



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

- Network
Intellectual Disability
and Congenital
Malformations (ERN ITHACA)
- Member
AOU di Bologna – Italia



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



Sindrome di Noonan

Laura Mazzanti

Professore Alma Mater Università degli Studi di Bologna
Membro HCP AUO S.Orsola - ERN-ITHACA
IRCCS Policlinico Universitario-Ospedaliero di S.Orsola
Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italia

La storia della sindrome di Noonan



«At the meeting of the Mid-Western Society for Pediatric Research in 1962, I reported on nine patients with remarkably similar faces with a previously unrecognized syndrome of valvular pulmonary stenosis and multiple extra cardiac anomalies.»

Noonan JA.

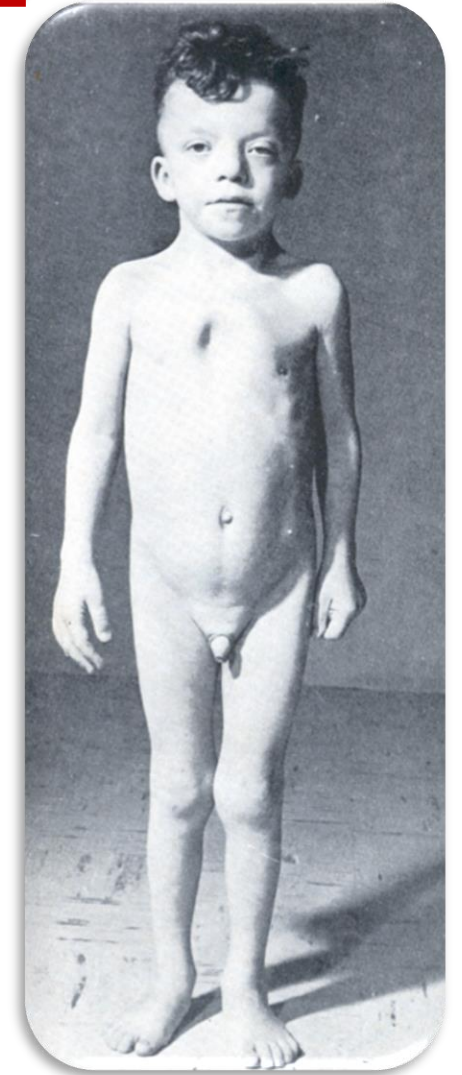
Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease.

Am J Dis Child. 1968

Opitz et al. propose il nome di "Noonan syndrome" per questa condizione.

[Opitz JM, Summitt RL, Sarto GE. Noonan's syndrome in girls: A genocopy of the Ullrich-Turner syndrome.

J Pediatr 67:968, 1965]



Jacqueline Noonan



Segni dismorfici

- Macrocefalia relativa, ipertelorismo, epicanto, fessure palpebrali verso il basso, ptosi
- Orecchie a basso impianto, retroruotate
- *Pterygium colli*
- Deformità del torace
- Linfedema

Altri segni

- Deficit intellettivo variabile
- Anomalie della cute
- Problemi oculari
- Problemi coagulativi
- Criptorchidismo
- Rischio neoplastico (raro)

Difetti cardiaci

- Stenosi della Valvola Polmonare (PVS)
- Cardiomiopatia Ipertrofica (HCM)
- Difetti Settali

Bassa statura

- Proporzionata
- Ritardo di crescita postnatale
- Spurt accrescitivo puberale ritardato

Incidenza stimata fra 1:1000-2500 nati vivi
Prevalentemente AD, ma anche AR, Casi sporadici nel 30-50% dei casi

Sindrome di Noonan – Criteri diagnostici clinici - Van der Burgt, 1994



Segni		A=maggiori	B=minori
1	Facciali	Facies tipica	Facies suggestiva
2	Cardiopatie congenite	Stenosi polmonare, HCM e/o ECG tipico	Altri difetti
3	Altezza	< 3° centile	< 10° centile
4	Torace	Petto carenato / excavatum	Torace largo
5	Anamnesi familiare	Parente 1° grado con SN	Parente 1° grado suggestivo di SN
6	Altro	Tutti: RM, criptorchidismo, displasia linfatica	Uno di: RM, criptorchidismo, displasia linfatica

Calcolo Score - Diagnosi clinica di sindrome di Noonan

Facies tipica 1A		Facies suggestiva 1B	
+ 1 segno maggiore A compreso tra 2A e 6A	+ 2 segni minori B compresi tra 2B e 6B	+ 2 segni maggiori A compresi tra 2A e 6A	+ 3 segni minori B compresi tra 2B e 6B



Sindrome di Noonan: evoluzione del fenotipo

- dall'infanzia all'adolescenza



Soggetti con
Mutazioni PTPN11,
dall'infanzia alla
adolescenza, e con la
facies tipica della
sindrome di Noonan

Allanson JE et al. Am J Med Genet 2010

Età giovane adulta



Allanson JA et al. Am J Med Genet 2010

- Viso diviene **più triangolare**
- Regione oculare: occhi meno prominenti, ptosi
- Naso: radice più stretta, **ponte nasale più prominente**, alto e stretto a base allargata
- Attaccatura anteriore dei capelli più alta
- Cute **prematamente sottile e rugosa**



Allanson JA et al. J Med Genet 1987

Difetti del sistema linfatico nella sindrome di Noonan

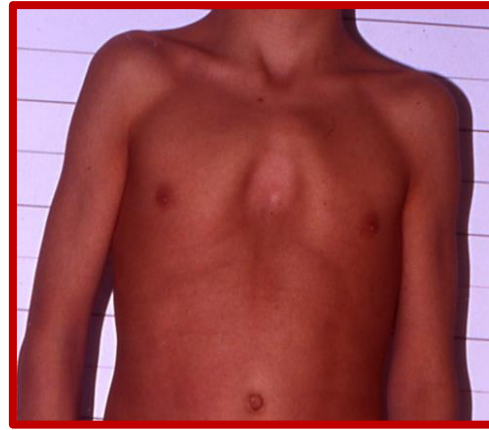
Segni post-natali di displasia linfatica:

- epicanto
- attaccatura bassa delle orecchie e protruse
- capelli con alterato pattern e a basso impianto
- eccesso di cute nucale (**pterygium colli**)
- *chilotorace*
- *deformità del torace*
- fetal pads, unghie iperconvesse e displasiche
- *linfedema delle mani e dei piedi*
- *displasia valvolare cardiaca*



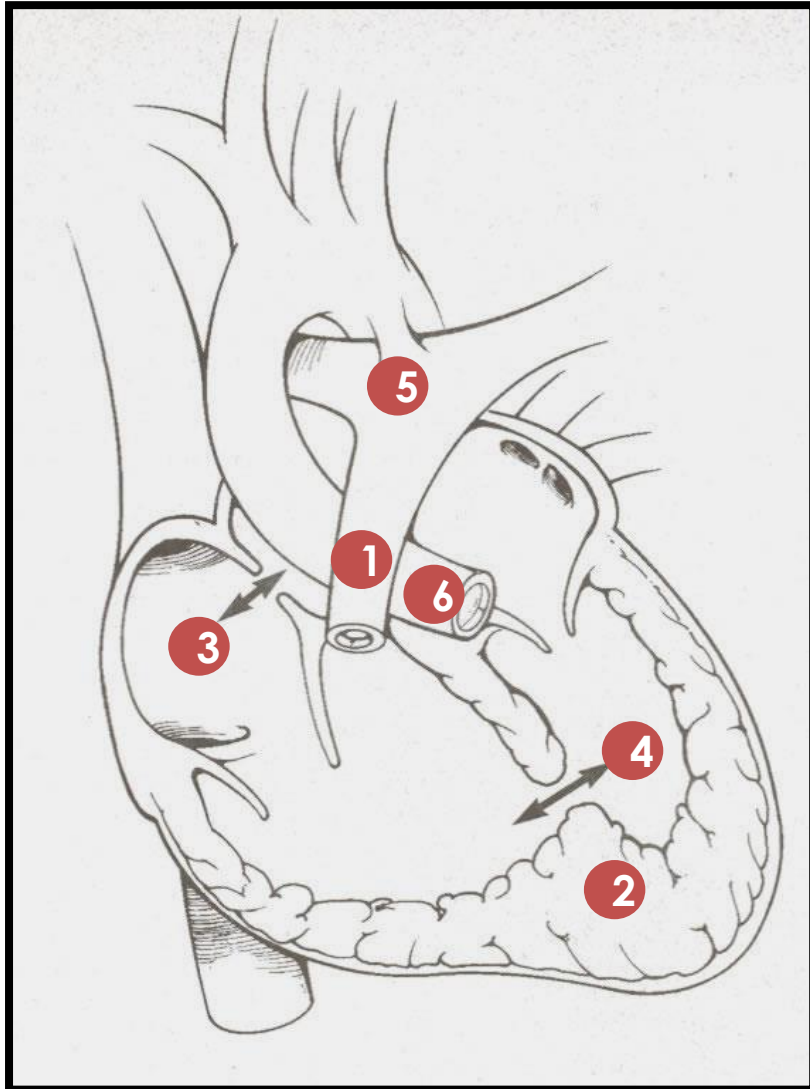
Fenotipo nella *Sindrome di Noonan*

Segni specifici – Deformità del torace

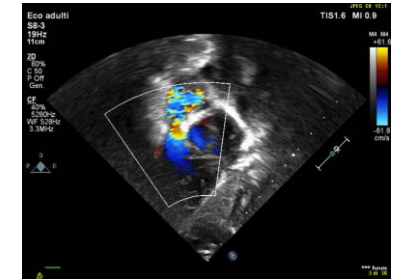


Sindrome di Noonan e patologia cardiovascolare

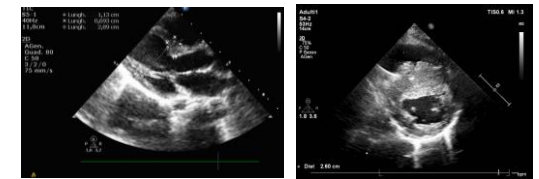
La maggior parte dei pazienti con sindrome di Noonan hanno una anomalia cardiaca (60-80%)



(1) Stenosi della valvola polmonare (70-88%)



(2) Cardiomiopatia ipertrofica (6-9%)



(3, 4) Difetti settali (12-32%)

(5) *Patent Ductus Arteriosus* (9%)

(6) Stenosi della valvola aortica (9%)

Sindrome di Noonan e altri segni



Aspetti neuro-cognitivi

- Ampia eterogeneità nelle abilità cognitive: ritardo cognitivo da lieve a moderato (25%)
- Difficoltà di apprendimento
- Alessitimia
- Malformazioni cerebrali
- Implicazioni psicologiche connesse alla diagnosi

Anomalie ectodermiche

- Ipercheratosi, cheratosi pilare, eczema, assenza di ciglia e sopracciglia, macchie caffè-latte, lentiggini multiple, capelli spesso marcatamente arricciati e lanosi

Loose anagen hair

- Capelli sottili, impettabili, facilmente strappabili con crescita lenta, con radice che rimane nella fase anagen, priva di cuticola
- Aree di alopecia

Anomalie della coagulazione

- I soggetti con SN sono spesso affetti da anomalie dell'emostasi, che frequentemente comprende una combinazione di disfunzione piastrinica e difetti dei fattori della coagulazione. Questi pazienti necessitano di uno stretto monitoraggio.



Rischio oncologico

- **DNET** (Dysembryoplastic neuroepithelial tumors), **ALL** (leucemia linfoblastica acuta), **JMML** (juvenile myelomonocytic leukemia), **NBL** (neuroblastoma), **RMS** (rhabdomyosarcoma) e altri
- I soggetti con SN con specifiche mutazioni di *PTPN11* o *KRAS* sono ad alto rischio di **disordini mieloproliferativi/JMML**
- I soggetti con SN (**mutazioni non ad alto-rischio**) hanno un rischio oncologico <5% o non-noto, ma a bassa probabilità: **non necessaria sorveglianza di routine, solamente una attenzione maggiore e un rapido approfondimento diagnostico qualora si presentino segni clinici di sospetto.**

[Villani A et al. Clin Cancer Res, 2017]

Linfedema e segni prenatali suggestivi di displasia linfatica

- Nella SN sono stati identificati segni prenatali ultrasonografici (US) suggestivi di **displasia linfatica**, come igroma cistico (**CH**), aumento della translucenza nucale [**NT**], o della piega nucale (**NF**), idrope fetale (**HF**), o chilotorace (**TE**) o **cardiopatía congenita (CHD)** (come displasia valvolare o cardiomiopatia ipertrofica (HCM) ecc..
- **La SN non** si associa invece ad aumento **isolato di NT o NF al di sotto di 6 mm.**

[Scott A, Tartaglia M et al. Genetics in Medicine, 2021]



[Malniece I et al. Am J Case Rep, 2020]

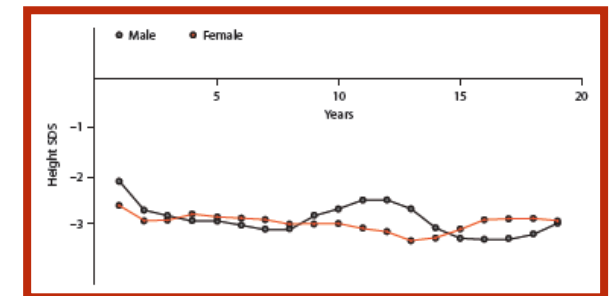
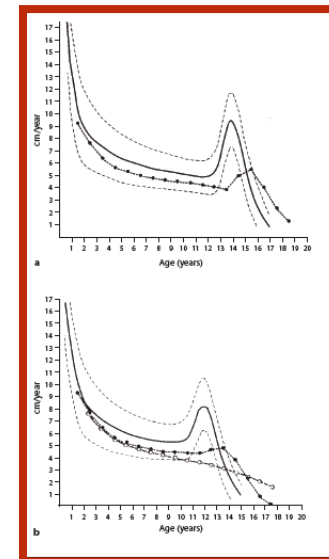
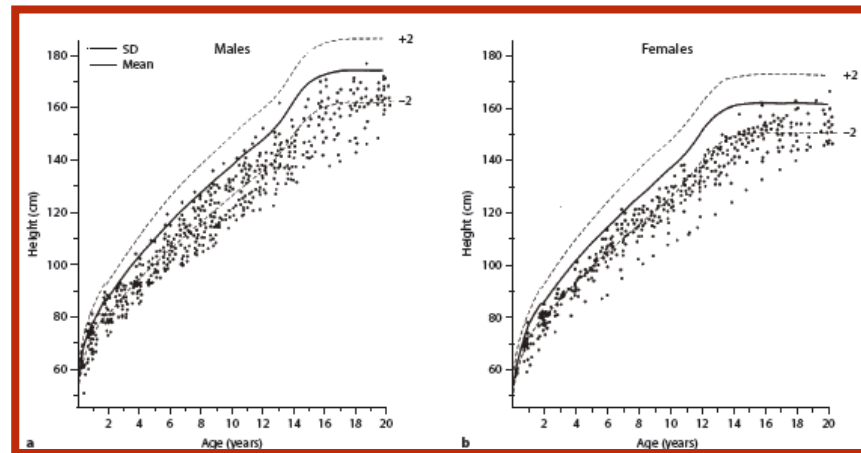
Sindrome di Noonan e bassa statura

Alla nascita

- Peso e lunghezza generalmente normali alla nascita
- IUGR non tipico, ma è riportato in circa 16%-25% dei soggetti SN vs 5% della Popolazione Generale

Nel 1° anno di vita

- Lieve e costante rallentamento della velocità di crescita, -1/ -1.5 SD nel 1° anno di vita
- Difficoltà nella alimentazione riportate nel 75% dei pazienti



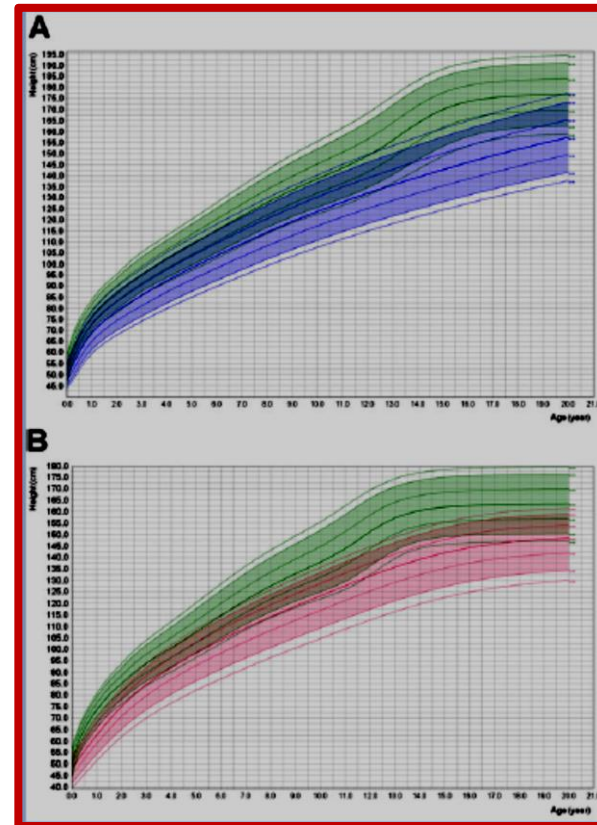
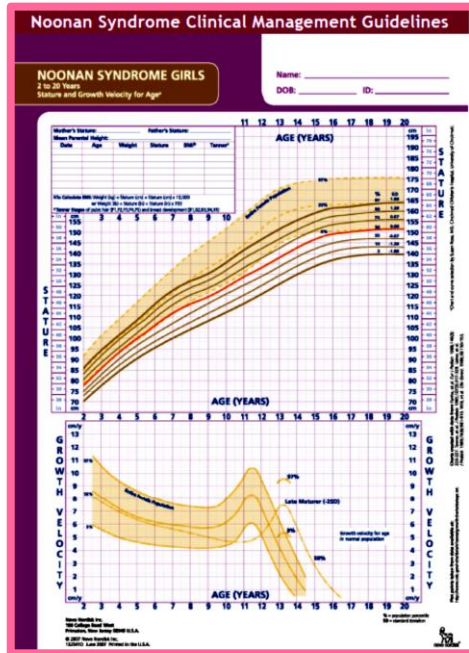
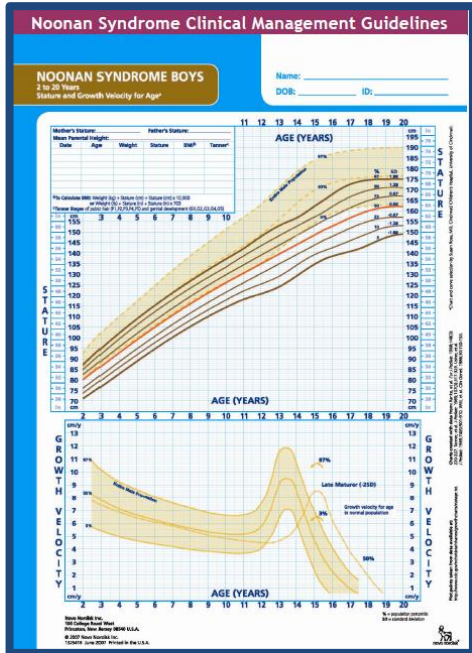
Dopo i 2-4 anni di età sino alla pubertà

- Altezza segue il 3° centile delle curve di crescita standard
- Età ossea quasi sempre ritardata di circa 2 aa, a partire dai 4 aa di vita

Pubertà

- Sviluppo puberale spesso ritardato, con lenta progressione dei caratteri sessuali secondari, e ridotto picco di crescita staturale (spurt puberale smorzato), la crescita prosegue sino all'età giovane adulta

Curve di crescita spontanea



Dati di crescita spontanea

137 pazienti brasiliani affetti da Rasopatia confermata da analisi molecolare

Statura Adulta

- 148.4 cm femmine
- 157.4 cm maschi

Curve di crescita spontanea

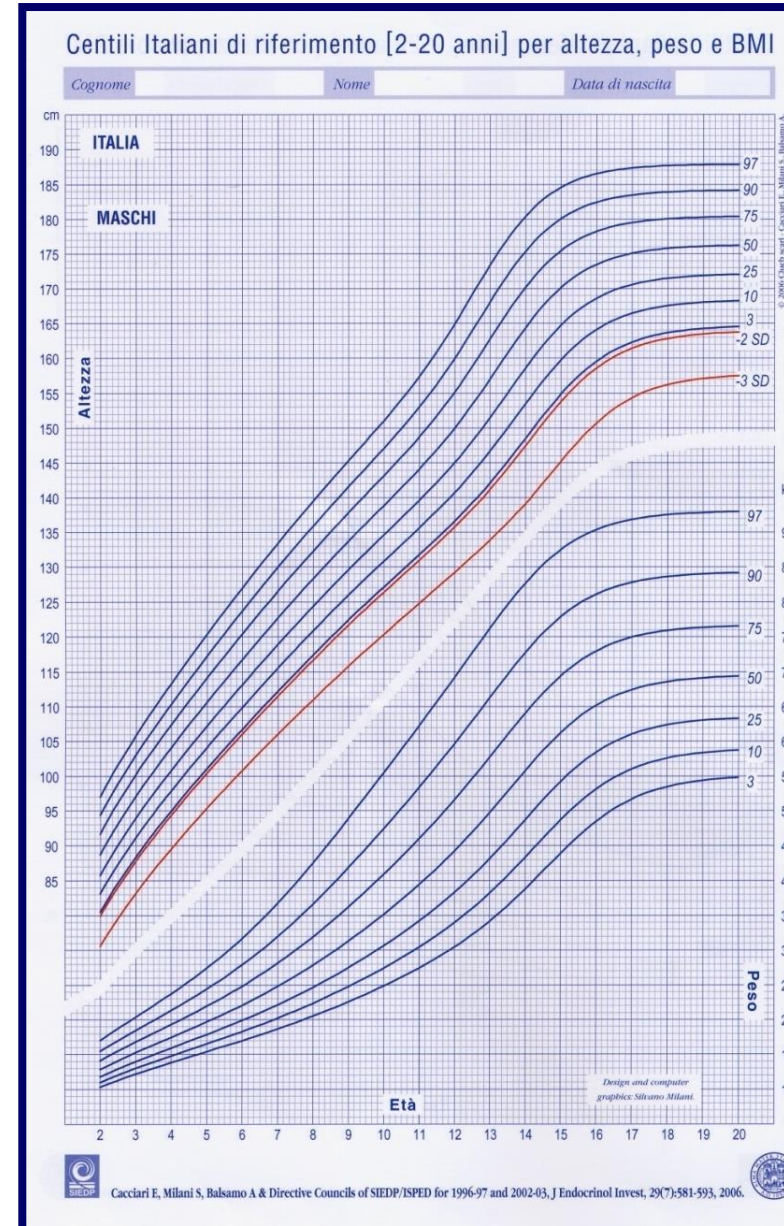
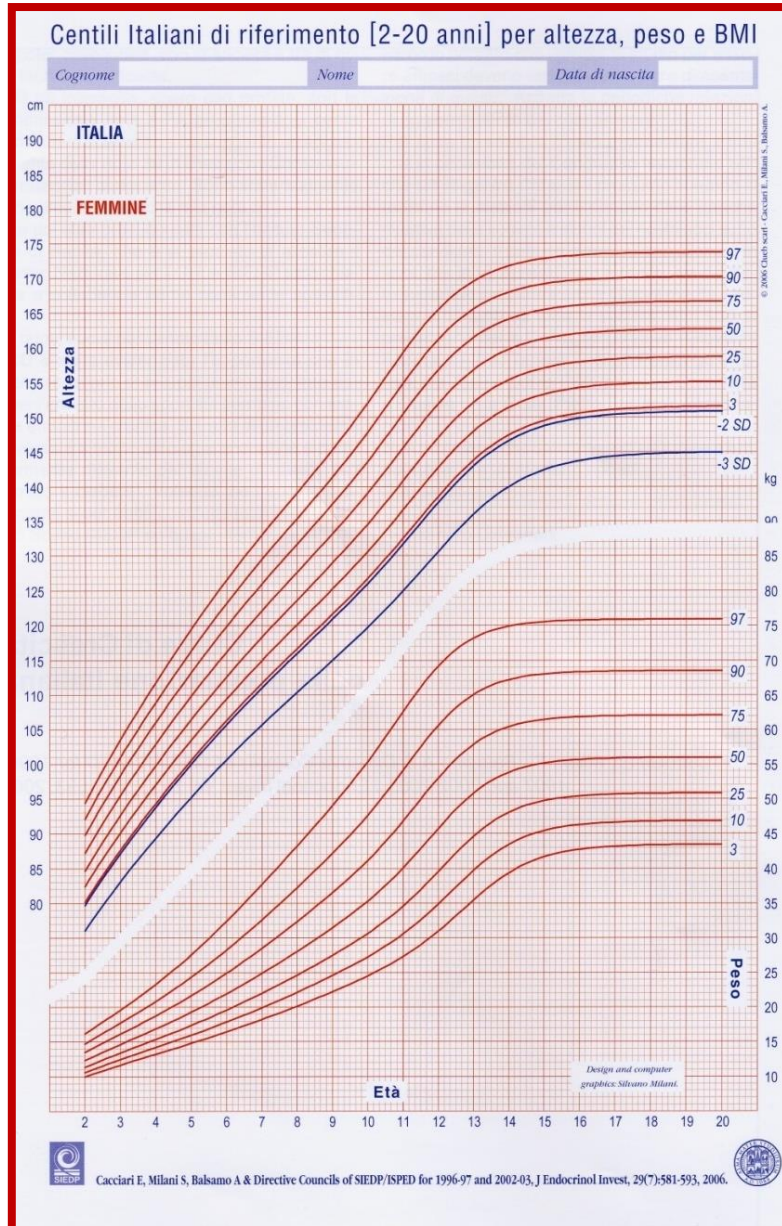
Soggetti con SN

senza diagnosi molecolare

[Malaquias AC et al. Am J Med Genet 2012]

[Ranke et al. Eur J Pediatr 1988, Tanner et al. J Pediatr 1985, Wit et al. Clin Genet 1986]

Sindrome di Noonan e bassa statura



“It is unclear whether disturbances in growth hormone (GH) secretion or action are at work in the pathogenesis of NS.”
[Noonan JA, Kappelgard AM. *Horm Res Paediatr* 2015]

Sono stati identificati molti meccanismi che dimostrano anomalie dell'**asse GH-IGF1**:

1. **GH deficit** [Cotterill et al., 1996; Romano et al., 1996]
2. **Disfunzione neuro-secretoria** [Ahmed et al., 1991, Tanaka et al., 1992; Noordam et al., 2001, Padidela et al., 2008]
3. **Resistenza al GH** [Binder et al., 2005; Ferreira et al., 2005; Limal et al., 2006; Bertelloni et al., 2013]

L'efficacia della terapia con GH in altre condizioni senza GH-deficit come la sindrome di Turner



