Noonan Syndroom

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC
Laatste revisie: 9 september 2024

Introductie

Het Noonan syndroom wordt meestal gekenmerkt door typische gelaatskenmerken (met name op jonge leeftijd), een congenitale hartafwijking en een groeiachterstand. Een milde ontwikkelingsachterstand kan aanwezig zijn.
In 1963 beschreef de kindercardioloog Jacqueline Noonan voor het eerst 9 kinderen met bovenstaande combinatie van afwijkingen (Noonan et al. 1963). In 1968 volgde een publicatie over 19 kinderen met “hypertelorism with Turner phenotype”, dit werd daarna Noonan syndroom genoemd (Noonan, 1968).

Prevalentie

Het Noonan syndroom is een van de meest voorkomende zeldzame genetische aandoeningen. Ongeveer 1 op de 1000 tot 2500 kinderen wordt geboren met Noonan syndroom, dat zijn jaarlijks in Nederland gemiddeld 180 kinderen (op basis van het genotype) (Huisartsenbrochure Noonan Syndroom). 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.

Genetische aspecten

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 en inmiddels zijn er zeker 15 genen geassocieerd met Noonan syndroom (zie tabel 1), de meest voorkomende zijn PTPN11 (50%) en SOS1 (10-13%).

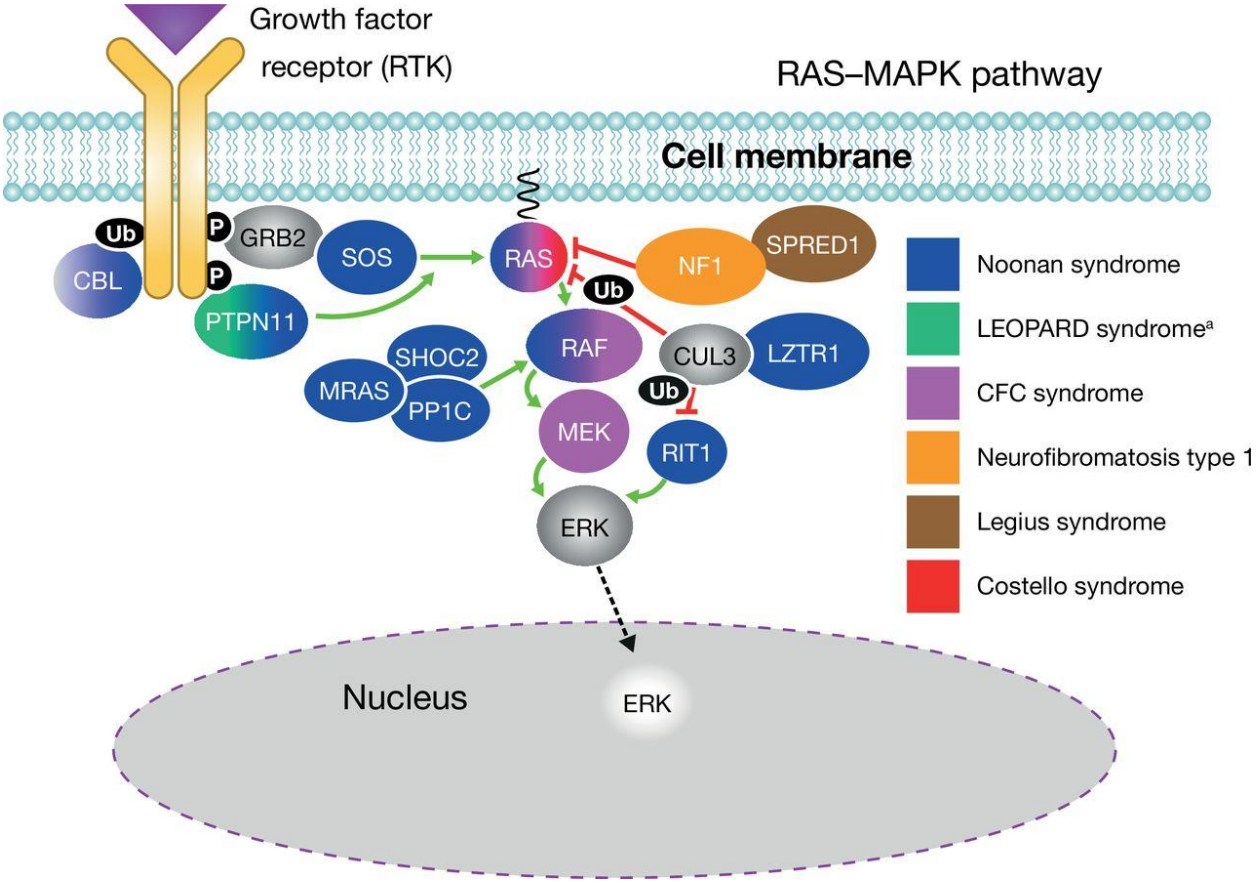
Gen	Frequentie	Andere associaties
PTPN11	50%	LEOPARD
SOS1	10-13%	
LZTR1	8%	Schwannomatosis
RAF1	5%	LEOPARD, DCM
RIT1	5%	
SOS2	<5%	Cardiofaciocutaneous
KRAS	<5%	Cardiofaciocutaneous
BRAF	<2%	LEOPARD, Cardiofaciocutaneous
MAP2K1	<2%	Cardiofaciocutaneous
MRAS	<1%	
NRAS	<1%	
RRAS2	<1%	

