkeit eines Keimzell-mosaiks eines Elternteils. Die Mutationsrate steigt mit väterlichem Alter.“

Pränatale Diagnostik durch Ultraschall (DEGUM II oder III): Mögliche Hinweise sind gegeben durch Hygroma colli (mit unauffälligem Karyotyp), Pleuraerguss, Hydrops und kardiale Anomalien.

Die **pränatale molekulargenetische Diagnostik** ist bei bekannter familiärer Mutation zuverlässig möglich, anderenfalls nur eingeschränkt (Vielzahl der Gene, Mutationsdetektionsrate nicht vollständig). „

Phänotypische Auffälligkeiten ähnlich dem Ullrich-Turner Syndrom (Hypertelorismus, schräge Lidachsenstellung, u.a.)

Thorax- und WS-Deformitäten.

Bis zu 90% Pectus Carinatum sup. Und Pectus excavatum inf.,
Skoliose 13%

Proportionierter **Kleinwuchs in allen Fällen.**

Mittlere Endgröße: ♀ ~153 cm; ♂ ~165 cm.

80% **Herzfehler**: davon 60% Pulmonalklappenstenose, oft kombiniert mit Vorhofseptumdefekt (25%), und Pulmonalarterienstenose (15).

Mentale leichgradige Retardierung, **Lernschwäche**

70-80% **Hodenmaldescensus**

50-80% **Koagulopathie** mit Blutungsneigung ohne einheitlichen Basisdefekt, Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörung und/oder Partialdefizienzen von Gerinnungsfaktoren (vor allem XI, seltener XII, VIII u.a.).

50% **Augenabnormitäten** bzw. Sehstörungen

10% **neurologische Befunde**, Krämpfleiden; Muskelhypotonie

14% **Hautveränderungen** (Keratosis pilaris atrophicans faciei, trockene Haut, Ekzeme, auffälliges Haar: lockig, kraus, dünn).

Im 1. Lebensjahr häufig rezidivierende **Otitis media**.

Veränderungen des **lymphatischen Systems** können schon intrauterin erkannt werden:

- gehäufte nuchale Transluzenz;
- Polyhydramnion,
- Pleuraergüsse,
- präfrontale Ödeme.

Wachstum bei Noonan Syndrom (nach Rohrer 2009)

Das *intrauterine Wachstum* verläuft normal.

Bei etwa einem Drittel der Schwangerschaften kommt es infolge eines *Hydramnions* zu Komplikationen.

Geburtsgewicht und Geburtslänge liegen im unteren Normbereich.

Die *Längen-Wachstumsgeschwindigkeit* nimmt in den ersten Lebensjahren ab. Die Wachstumskurve kreuzt die Perzentilenlinien nach unten.

Die *präpubertale durchschnittliche Körperhöhe* liegt unter der 3. Perzentile. Sie fällt im weiteren Verlauf meist noch weiter ab.

Ursache des *Kleinwuchses* ist die mit der Genmutation PTPN11 verknüpften *GH-Resistenz*.

Noonan Syndrom und Wachstumshormon

(Stahnke,2002)

Wie beim UTS liegt generell kein Mangel an Wachstumshormon vor. Die meisten kleinwüchsigen Jungen und Mädchen mit Noonan Syndrom wachsen aber dennoch unter der Therapie mit GH besser. Die Datenlage ist aber mangels ausreichender Studien an einem größeren Patientengut auch 2011 noch nicht ausreichend, um über Endgrößen bei GH-Behandelten mit NS gesicherte Aussagen zu machen. Das NS zählt u.a. auch deshalb nicht zu den zugelassenen Indikationen für eine GH-Behandlung.

Da Nebenwirkungen und sog. Adverse Events bei diesen Patienten offensichtlich nicht häufiger auftreten als bei anderen Indikationen beschrieben, kann im Einzelfall die Option der GH-Behandlung erwogen und nach Kostensicherung durch die Krankenkasse auch ein Therapieversuch begonnen werden.

Empfohlene GH-Dosierung wie beim UTS 0.045-0.05 mg/kg/d bzw. 1.4 - 1.5 mg/qm/d

1. **Leitlinien** Pädiatrie A16 Noonan-Syndrom
http://www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A016.php
2. **Rohrer T.** Noonan Syndrome: Introduction and Basic Clinical Features Horm Res 2009;72(suppl 2):3 -7
3. **Stahnke N.** Wachstumshormontherapie beim Ullrich-Turner-Syndrom und beim Noonan Syndrom, in:
Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie, Hrsg. Siegfried Zabransky und Michale B. Ranke, Palatium Verlag Mannheim, 2002, S.69-82
4. **van der Burgt Ineke** Noonan syndrome Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, <http://www.ojrd.com/content/2/1/4>

Dr. I. van der Burgt (Juni 2008) Orphanet:
an online rare disease and orphan drug data base. Copyright,
INSERM 1997.

Verfügbar unter <http://www.orpha.net> Zugriff

Internet-Links:

<http://www.noonan-kinder.de> Noonan Kinder e.V. Deutschland

<http://de.wikipedia.org/wiki/Noonan-Syndrom>

<http://www.humangenetik.gwdg.de/Seiten/Infoblatt%20Noonan.html> Information Institut für Humangenetik Uni Göttingen
wehner@gwdg.de Anforderung: DNA Diagnostik Noonan-Syndrom (PTPN11)

http://www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A016.php

Leitlinien Pädiatrie A16 Noonan-Syndrom

© 2011 Elsevier GmbH, München

Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

Noonan Syndrome Guideline Development Group: Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline.

http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf