

## Das Noonan-Syndrom erkennen und behandeln

**Am Pädiatrie Update Refresher des Forums Medizin Fortbildung (FOMF) vom 24. Oktober 2022 informierte Prof. Dr. Dr. med. Kees Noordam vom Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrum Zürich PEZZ über das Noonan-Syndrom, das häufiger auftritt, als man meint. Im Interview fasst er die wichtigsten Aspekte seines Vortrags zusammen.**

**Herr Prof. Noordam, wie äussert sich das Noonan-Syndrom?**

**Prof. Dr. Dr. med. Kees Noordam:** Zu den wichtigsten Merkmalen gehören die kleine Körpergrösse, faziale Dysmorphien und Herzfehlbildungen. Eltern empfinden vor allem Schwierigkeiten mit der Ernährung und die verzögerte Entwicklung als belastend. Manchmal treten bei Betroffenen auch neurologische Probleme auf, wie ein Hydrozephalus, eine Craniostyose, Epilepsie und die Arnold-Chiari-Malformation. Betroffene haben oft Glieder- und Bauchschmerzen, weil sie vermutlich schmerzempfindlicher sind. Der IQ von Kindern mit dem Noonan-Syndrom ist etwas tiefer als normal. Probleme bei der Entwicklung der sprachlichen, motorischen und sozialen Fähigkeiten sind ebenfalls Hinweise auf das Syndrom. Betroffene können sich schlechter konzentrie-



Prof. Dr. Dr. med. Kees Noordam

ren und haben häufig Lernprobleme, weil ihre exekutiven Funktionen eingeschränkt sind. Sie lernen besser anhand von Wörtern als mit Hilfe von Bildern. Nicht zuletzt haben sie Mühe, Gefühle zu deuten. Als Erwachsene liegt ihre Intelligenz nur noch wenig unter dem Mittelwert. Durch Üben verbessern sich die Exekutivfunktionen. Die Gefühlsblindheit bleibt hingegen meist ein Leben lang bestehen. 70 Prozent der Kinder haben Symptome von ADS oder ADHS, 20 Prozent erhalten eine entsprechende Diagnose. Betroffene sind häufig ängstlich oder leiden an Angststörungen. Sie sind eher introvertiert und reden in der Sprechstunde nur wenig. Ihre Gefühlsblindheit führt oft zu Konflikten.

**Wird die Diagnose bereits bei der Geburt gestellt?**

**Noordam:** Leider nicht. Am Symposium habe ich die Geschichte des neunjährigen Gian vorgestellt. Bei der Geburt hatte der Junge eine normale Grösse und ein normales Gewicht. Auffällig waren der tiefe Ohrenstand, der niedrige Blutdruck und eine Ptosis, die dreimal operiert wurde. Der Junge hat seine Eltern in den ersten zwei Lebensjahren wegen seiner Probleme mit dem Essen fast zur Verzweiflung gebracht: Er ass fast nichts und musste viel erbrechen. Neben emotionalen Problemen beklagte er sich auch über Schmerzen. Obwohl Gian viele Ärzte gesehen hatte, erhielt er keine Diagnose. Letztlich kam es nur dazu, weil eine Frau, die ebenfalls ein Kind mit Noonan-Syndrom hatte, Gians Mutter im Parkhaus darauf angesprochen hatte. Später wurde das Syndrom genetisch bestätigt. Für die Eltern war es sehr wichtig, zu wissen, was wirklich los war mit ihrem Kind, damit sie es unterstützen konnten.

**Das Noonan-Syndrom zeigt sich häufig bereits an fazialen Dysmorphien. Gibt es weitere typische Merkmale?**

**Noordam:** Neben dem Kleinwuchs und den Herzfehlbildungen haben Betroffene oft eine Brustkorbdeformität, also eine Trichter- oder Kielbrust. Sie neigen zu einer Skoliose, Kryptorchismus und Blutgerinnungsstörungen, die sich an vielen blauen Flecken am Körper zeigen können. Wie bereits erwähnt, ist die Entwicklung bei Kindern mit dem Noonan-Syndrom verzögert, und sie haben Ernährungsprobleme.

**Seit wann ist das Noonan-Syndrom bekannt?**

**Noordam:** Das Syndrom wurde 1963 nach der pädiatrischen Kardiologin Jacqueline Noonan benannt, die in Kentucky praktizierte. Sie behandelte diverse Kinder mit Fehlbildungen des Herzens, vor allem mit einer Pulmonalklappenstenose. Der Ärztin fiel auf, dass diese Kinder alle klein waren und ähnliche faziale Dysmorphien hatten.

**Wie bestätigt man die Diagnose, und wie häufig tritt das Syndrom auf?**

**Noordam:** In den meisten Fällen braucht es genetische Tests. Die Prävalenz beträgt 1 zu ca. 2000. Viele Betroffene erhalten nie eine Diagnose. Die Krankheit ist genetisch heterogen. Insgesamt sind 19 Gene bekannt. Die Krankheit wird meistens dominant vererbt. Ein Gen wird sowohl dominant als auch rezessiv vererbt. Aufgrund der Krankheit kommt es zu einer Dysregulation des RAS-MAPK-Signalwegs, der für die Weiterleitung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen verantwortlich ist. Da die Krankheit autosomal dominant vererbt wird, kann es hilfreich sein, die Eltern eines Kindes genau anzuschauen. Mütter mit dem Noonan-Syndrom sieht man übrigens häufiger als Väter, weil die Krankheit die männliche Fruchtbarkeit reduziert.