Utilizzo di GH nella sindrome di Noonan

Efficacia e sicurezza della terapia con GH nella sindrome di Noonan

Sindrome di Noonan e pubertà



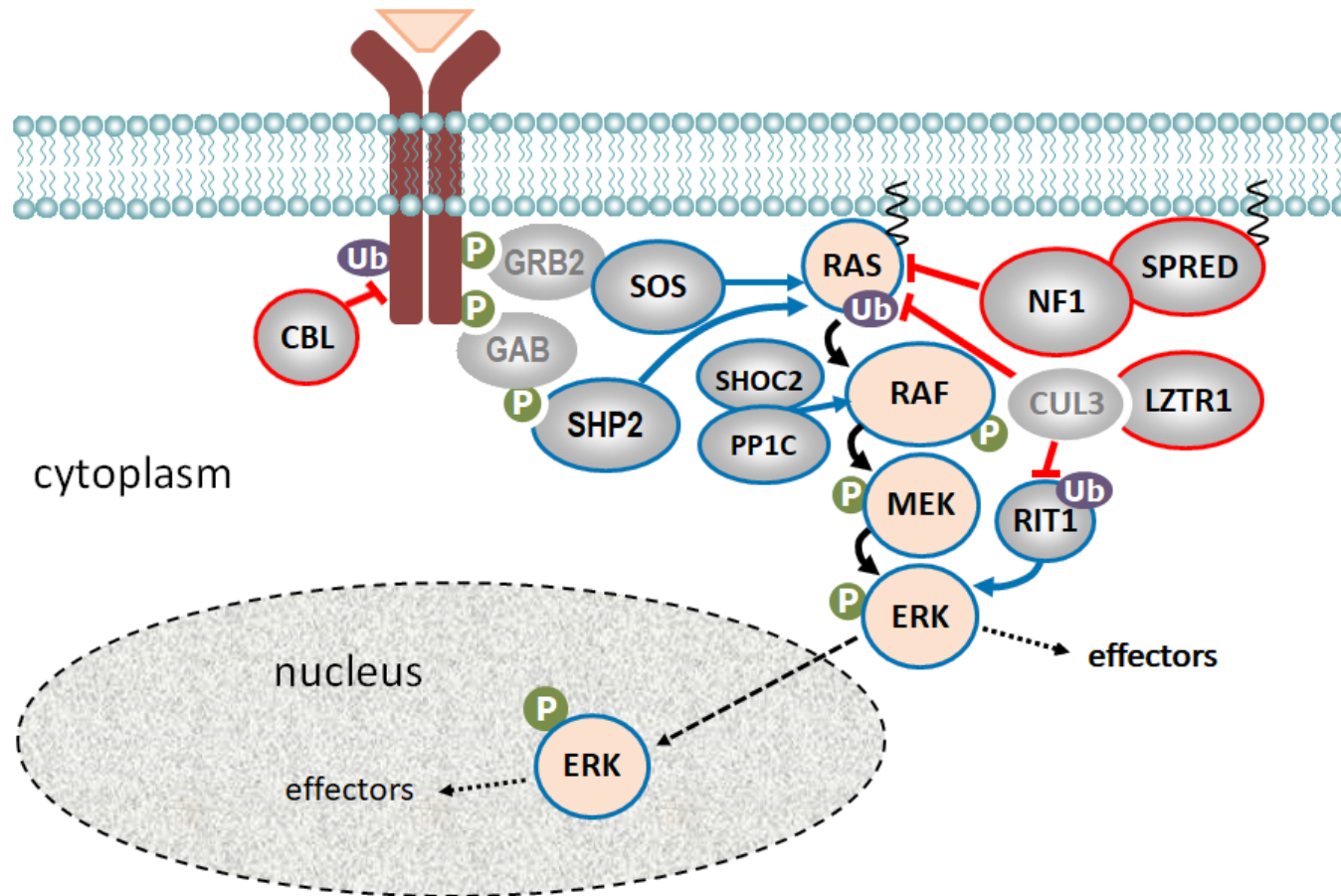
- I pazienti con sindrome di Noonan mostrano un **avvio puberale ritardato** ed una **riduzione dello spurt accrescitivo puberale**, che influenza **negativamente la statura definitiva**
- Le femmine mostrano un **avvio puberale ritardato**, ma la **fertilità** è normale.
 - Nei maschi con SN, è riportata una **insufficienza gonadica primaria** da **disfunzione delle cellule del Sertoli** e normale funzione delle cellule del Leydig.
 - Nei maschi con SN l'**infertilità** rappresenta un rischio significativo anche senza criptorchidismo.
 - *E' noto che la **periodica attivazione di ERK1/2** è **necessaria per la maturazione delle cellule del Sertoli** e che cambiamenti qualitativi e quantitativi in questa **via di segnale** possono determinare una disfunzione delle cellule del Sertoli.*
 - *I livelli dei **marcatori dell'attività delle cellule del Sertoli** sono risultati **significativamente più bassi nei soggetti NS-PTPN11 e RAF1** rispetto ai soggetti SOS1.*

[Hasegawa K. et al. Stem Cells 2013; Moniez S. et al. Eur J Endocrinol 2018]



Geni RASopatie

Tartaglia, Aoki, Gelb. *Am J Med Genet.* 2022;190C:425–439



Lista dei geni implicati nella sindrome di Noonan



Gene (OMIM ID)		Protein function in RAS-MAPK signaling	RASopathy (OMIM ID)	Notes (OMIM ID)
PTPN11 (176876)	(50%)	PTP (multiple substrates)	NS (163950)	JMML; pediatric cancers; PVS, via MAPK upregulation (NS)
SOS1 (182530)	(10-15%)	GEF	NS (610733)	Genotype–phenotype correlations
SOS2 (601247)	(rare)	GEF	NS (616559)	Genotype–phenotype correlations
KRAS (190070)	(rare) (NS pts)	RAS GTPase	Wide RASopathy spectrum (615278, 609942)	Postzygotic events involving oncogenic variants in mosaic RASopathies (108010, 600268, 163200)
NRAS (164790)	(rare)	RAS GTPase	NS (613224)	Postzygotic events involving oncogenic variants in mosaic RASopathies (162900, 137550, 163200)
LZTR1 (600574)	10-15%	Negative control	NS (616564, 605275)	Dominant and recessive forms
SPRED2 (609292)	(rare)	Negative control (RAS)	NS (619745)	Recessive form
RIT1 (609591)	10-15%	RAS GTPase	NS (615355)	HCM
RRAS2 (600098)	(rare)	RAS GTPase	NS (618624)	
MRAS (608435)	(rare)	RAS GTPase	NS (618499)	HCM
RAF1 (164760)	5-10%	Kinase (MAP2K1/2)	NS (611553)	HCM

Genotype-phenotype correlations



Noonan syndrome

Feature	<i>SOS1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>RAF1</i>
Rel./Abs. Macrocephaly	58% (41)	39% (23)	76% (84)
Ptosis	85% (62)	53% (58)	63% (92)
Low-Set Ears	91% (58)	85% (72)	92% (95)
Short Stature (<3 rd cent.)	31% (111)	76% (223)	71% (104)
Short/Webbed Neck	77% (61)	52% (44)	77% (100)
Abnormal Pectus	69% (98)	65% (215)	52% (99)
Keratosis Pilaris	27% (51)	10% (21)	19% (32)
Cognitive Deficits	17% (101)	41% (185)	51% (71)
Cryptorchidism	53% (71)	79% (104)	63% (52)
Cardiac Involvement	86% (80)	83% (285)	91% (58)
Pulmonic Stenosis	71% (115)	68% (362)	18% (106)
HCM	8% (101)	9% (362)	85% (109)
Mitral Anomalies	13% (61)	5% (115)	32% (51)
Septal Defects	23% (73)	24% (340)	34% (108)
Bleeding Diathesis	30% (81)	44% (142)	22% (55)

Tartaglia et al. (2002) *Am. J. Hum. Genet.* 70:1555-1563; Pandit et al. (2007) *Nat. Genet.* 39:1007-1012;
 Tartaglia et al. (2007) *Nat. Genet.* 39:75-79 Tartaglia et al. (2007) *Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab.* 25:161-79



Sindrome di Noonan



➤ **SOS1** (son of sevenless homolog 1) (2p21) – (10-15%)

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti SOS1

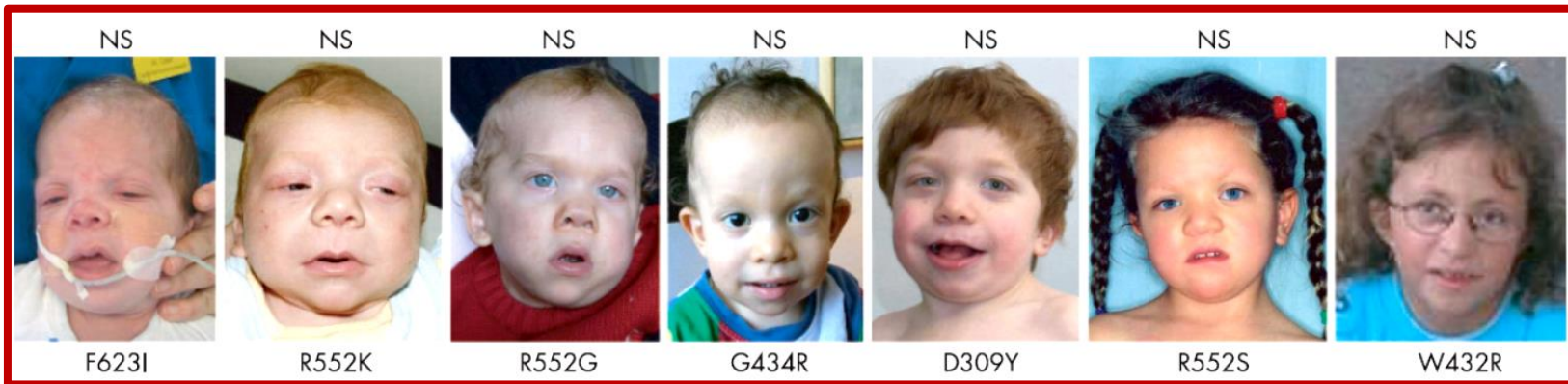
Caratteristiche fenotipiche

- ✓ Fenotipo caratteristico che rientra nello **spettro clinico della SN**
- ✓ Anomalie craniofacciali: **coarse face, macrocefalia (60%)**, fronte alta, fessure palpebrali verso il basso, epicanto, ptosi, ciglia e sopracciglia rade, orecchie a basso impianto con elice ispessito
- ✓ **CHD**: Stenosi valvola polmonare (PVS), difetti settali
- ✓ **Anomalie Ectodermiche (84%)**: cute ipercheratosa, ulerythema ophryogenes, capelli ricci, sopracciglia rade
- ✓ **Anomalie musculo-scheletriche**: collo corto con cute abbondante, anomalie del torace



Sindrome di Noonan

➤ **SOS1** (son of sevenless homolog 1) (2p21) – (10-15%)



Pazienti SOS1 Caratteristiche fenotipiche

✓ Bassa prevalenza di *deficit cognitivo* (11%) e di *ritardo di crescita*

✓ Bassa frequenza di *ritardo mentale* e *bassa statura* rispetto ai pazienti con sindrome di Noonan e mutazioni *PTPN11*