Tabel 1. Genereview - Noonan syndrome, OMIM

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

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 (zie figuur 1). (Zenker et al. 2009)
Noonan syndroom erft autosomaal dominant over, in 30-75% van de patienten is de variant geerfd van een aangedane ouder. In <1% is er sprake van kiemcelmozaïcisme (Allanson et al. 2011).

Figuur 1 Ras-MAPK pathway (Zenker et al.2022)



Diagnostiek
Ondanks de toenemende moleculaire diagnostische mogelijkheden blijft het Noonan syndroom een klinische diagnose (zie tabel 1), bij 75% van de patiënten kan een genetische diagnose gesteld worden. De diagnose wordt meestal in de kindertijd
gesteld. DNA diagnostiek is in verschillende centra mogelijk en wordt vaak gebaseerd op whole exome sequencing data. Dit biedt de mogelijkheid om ook andere genen te onderzoeken die in

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

de differentiaaldiagnose staan. Onder andere in het ErasmusMC is er ook nog een genenpanel gericht op Noonan syndroom.

Om de diagnose Noonan Syndroom te stellen moet er sprake zijn van:
- Criterium 1A en ofwel één ander major criterium, ofwel twee minor criteria
- Criterium 1B en ofwel twee major criteria, ofwel drie andere minor criteria

Kenmerk	A = Major	B = Minor
1. Gelaat	Typisch gelaat (Faciale kenmerken van NS varieren met de tijd en kunnen slechts subtiele veranderingen tonen. Beoordeling door een expert is noodzakelijk).	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, cryptorchisme en lymfatische dysplasie	Milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchidisme OF lymfatische dysplasie

Tabel 2 (van der Burgt, I. 2007)

Genotype-fenotype correlatie
Het klinisch beeld bij Noonan syndroom is heel variabel en kan ook binnen families sterk verschillen. Enkele kenmerken zijn frequenter beschreven bij mutaties in specifieke genen:

- PTPN11:
    - Vaker pulmonalisklepstenose, kleine lengte, pectusafwijkingen, factor VII deficiëntie (Tartaglia et al 2002; Zenker et al/Jongmans et al/Yoshida et al 2004);
    - Minder vaak hypertrofische cardiomyopathie (HCM) en factor XI deficiëntie (Tartaglia et al 2002)
    - Bepaalde mutaties inhet PTPN11 gen zijn geassocieerd met een predispositie voor myeloproliferatieve afwijkingen (Niihori et al 2005)
- SOS1/SOS2: ectodermale afwijkingen (Tartaglia et al 2007)
- RAF1: Vaak hypertrofische cardiomyopathie (in 95%). Minder vaak pulmonalisklepstenose. (Pandit et al; Razzaque et al 2007)
- KRAS: weinig huidverschijnselen, ernstigere mentale retardatie, CS/CFC-achtig (Zenker et al 2007)
- RIT1: Zowel hypertrofe cardiomyopathie als pulmonalisklepstenose, minder vaak mentale retardatie

Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch kunnen de volgende syndromen overwogen worden:

- Noonan syndroom met multiple lentigines (voorheen LEOPARD syndroom)
- Cardio-Facio-Cutaan syndroom
- Costello
- NF1 (neurofibromatose type 1)
- Turner syndroom

De belangrijkste klinische kenmerken

- Karakteristiek gezicht (zie figuur 2):
    - Neonataal: hoog breed voorhoofd, laag ingeplante 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 (Linglart et al. 2020):
    - Pulmonalisklepstenose of ASD/VSD (80%)
    - Hypertrofische cardiomyopathie(20%)

- Kleine lengte/groeiachterstand: volwassen lengte man gemiddeld 1.62 m., volwassen lengte vrouw gemiddeld 1.52 m.
    - Helft van de patiënten met Noonan Syndroom lengte < 3 SDS
    - Groeihormoonbehandling is recent goedgekeurd voor het Noonan Syndroom en heeft een positief effect op de eindlengte (Sodero et al, 2023).
    - De helft van de patiënten met Noonan Syndroom bereikt een normale eindlengte zonder groeihormoonbehandeling.