**Welche Untersuchungen werden empfohlen, wenn die Diagnose steht?**

**Noordam:** Wichtig ist ein Ultraschall des Herzes, da im Zusammenhang mit dem Noonan-Syndrom verschiedene Herzfehlbildungen möglich sind. Bei Kindern mit dem Noonan-Syndrom muss das Wachstum sorgfältig überwacht, die Blutgerinnung vor einer OP überprüft und Probleme mit dem Essen angesprochen werden. Auch die Nieren, Augen und Ohren sollten untersucht werden. Das Risiko von Seh- und Hörschwächen ist bei Patienten mit dem Noonan-Syndrom erhöht.

**Wie sieht das Wachstum bei Betroffenen aus?**

**Noordam:** Viele wachsen unter der 3. Perzentile. In der Schweiz werden Männer mit dem Noonan-Syndrom etwa 165 cm (Durchschnittsgrösse Männer in der Schweiz: 178,5 cm) und Frauen etwa 152 cm gross (Durchschnittsgrösse Frauen in der Schweiz: 166 cm). Die mittlere Grösse im Erwachsenenalter weicht also um mehr als 2 Standardabweichungen ab. Wie gross ein Mensch mit



Typisch für das Noonan-Syndrom sind die hängenden Oberlider, die tiefsitzenden Ohren, der weite Augenabstand, der breite und flache Nasenrücken und der kurze und breite Hals. Die Merkmale können jedoch mehr oder weniger stark ausgeprägt sein (© Verein Noonan-Syndrom Schweiz).

dem Noonan-Syndrom wird, hängt allerdings von den Genmutationen ab. Betroffene mit einer PTPN11-Mutation bleiben besonders klein. Das Wachstum wird beim Noonan-Syndrom übrigens ab Geburt tangiert, unabhängig davon, ob das Kind Probleme mit

der Ernährung hat oder nicht. Zum Kleinwuchs kommt es, weil die Wachstumsfugen bei Betroffenen anders aufgebaut sind. Zudem liegen eine Wachstumshormonsekretionsstörung und eine Wachstumshormonresistenz vor.

**Wie entwickeln sich Ernährungsprobleme bei Betroffenen?**

**Noordam:** Im ersten Jahr sind die Probleme ausgeprägt. Ab dem zweiten Lebensjahr nehmen sie ab. Betroffene Kinder sind in der Regel aber dünn und haben zeitlebens wenig Appetit.

**Welche Behandlung erhalten Kinder mit dem Noonan-Syndrom?**

**Noordam:** Seit Mitte der 90er-Jahre werden sie mit ähnlichen Dosen des Wachstumshormons behandelt wie Kinder mit Turner-Syndrom. Durch die Behandlung gewinnt man zwischen 7 und 12 Zentimeter an Körpergrösse. Wie bei anderen Erkrankungen, die zu Kleinwuchs führen, sind die Behandlungsjahre vor der Pubertät entscheidend.

### Buchtipps

«Das Noonan-Syndrom: Wie erkennt man es? Wie unterstützt man Betroffene?», Prof. Dr. Dr. med. Kees Noordam und Prof. Dr. med. Urs Eiholzer, 2022. Das Buch eignet sich für Fachpersonen und Eltern. Es ist kostenlos erhältlich beim Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrum Zürich PEZZ.



www.pezz.ch

**Wie sieht es bezüglich der Risiken aus?**

**Noordam:** Die Therapie beeinflusst das Herz nicht, führt also nicht zu einer Verdickung des Herzmuskels. Wie die Wirkung bei einer vorliegenden hypertrophen Kardiomyopathie ist, ist hingegen noch nicht so gut untersucht. Die hypertrophe Kardiomyopathie ist also eine relative Kontraindikation. Hier ist die Zusammenarbeit mit einem Kardiologen bei der Behandlung sehr wichtig. Weil der RAS-Map-Kinase-Signalweg aktiviert ist, haben Betroffene wahrscheinlich ein etwas höheres Krebsrisiko. Kontraindikationen sind einige Mutationen, die mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden sind. So besteht bei einigen spezifischen Mutationen in PTPN11 ein erhöhtes Leukämierisiko. Es gibt jedoch keine Studien, die Krebserkrankungen als Folge der Behandlung beobachtet haben.

**Welches sind die Kriterien für eine Behandlung?**

**Noordam:** Die Behandlung wird beim Vorliegen einer Wachstumsstörung empfohlen, wenn die Grösse unter -2 Standardabweichungen liegt. Seit diesem Jahr bezahlt die IV die Therapie. Der Nachweis eines Wachstumshormonmangels ist keine Bedingung.

Mit freundlicher Unterstützung von Novo Nordisk Pharma AG, The Circle 32/38, CH-8058 Zürich. CL.-Nr. CH22GH00055\_11/2022

### Take home messages

- ▲ Das Noonan-Syndrom tritt häufiger auf, als man denkt. Bei vielen Kindern wird die Krankheit jedoch nie nicht diagnostiziert.
- ▲ Häufig erkennt man das Syndrom am Gesicht (siehe Foto).
- ▲ Andere Merkmale geben ebenfalls Hinweise (siehe Tabelle).
- ▲ Das Noonan-Syndrom beeinträchtigt das Wachstum.
- ▲ Die Wachstumshormontherapie hat sich als Behandlung des Kleinwuchses beim Noonan-Syndrom etabliert und wird seit 2022 von der IV ohne Nachweis eines Wachstumshormonmangels bezahlt.

### Typische Kennzeichen des Noonan-Syndroms

- faziale Dysmorphien
- Kleinwuchs
- Herzfehlbildungen
- Brustkorbdeformität (Trichter- oder Kielbrust)
- Neigung zu Skoliose
- Erhöhtes Risiko für Kryptorchismus
- Blutgerinnungsstörungen (viele blauen Flecken am Körper)
- Verzögerte Entwicklung, Lernschwierigkeiten
- Ernährungsprobleme, vor allem in den ersten Lebensjahren