✓ Soggetti eterozigoti per mutazioni di SOS1 possono avere un rischio significativo per alcuni tumori solidi: in particolare per il *rabdomiosarcoma embrionale*



Zenker et al. J Med Genet 2007
Allanson JA et al. Am J Med Genet 2010



Sindrome di Noonan

➤ **SOS2** (son of sevenless homolog 2) (14q21.3) piccola percentuale di soggetti con SN (<2%)



Cordeddu V et al., Hum Mut, Vol. 36, No. 11, 1080–1087, 2015 - **4 pazienti descritti**



Yamamoto GL, et al. J Med Genet 2015;52:413–421 - **4 pazienti descritti**

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti SOS2 Caratteristiche fenotipiche

I soggetti mostrano:

- ✓ *Tipico aspetto facciale della SN*
- ✓ **Anomalie ectodermiche molto evidenti**: cheratosi facciali e ulerythema ophryogenes, capelli ricci e radi, sopracciglia sparse
- ✓ Coinvolgimento cardiaco tipico della SN
- ✓ *Altezza normale*
- ✓ *Livello cognitivo normale o quasi normale*

Variants of *SOS2* are a rare cause of Noonan syndrome with particular predisposition for lymphatic complications

Christina Lisewski¹ · Valérie Chune² · Francesca Pantaleoni³ · Alessandro De Luca⁴ · Yline Capri² · Julia Brinkmann¹ · Francesca Lepri³ · Paola Daniele⁴ · Erika Leenders⁵ · Laura Mazzanti⁶ · Emanuela Scarano⁶ · Francesca Clementina Radio³ · Kerstin Kutsche⁷ · Alma Kuechler⁸ · Marion Gérard⁹ · Kara Ranguin⁹ · Marine Legendre¹⁰ · Yoann Vial^{2,13} · Ineke van der Burgt⁵ · Tuula Rinne⁵ · Elena Andreucci¹¹ · Gioia Mastromoro¹² · Maria Cristina Digilio³ · Hélène Cave^{2,13} · Marco Tartaglia³ · Martin Zenker¹

European Journal of Human Genetics (2021) 29:51–60



17 pazienti da 15 famiglie con *SOS2*-SN: 10 femmine, 7 maschi

Segni Clinici

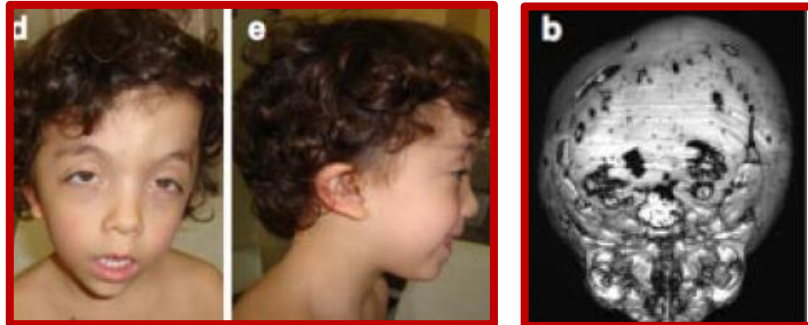
- ✓ Fenotipo clinico **caratteristico della SN**, molto simile al fenotipo associato alle varianti con *SOS1*
- ✓ **Anomalie ectodermiche** abbastanza frequenti
- ✓ **Anomalie cardiovascolari** (75%), nessuna anomalia cardiaca predominante
- ✓ **Bassa statura** (30%), **disabilità intellettiva/apprendimento** (15%) (meno frequente vs SN da *PTPN11*)
- ✓ **Anomalie linfatiche**: relativamente frequenti (>50%) più frequenti che negli altri genotipi Noonan

La sindrome Noonan-*SOS2* è associata ad un alto rischio di anomalie linfatiche, sia prenatali che acquisite più tardivamente, che sono causa significativa di morbidità e mortalità ed hanno un impatto importante sulla qualità di vita.



Mutazioni del gene *KRAS* nella sindrome di Noonan

➤ ***KRAS*** (12p12.1) (pazienti con SN) – rara < 2-5%



Kratz CP et al. Am J Med Genet, 2009

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti SN-*KRAS* mutazione - caratteristiche fenotipiche

- ✓ Il gene *KRAS* è causativo solamente di una piccola parte dei pazienti con SN
- ✓ **Intermedio il fenotipo** tra SN e sindrome CFC, molto variable, generalmente il fenotipo è severo
- ✓ **Anomalie ectodermiche**: capelli ricci, ulerythema
- ✓ ophryogenes, ipercheratosi follicolare, ittiosi
- ✓ Difetti cardiaci congeniti: cardiomiopatia ipertrofica (HCM), difetti settali, prollasso della valvola mitrale
- ✓ **Ritardo Mentale**: da lieve a moderato (*importante segno che facilita la discriminazione tra SN e CFC*)
- ✓ **Craniosinostosi** (10%): interessamento delle suture sagittale, coronale, lambdoidea, metopica
- ✓ Allargamento della radice dei nervi spinali



Tartaglia M. et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011



Brasil A. et al. Am J Med Genet, 2012

Sindrome di Noonan



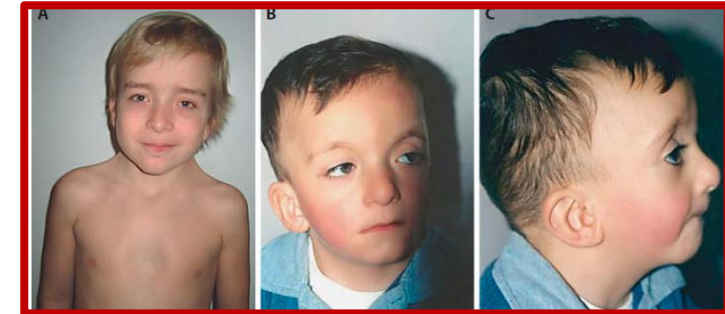
➤ **NRAS** *mutazioni* (1p13.2) (Trh50Ile e Gly60Glu) – rare <0.5%



Cirstea et al., Nat Genetics 2009



Altmuller F. et al., Eur J Hum Genet 2017



Denayer E. et al., Mol Syndromol 2012

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti NRAS

Caratteristiche fenotipiche

- ✓ Il **fenotipo dei pazienti con SN e mutazione NRAS** è **variable**, ma nello **spettro delle RASopatie**
- ✓ **Anomalie ectodermiche**: cheratosi pilare, nevi multipli, sopracciglia sparse e capelli ricci e radi
- ✓ Anomalie cardiache: HCM (29%), difetti settali e stenosi della valvola polmonare (PVS) (solamente 15%)
- ✓ Bassa statura (27%), il ritardo dello sviluppo psico-motorio e delle capacità di apprendimento (42%) sono solo lievemente interessate
- ✓ Soggetti con mutazioni germinali oncogeniche degli individui NRAS possono necessitare di una più attenta sorveglianza oncologica



Sindrome di Noonan

➤ **LTRZ1** (leucine zipper-like transcriptional regulator-1) gene, (22q11.21)(10-15%)

Pazienti LTRZ1 Caratteristiche fenotipiche



Chinton J et al. Am J Med Genet. 2020;182A:409–414.

Le varianti LZTR1 possono essere associate con pattern ereditario sia autosomico recessivo che dominante

I soggetti con varianti LZTR1 patogenetiche generalmente mostrano un **“classico” fenotipo SN**

- ✓ Tipici segni facciali con collo corto e cute abbondante, anomalie del torace
- ✓ **Segni prenatali:** translucenza nucale, igroma cistico
- ✓ Interessamento cardiaco: **alta prevalenza di HCM** o stenosi della polmonare, e ASD
- ✓ La prevalenza di bassa statura, anomalie ectodermiche e disabilità cognitive è variabile
- ✓ Rischio più elevato di schwannomatosi e/o schwannoma vestibolare unilaterale (da chiarire)

Sindrome di Noonan



➤ **RIT1** (son of sevenless homolog 2) (14q21.3) (10-15%)



Koutz K., Zenker M. et al. Genet Med 2016

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti RIT1

Caratteristiche fenotipiche

RIT1 è uno dei geni maggiori della SN

- ✓ Anomalie prenatali (polidramnios, edema nucale fetale, effusione pleurica fetale e idrope fetale) (>50%)
- ✓ **Difficoltà nella alimentazione (40-58%)**
- ✓ **Manifestazioni cardiovascolari: cardiomiopatia ipertrofica (56%), ASD (43%), stenosi della polmonare e difetti di conduzione**
- ✓ **Problemi linfatici: prenatali e post-natali (22%)**
- ✓ Bassa statura, disabilità intellettive/apprendimento ed anomalie ectodermiche con frequenza relativamente più bassa rispetto agli altri geni-Noonan

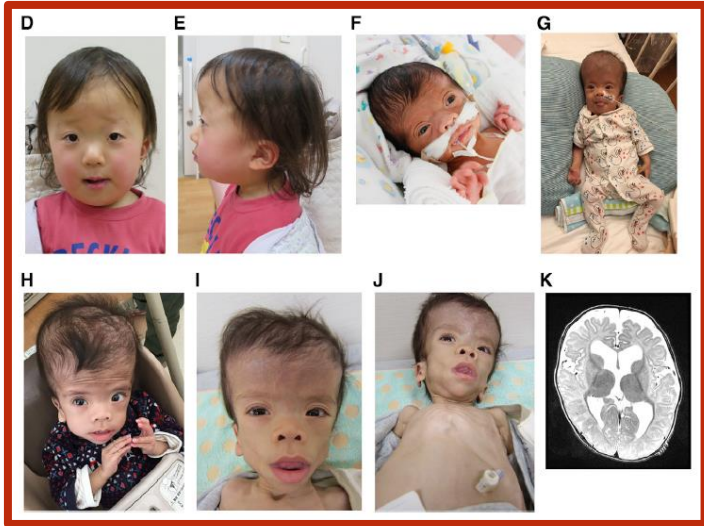
Sindrome di Noonan e mutazioni attivanti di *RRAS2*