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)



Figuur 2. Faciale kenmerken van Noonan syndroom (gebaseerd op Allanson et al. 2010)

De overige klinische kenmerken (Romano et al. 2010)

- Uiterlijke kenmerken:
  - Prenataal: Verdikte nekplooi, hydrops foetalis (=oedeem foetus) hygroma colli met of zonder ascites (zwelling hals), polyhydramnion, pleurale effusie, hartafwijkingen nierafwijkingen (Croonen et al, 2013).
  - Tijdelijk verhoogd geboorte gewicht (door het aanwezige oedeem)
  - Pectus excavatum (trechterborst) / pectus carinatum (kippenborst)
  - Lage, ver uiteenstaande tepels

- Endocrinologische afwijkingen:
  - Hypothyreoïdie (Vesterhus et al, 1973)
  - Cryptorchidisme met eventueel fertiliteitsproblemen
  - Vertraagde of uitblijvende puberteit (Patti et al, 2023)

- Hematologische afwijkingen
  - Verhoogde bloedingsneiging in 30-90% (Nugent et al, 2018)
  - Stollingsfactor afwijkingen
  - Von Willebrandziekte
  - Bloedplaatjes gerelateerde afwijkingen

- Hematologische maligniteiten
  - Juveniele myelomonocitische leukemie
  - Acute myeloïde leukemie
  - Acute lymfoïde leukemie

- Lymfatische afwijkingen (Sleutjes et al. 2022)
    - Lymfatische afwijkingen vaak al aanwezig in prenatale fase (varieert van 8% bij PTPN11 tot 38% bij RIT1)
    - Postnatale lymfatische aandoeningen hogere prevalentie in pathogene variaties in SOS1, SOS2, RIT1 en PTPN11 (lymfoedeem, chyclothorax, ascites en meer)

- Gehoorafwijkingen
    - Verhoogd risico op geleidingsdoofheid (20%)
    - 5-9% bilateraal perceptief gehoorverlies (Madej et al. 2023, van Trier et al. 2015)

- Oogafwijkingen
    - 95% van de NS patiënten heeft meer dan 3 verschillende oog aandoeningen (Van Trier et al. 2016)
    - Externe oculaire afwijkingen: hypertelorisme, epicanthus plooien, ptosis, strabismus
    - Overige oculaire afwijkingen: amblyopie, refractie afwijkingen, astigmatisme, visuele beperking (VODS < 0.3) (van Trier et al. 2018)

- Tandafwijkingen (Jain et al. 2021)
    - Hoog palatum
    - Malocclusie

- Neurologische afwijkingen
    - Epilepsie (9.8%)
    - Verhoogd risico op craniosynostose, verhoogde intracraniële druk, hydrocephalus en een chiari malformatie.
    - Chronische pijnklachten in extremiteiten, wordt veel onderzoek naar gedaan. Mogelijk heeft dit verband met verdikte zenuwen die bij 83% van de patiënten met Noonan wordt gevonden. (Draaisma et al. 2024)

- Cognitie en gedrag (Wingbermuhle et al. 2012)
    - Het merendeel heeft een (laag-) normaal IQ > tussen 85 en 90
    - 15 – 35 % heeft een lichte verstandelijke beperking
    - Er is vaak sprake van emotionele onrijpheid
    - Er is vaker angst en depressie > meer moeite met verwoorden van gevoelens (alexithymie) en meer sociale stress
    - Vaker sprake van kenmerken van ADHD en autisme (Naylor et a. 2023)

- Maagdarm- en voedingsproblemen(Tiemens et. al, 2022)
    - >50% heeft een maagdarmprobleem
    - Hiervan betreft = 68% reflux
    - Betere prognose van maagdarmproblemen bij PTPN11 en SOS1.
    - Problemen herstellen meestal in het eerste levensjaar.