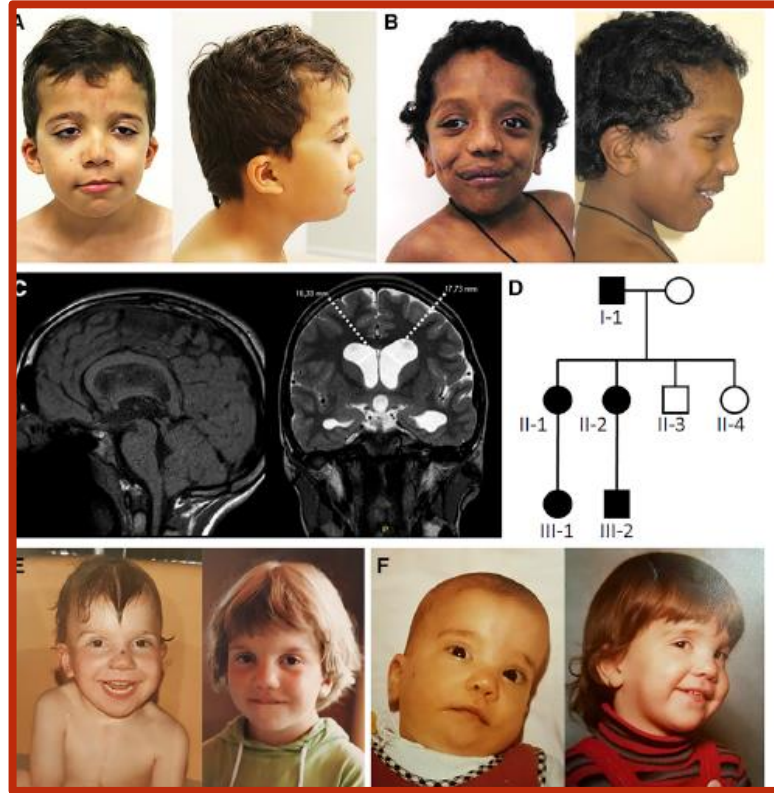
➤ ***RRAS2*** (rara causa di syndrome di Noonan)



Flex E., Tartaglia M. et al. Am J Hum Genet. 2019



Niihori T. et al. Am J Hum Genet. 2019



Capri Y., Zenker M. et al. , Am J Hum Genet, 2019

Pazienti *RRAS2* Caratteristiche fenotipiche

- ✓ *Spettro clinico della SN*, sebbene variabile in termini di severità
- ✓ Manifestazioni prenatali in una larga porzione di casi
- ✓ Difetti cardiaci: PVS, HCM, difetti settali
- ✓ Bassa statura
- ✓ *Malformazioni SNC (50%)*
- ✓ *Disabilità intellettive generalmente modeste*
- ✓ Malformazioni scheletriche



Sindrome di Noonan



➤ **RAF1 mutazioni** (3p25) - 5%-10%

Correlazioni Genotipo-fenotipo

Pazienti RAF1 Caratteristiche fenotipiche

- ✓ Aumentata prevalenza di **cardiomiopatia ipertrofica (HCM) (75%)** paragonata a quella degli altri genotipi SN (18%); PVS (12%), difetti settali atriali (28%), **aritmia (>50%)** ed ipertensione arteriosa polmonare
- ✓ Anomalie della cute: predisposizione a **lesioni cutanee iperpigmentate** (nevi multipli, lentiggini e/o macchie cafe'-au-lait) (33%)



Sindrome di Noonan

➤ **RAF1** mutazioni (3p25) - 5%-15%

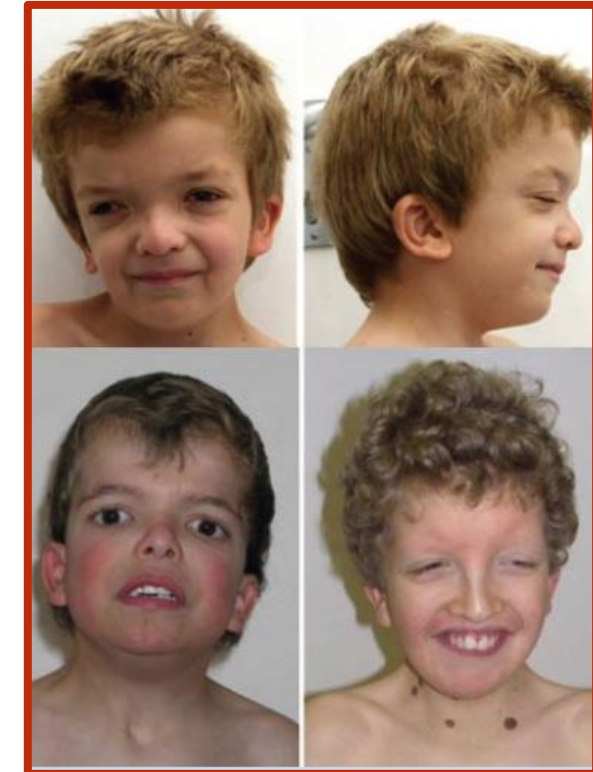
Pazienti con mutazioni RAF1



Aspetto facciale tipico della SN

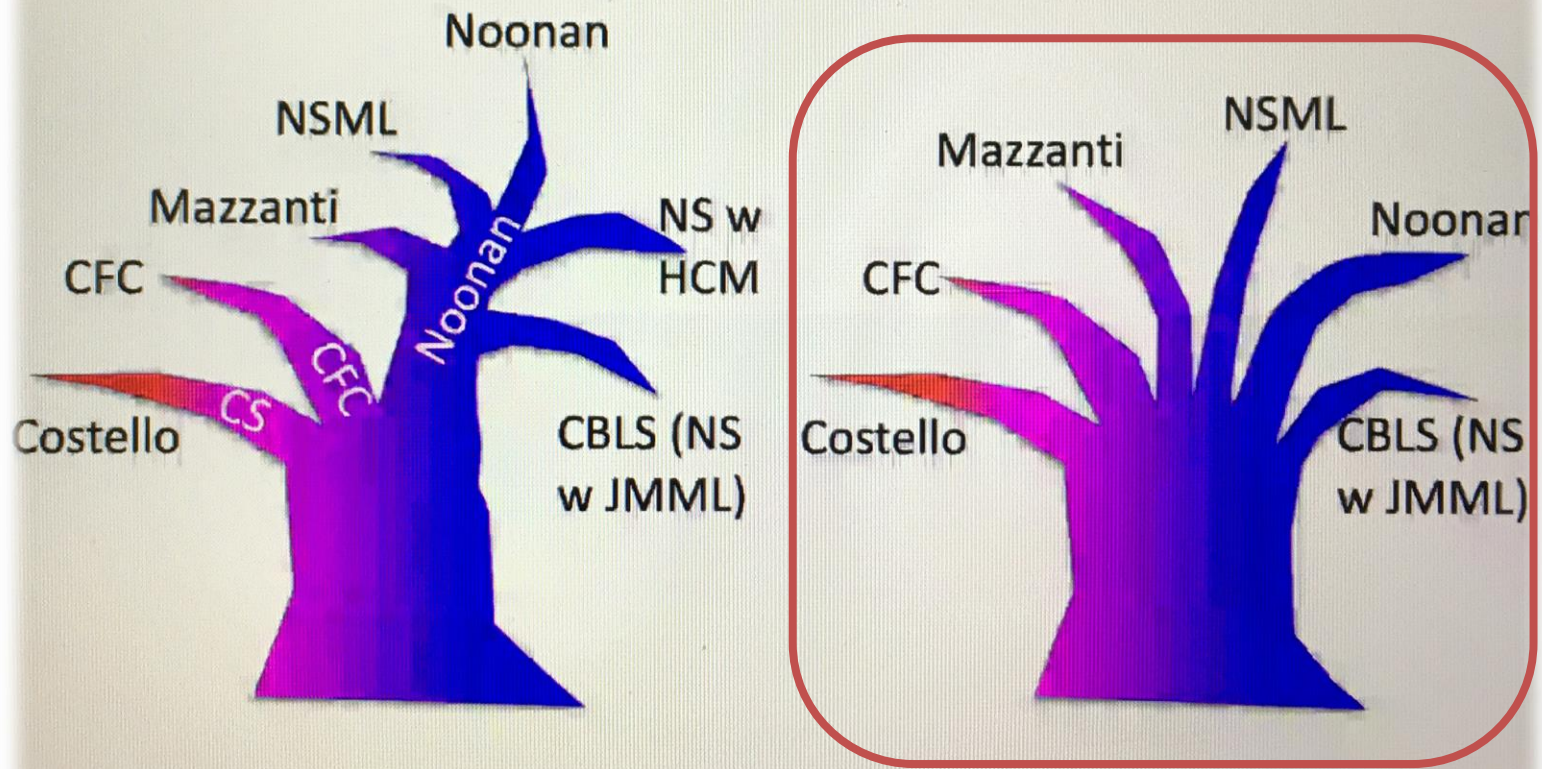


Fratelli con segni fenotipici non tipici della SN



Aspetto facciale inusuale per la SN

How should the RASopathy tree look like?



8th International Meeting on Rare Disorders of the RAS-MAPK Pathway

Virtual Meeting, November 10-12, 2022

RASopathy nosology controversy: lumping vs splitting - **Martin Zenker**

Noonan-like Syndrome with LAH or Mazzanti syndrome

Clinical Report

Noonan-Like Syndrome With Loose Anagen Hair: A New Syndrome?

Laura Mazzanti,^{1*} Emanuele Cacciari,¹ Alessandro Cicognani,¹ Rosalba Bergamaschi,¹ Emanuela Scarano,¹ and Antonino Forabosco²

¹Department of Pediatrics, University of Bologna, Bologna, Italy

²Genetic Unit, Department of Morphological and Legal Sciences, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

American Journal of Medical Genetics 118A:279–286 (2003)

Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Viviana Cordeddu¹, Elia Di Schiavi², Len A Pennacchio^{3,4}, Avi Ma'ayan⁵, Anna Sarkozy⁶, Valentina Fodale^{1,7}, Serena Cecchetti⁸, Alessio Cardinale⁹, Joel Martin⁴, Wendy Schackwitz⁴, Anna Lipzen⁴, Giuseppe Zampino¹⁰, Laura Mazzanti¹¹, Maria C Digilio¹², Simone Martinelli¹, Elisabetta Flex¹, Francesca Lepri⁶, Deborah Bartholdi¹³, Kerstin Kutsche¹⁴, Giovanni B Ferrero¹⁵, Cecilia Anichini¹⁶, Angelo Selicorni¹⁷, Cesare Rossi¹⁸, Romano Tenconi¹⁹, Martin Zenker²⁰, Daniela Merlo^{8,9}, Bruno Dallapiccola^{6,7}, Ravi Iyengar⁵, Paolo Bazzicalupo², Bruce D Gelb^{21,22} & Marco Tartaglia^{1,22}

Nature Genetics 2009 Sep;41(9):1022-6.



Segni clinici principali specifici di SHOC2 mut+ Mazzanti syndrome or Noonan-like Syndrome with LAH



- ★ **Noonan-like fenotipo**
- ★ **Ritardo di crescita**
 - GH-deficit (frequentemente associato)
- ★ **Anomalie della cute/ectodermiche**
 - LAH, cute iperpigmentata e senza peli
- ★ **Interessamento del SNC**
 - RM che migliora con l'età, ADHD
- ★ **Anomalie cardiache**
 - displasia della valvola mitrale e difetti settali ASD/VSD
- ★ **Altre anomalie**



Mazzanti sindrome

- comparazione fenotipo da mutazione SHOC2 e PTPN11



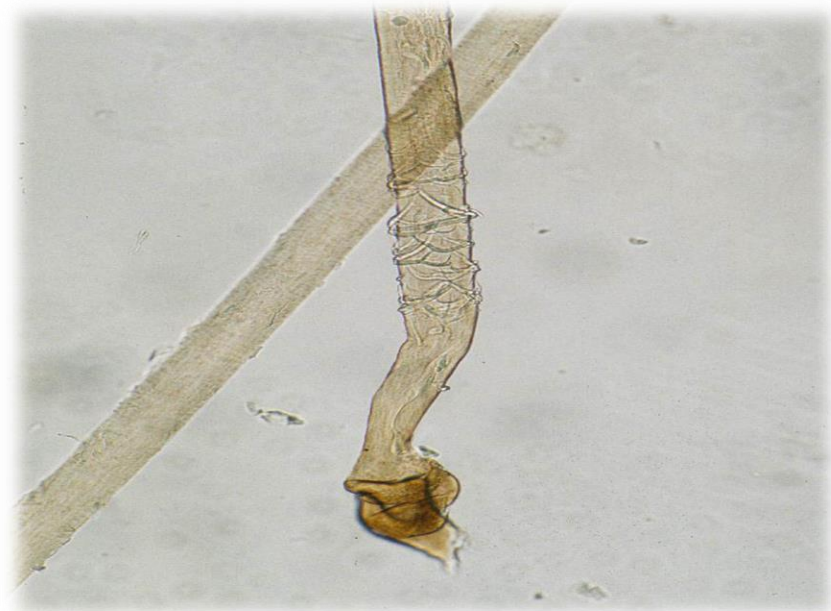
	SHOC2 (%) 30 pts	PTPN11 (%) 55 pts
Fenotipo Prenatale		
- Deficit di crescita prenatale	13/17 (76)	2/51 (4)
Anomalie cranio-facciali		
- Macrocefalia	24/27 (89)	11/51 (21)
- Fronte prominente	29/29 (100)	9/51 (18)
- Iperptelorismo	29/30 (97)	18/51 (35)
- Sopracciglia rade	14/17 (82)	13/51 (26)
- Filtro profondo	30/30 (100)	6/51 (12)

	SHOC2 (%) 30 pts	PTPN11 (%) 55 pts
Crescita		
- Bassa statura (<3' cent)	26/26 (100)	22/46 (47)
- GH deficit	12/15 (80)	26/55 (47)
Anomalie cute/ectodermiche		
- Cute scura	18/27 (67)	1/47 (2)
- Eczema	9/25 (36)	8/47 (17)
- Capelli radi o assenti	25/26 (96)	5/41 (12)
- Loose anagen hair	12/13 (92)	0/42 (0)

[Mazzanti et al., Am J Med Genet, 2003; Cordeddu et al. Nat.Genet 2009; Motta et al Hum Mol Genet 2022]



Sindrome Loose Anagen Hair



- I capelli non crescono
- Perdita di capelli
- Alopecia a chiazze
- Capelli impettinabili



- Radice dei capelli in fase anagen priva di guaina
- Cuticola increspata

Diagnosi di LAH syndrome

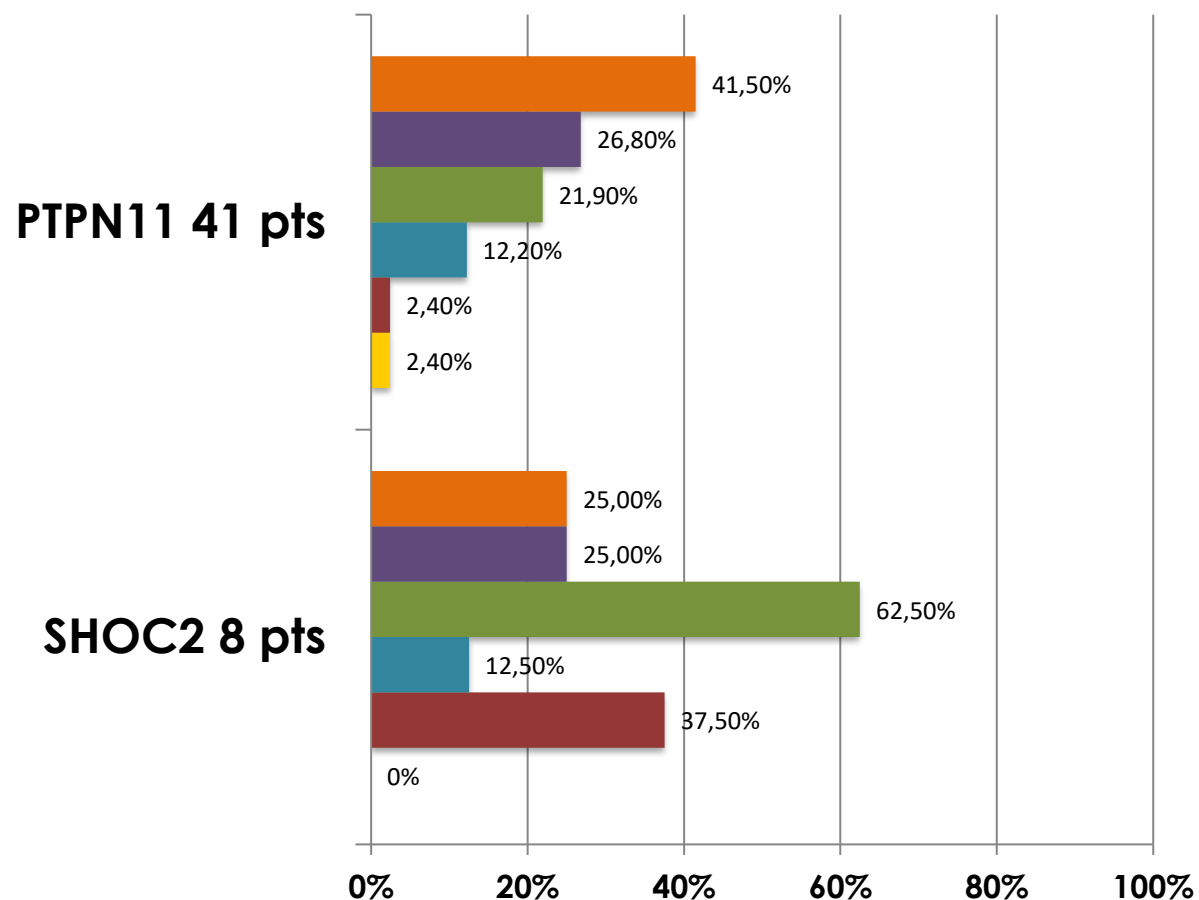
- Hair pull-test: estrazione del capello senza dolore di almeno 10 capelli LAH
- Tricogramma: >70%-100% radici tipiche



Patologia cardio-vascolare (CVP) e sindrome Mazzanti



72 pazienti con RASopatia seguiti per CVP



- PVS
- Ao VD
- MVD
- ASD
- HCM
- VSD

- **56 soggetti con sindrome di Noonan**
 - 41 PTPN11 (26 con CHD)
 - 6 RAF1
 - 5 SOS1
 - 2 KRAS
 - 2 RIT1
- 8 **SHOC2 mut+**
- 4 CFC
- 2 LEOPARD
- 1 Costello
- 1 Legius