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

- Bewegingsapparaat
    - Pectus excavatum (70-95%)
    - Thoracale scoliose (15%)
    - Klompvoeten (5%)
    - Hypotonie, motorische problemen, met vermoeidheid na lichamelijke inspanning

- Huidafwijkingen (Kavamura et al, 2022)
    - Komen veel voor bij de verschillende RASopathieen
    - Droge huid
    - Café-au-lait macula
    - Keratosis pilaris
    - Hemangiomen
    - Ulerythema

Aandachtspunten medicatie
Bij mensen met het Noonan syndroom moet opgelet worden bij het voorschrijven van de volgende medicamenten:

- Acetylsalicylzuur, NSAID en SSRI
    - In verband met de veelvoorkomende verhoogde bloedingsneiging
- Retinoïden
    - Zijn niet werkzaam bij mensen met Noonan
- ADHD medicatie
    - In verband met cardiale problematiek

Health Watch programma met diagnose reeds gesteld (Romano et al. 2010, Noonan Syndroom Richtlijn OntwikkelingsWerkgroep & Zorgstandaard Noonan Syndroom, 2014)

Aandachtsgebied	Aanbevelingen
Genetica	- DNA onderzoek voor diagnose - Counseling op volwassen leeftijd i.v.m. eventuele zwangerschap
Cardiovasculair (aangeboren hartafwijkingen: pulmonaalklepstenose, hypertrofische cardiomyopathie, atrium septumdefect)	- ECG + echo cor bij diagnose - Indien geen afwijkingen bij eerste onderzoek: follow-up na maximaal 5 jaar is geïndiceerd. - Indien er geen afwijkingen worden gevonden bij kinderen van 10 jaar en ouder blijft cardiale follow-up noodzakelijk omdat het risico op HCM verhoogd blijft

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

	(follow-up tussen de 2 en 5 jaar) - Bij afwijkingen individueel traject volgens geldende standaarden voor desbetreffende afwijking
Groei	- Schedelomvang, lengte en gewicht 1x/3 maand tot leeftijd 3 jaar, daarna jaarlijks. - Gebruik speciale Noonan Syndroom groeicurves, verwijs kinderen met een kleinere lengte dan gemiddeld op de Noonan Syndroom groeicurves naar een kinderendocrinoloog - Overweeg groeihormoontherapie bij indicatie van bewezen tekort aan groeihormoon of ongevoeligheid voor groeihormoon - Schakel zo nodig een diëtiste in om voedingsinname te beoordelen en voedingsadviezen te geven
Endocrien	- Vervolgen puberteit, indien vertraagd verwijzen naar endocrinoloog - Schildklierfunctie controle vanaf 18 jaar: 1x per 3 jaar - Wees alert op verhoogde kans op onvruchtbaarheid bij mannen (niet alleen bij cryptorchisme)
Nieren en tractus urogenitalis	- Echo nieren bij diagnose, verwijs indien er nierafwijkingen worden gevonden - Opsporen cryptorchisme in eerste levensjaar
Gastrointestinaal	- Verwijs zo nodig naar kinder MDL arts of logopedist/diëtist bij voedingsproblemen
Tandheelkunde	- Jaarlijks controle vanaf leeftijd 1 jaar
Hematologie Stollingsstoornissen	- Stollingsonderzoek PT, aPTT, factor XI tenminste eenmalig in de kindertijd (1-11 jaar) en voor operatieve ingrepen - Vermijd aspirine - Cave hematologische maligniteiten
Neurologie	- Laagdrempelig neurologisch onderzoek en MRI bij symptomen zoals hoofdpijn. Routinematige screening niet nodig
Ontwikkelingsachterstand en neuropsychologische- of gedragsproblemen	- Verwijs patiënt in tweede helft eerste levensjaar of bij stellen diagnose voor formele beoordeling van ontwikkeling om tijdig achterstand op te sporen - Verwijs voor specialistisch NPO bij aanvang van groep 3 (op indicatie ook in groep 8)