Patologia della valvola Mitrale
($p=0.001$) prevalenza
significativamente più elevate nei
soggetti con mutazione SHOC2
rispetto agli altri genotipi

Dati non pubblicati



SNC funzionamento e anomalie – sindrome Mazzanti



9 soggetti SHOC2 mut+ valutati per le abilità cognitive e problemi comportamentali

Abilità cognitive

QI totale: RM in 44.4% dei pz: grave (22.2%) o borderline (22.2%), range normale (11.2%)

- *Femmine sembrano avere più problemi cognitivi rispetto ai maschi*
- Le abilità di performance sono più ridotte rispetto a quelle verbali (ridotte le abilità aritmetiche e visuo-spaziali)
- Ridotte le aree di apprendimento e memoria
- In età adulta, 2 dei pazienti maschi si sono laureati in scienze della comunicazione

Coordinazione Motoria

- Alterata la motricità fine a la coordinazione occhio-mano

Problemi comportamentali ed emozionali

- ADHD, impulsività, immaturità, oppositività ed alcune difficoltà sociali, ma non psicopatologia

Autostima - Ridotta

	SHOC2 (%) 27 pz	PTPN11 (%) 55 pz
Interessamento del SNC		
- Ritardo mentale	22/26 (85)	15/51 (29)
- Iperattività	14/23 (61)	13/45 (29)

[Mazzanti et al., Am J Med Genet, 2003; Cordeddu et al. Nat.Genet 2009; Motta et al. Hum Mol Genet 2022]

RMN - 6 dei 9 soggetti hanno presentato anomalie cerebrali:

- 3 ventricolomegalia, 1 cisti aracnoidea, 1 Arnold-Chiari I e displasia del verme (derivati)



Nata a termine, LGA (75° pc)

Difficoltà di alimentazione, vomito, RGE

TAC cerebrale: *allargamento degli spazi cerebrali*

A 4.5 anni: valutazione endocrinologica per **ritardo di crescita** (< 3° centile): deficit severo di GH

→ **GH terapia**

Valutazione dermatologica e Tricogramma: LAH

Valutazione SNC: lieve ritardo dello sviluppo *psicomotorio, ritardo del linguaggio* e ADHD

Ecocardiogramma: lieve displasia della valvola polmonare e **displasia della mitrale**

NGS pannello: **mutazione in eterozigosi di PPP1CB**

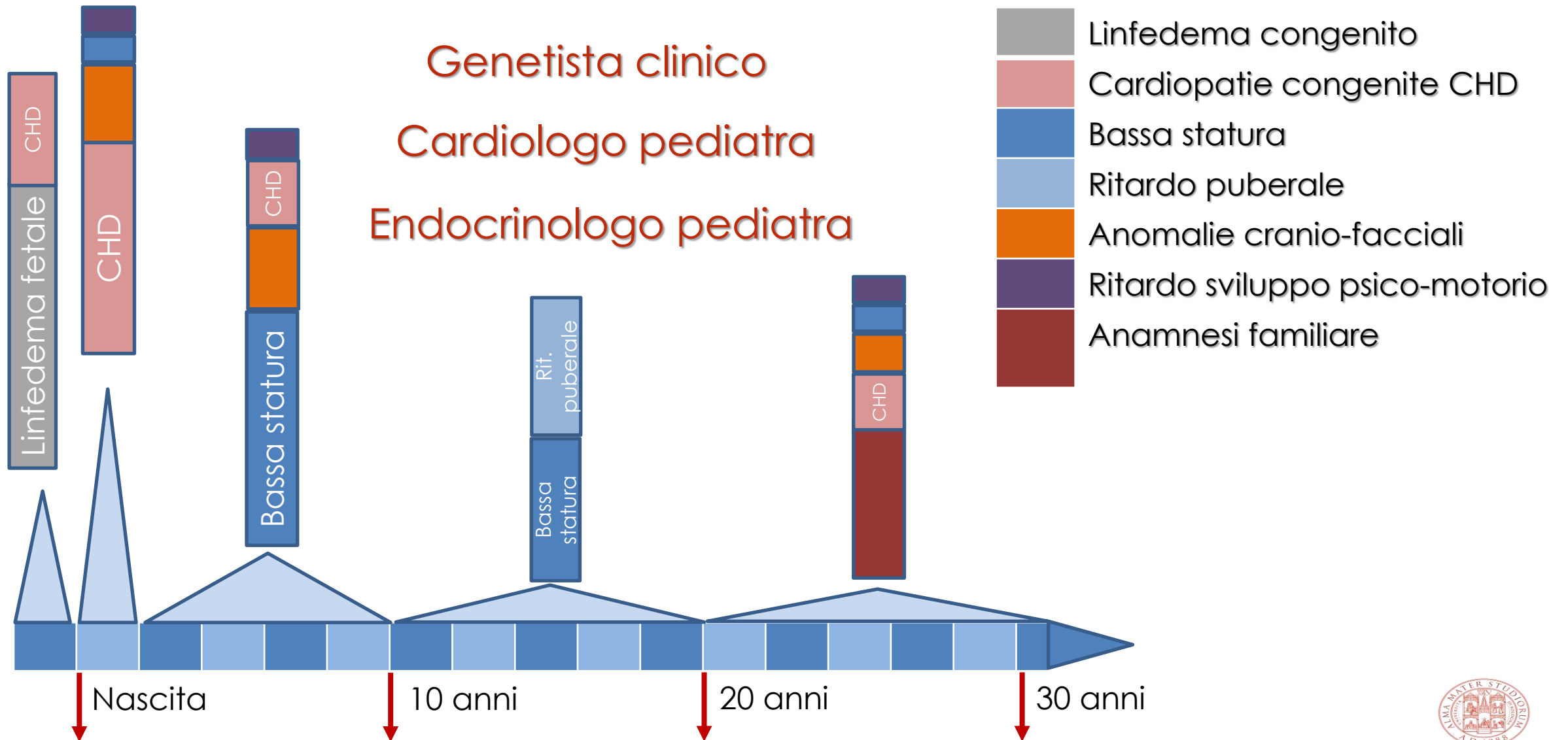
Sulla base delle attuali evidenze, è a nostro parere corretto considerare la sindrome di Mazzanti come una RASopatia clinicamente omogenea

A Novel Rasopathy Caused by Recurrent De Novo Missense Mutations in *PPP1CB* Closely Resembles Noonan Syndrome With Loose Anagen Hair

Karen W. Gripp,^{1*} Kimberly A. Aldinger,^c James T. Bennett,^{c,3} Laura Baker,¹ Jessica Tusi,¹ Nina Powell-Hamilton,¹ Deborah Stabley,⁴ Katia Sol-Church,⁴ Andrew E. Timms,⁵ and William B. Dobuns²

Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2237-47.

Diagnosi di sindrome di Noonan – segni di sospetto relativi all'età



Sindrome di Noonan - Follow-up multidisciplinare

Dalla nascita all'adolescenza

Peso, Lunghezza/Altezza, CC



Pediatra o endocrinologo
pediatra
(coordinatore)



Valutazione clinica, PA
monitoraggio crescita



Ospedale o Centro di
riferimento specialistico



- ✓ Cardiologo Pediatra
- ✓ Onco-ematologo
- ✓ Pediatra
- ✓ Nutrizionista e gastroenterologo
- ✓ Neuropsichiatra
- ✓ Fisiatra e fisioterapista
- ✓ Endocrinologo Pediatra
- ✓ Dermatologo
- ✓ Oculista
- ✓ ORL

- **Valutazione nutrizionale** (valutazione clinica, delle capacità di deglutizione, nutrizionale e psicologica)
- **Valutazione cardiologica completa**
 - Annuale sino al 3° aa, poi al 5° e 10° aa
 - Se HCM, follow-up regolarmente
 - Se CHD follow-up come per la PG
- **Screening ematologico** (sino ai 5 aa per le varianti ad alto rischio)
- **Valutazione accrescitiva e monitoraggio**
Valutazione (H,P,BMI sulle curve di crescita per la PG), monitoraggio del ritardo di pubertà, se ritardo di crescita consultare l'endocrinologo pediatra
- **Valutazione Neuropsichiatrica e comportamentale** (2° metà del 1° anno); valutazione completa all'ingresso nella scuola e se/quando ci sono sintomi (RMN); se ipotonia fisioterapia e terapia occupazionale
- **Renal US:** se anomalie renali consultare il nefrologo
- **Screening coagulativo**
- **Check per criptorchidismo**
- **Valutazione dermatologica**
- **Screening oculistico**
- **Valutazione ORL:** annuale dal 1° all'11° anno per prevenire problemi di linguaggio



**IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna,
Università di Bologna, Bologna, Italia**



**European Network
on Noonan Syndrome and
related disorders - NSEuroNet**

**Centro Hub Regionale per le Malattie Rare
Pediatriche**

S.S.U.O. Malattie Rare, Dipartimento Pediatrico

E. Scarano (coordinatore), AM Perri, F. Tamburrino
Case Manager M. Guidetti, IP C. Mazzari, S. Malaguti
Psicologhe: M. Foresti, S. Palmeira, F. Stortoni

L. Mazzanti

Professore Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
ERN-ITHACA membro

Genetica Medica, Università di Bologna, M. Seri
C. Rossi

Dipartimento di Dermatologia BM Pirazzini (expert in LAH)
I. Neri

**Genetics and Rare Diseases Research Division,
IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital,
Rome, Italy**

M. Tartaglia