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

	- Verwijs voor gericht en specialistisch NPO op indicatie in geval van leerproblemen en/of school keuzevraagstukken - Verwijs naar (preverbale) logopedie als taal-en/of spraakontwikkeling vertraagd is. - Onderzoek of er sprake is van angst- en stemmingsstoornissen
Motorische ontwikkelingsachterstand	- Verwijs patiënt bij signalen van motorische ontwikkelingsachterstand door voor beoordeling (revalidatiearts of gespecialiseerd fysiotherapeut)
Onderzoek bewegingsapparaat	- Controleer of er sprake is van scoliose - Stel vast of er sprake is van klompvoeten (5% heeft klompvoeten) - Verwijs naar ergotherapeut indien behandeling van hypermobiliteit nodig is - Verricht dexa-scan voor botdichtheidsmeting in late adolescentie bij pijnklachten
Lymfe en huid	- Aandacht voor perifeer lymfoedeem (behandeling is niet anders dan in algemene bevolking) - Verhoogd risico op droge huid
Oren en ogen	- Oogheelkundig onderzoek bij diagnose, daarna 2 jaarlijks - Verwijs patiënt voor KNO onderzoek bij het stellen van diagnose (of tweede helft eerste levensjaar) - Tot leeftijd 11 jaar elk jaar gehooronderzoek, met name voor geleidingsdoofheid
Anesthesie risico	- Cave stollingsstoornissen - Afwijkingen van gelaat, schedel en wervellichamen kunnen intubatie en spinale anesthesie bemoeilijken

Voor follow-up per leeftijdscategorie, zie: Zorgstandaard Noonan Syndroom, 2014 (nieuwe richtlijn verwacht in 2024/2025)

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

Referenties

- 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/
- Croonen E, Nillesen W et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. European Journal of Human Genetics. 2013;21, 936-942.
- Draaisma F, Leenders EKSM, Erasmus CE, Braakman HMH, Burgers MCJ, Coppens CH, Rinne T, Zenker M, Tartaglia M, Reintjes W, Voermans NC, van Engelen BGM, van Alfen N, Draaisma JMT. Nerve enlargement in patients with Noonan syndrome: A retrospective cohort study. Am J Med Genet A. 2024 Jul 3:e63810.
- Huisartsenbrochure Noonan Syndroom, 2016
- Jain N, Venugopal P, Xavier A, Kumaran P, Varma B, Kumar S. Dental considerations and management in Noonan Syndrome: A case report with review literature. Contemp Pediatr Dent 2021:2(2):126-133
- 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
- Kavamura MI, et al. Manifestations, management, and care in RASopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022 Dec. PMID: 36541891.
- Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020. PMID: 32022400
- Madej O, Kiff R, Kubba H. How common are ear, nose and throat disorders in children with Noonan syndrome and other RASopathies? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023 Mar;166:111480.
- Naylor PE, Bruno JL, Shrestha SB, Friedman M, Jo B, Reiss AL, Green T. Neuropsychiatric phenotypes in children with Noonan syndrome. Dev Med Child Neurol. 2023 Nov;65(11):1520-1529.
- 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 non cardiac 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).
- Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. J Blood Med. 2018 Oct 23;9:185-192.
- 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
- Patti G, Scaglione M, Maiorano NG, Rosti G, Divizia MT, Camia T, De Rose EL, Zucconi A, Casalini E, Napoli F, Di Iorgi N, Maghnie M. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023
- 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
- Sleutjes J, Kleimeier L, Leenders E, Klein W, Draaisma J. Lymphatic Abnormalities in Noonan Syndrome Spectrum Disorders: A Systematic Review. Mol Syndromol. 2022 Feb;13(1):1-11.
- Sodero G, Cipolla C, Pane LC, Sessa L, Malavolta E, Arzilli F, Leoni C, Zampino G, Rigante D, Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome, Growth Hormone & IGF Research, Volumes 69–70, 2023,

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)

- 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
- Tiemens DK, van Haaften L, Leenders E, van Wegberg AMJ, Gunther Moor B, Geelen J, Draaisma JMT. Feeding Problems in Patients with Noonan Syndrome: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Jan 30;11(3):754.
- van der Burgt, I. (2007). "Noonan syndrome." Orphanet J Rare Dis 2: 4.
- van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JMT, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, Admiraal RJC. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Jun;79(6):874-878.
- van Trier DC, Vos AM, Draaijer RW, van der Burgt I, Draaisma JM, Cruysberg JR. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. Ophthalmology. 2016 Oct;123(10):2137-46.
- van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. Eur J Pediatr. 2018 Aug;177(8):1293-1298.
- Vesterhus P, Aarskog D. Noonan's syndrome and autoimmune thyroiditis. The Journal of Pediatrics.1973;83(2):237-240.
- 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
- Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. Arch Dis Child. 2022 Dec;107(12):1073-1078.
- Zorgstandaard Noonan Syndroom, 2014

Samenvatting n.a.v. referaat 07-01-2023: M. Coenen, R. Huls, L. Berger
Revisie 09-09-2024: Anne Noordhuis-Zijderveld (aios VG), Nienke van Engelen (anios KG), Lionne Grootjen (aios VG)