

بررسی یافته های بالینی سندروم نونان در ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۷ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱/۲۶

خلاصه

مقدمه

سندروم نونان توسط دکتر ژاکلین نونان در حدود چهل سال قبل، معرفی شده که با کوتاهی قد، چهره دیسمورفیک، اختلالات قلبی مشخص می شود. تنوع بسیاری در فنوتیپ این بیماران وجود دارد. شیوع این سندروم حدود ادر ۱۰۰۰_۲۵۰۰ تخمین زده می شود. ویژگی های اصلی بیماران مبتلا به این سندروم شامل چهره خاص، بد شکلی های قفسه سینه و ستون فقرات، قد کوتاه، نقایص قلبی که اکثرا همراه با استنوز پولمونر و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک هستند.

روش کار

در این مطالعه به بررسی شیوع علائم مهم بالینی در 20 بیمار مبتلا به سندروم نونان تشخیص داده شده در درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام رضا سال های ۱۳۸۸-۱۳۹۲ پرداخته شده است. بیماران اکوکاردیوگرافی شده و اطلاعات پرسشنامه ای با نرم افزار SPSS و اکسل تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در ۷۰٪ بیماران تغییرات تیپیک چهره وجود داشت. ۷۰٪ قد کوتاه، ۴۵٪ مشکلات قلبی ماژور، ۲۵٪ دفورمیتی قفسه سینه و حدود نیمی از بیماران کند ذهنی داشتند.

نتیجه گیری

به نظر میرسد اگرچه علائم کلی سندرم نونان در بیماران مشابه با سایر کشورهاست ولی شیوع و بروز هر یک از علائم تفاوت های قابل توجهی داشته است که برای تشخیص بهتر این سندرم توجه به آنها ضروری است.

کلمات کلیدی: سندروم نونان، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کوتاهی قد

پی نوشت: این مطالعه بدون حمایت مالی انجام شده و تضاد منافع نداشته است.

۱ رحیم وکیلی

۲ پیمان اشراقی*

۳ حسن متقی

۴ سارا ملک آرا

۱- استاد غدد و متابولیسم کودکان

۲- استادیار غدد و متابولیسم کودکان

۳- دانشیار قلب کودکان

۴- دانشجوی پزشکی

* مشهد بیمارستان امام رضا (ع)، دیارتمان
غدد کودکان

تلفن: ۰۵۱۱۸۵۹۳۰۴۵

فکس: ۰۵۱۱۸۵۹۱۰۵۷

email: eshraghip2@mums.ac.ir

Original Article

Evaluation of clinical manifestations of Noonan Syndrome in Iran

Received: September 28 2013- Accepted: April 15 2014

- 1- Rahim Vakili
- 2- Peyman Eshraghi*
- 3- Hasan Mottaghi
- 4- Sara Molkara

1- Professor of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences

2- Assistant Professor of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences

3- Associated Professor of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences

4- Student of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

* Department of pediatrics, Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran
Tell: +98 511 8593045
Fax: +985118591057
E.mail: eshraghip2@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Noonan Syndrome has been described by Jacquelin Noonan about 40 years ago which was described with short stature, dysmorphic face & cardiac abnormalities. There is wide spectrum of Noonan's phenotypes. Frequency of this syndrome is about 1/1000-1/2500 worldwide. Specific character on the face of these patients, malformed chest and vertebrae, short stature, heart abnormalities which are usually with pulmonary stenosis & hypertrophic Cardiomyopathy (HOCM) are also common.

Methods: In this article we studied frequency of major clinical manifestations in 20 patients with Noonan Syndrome which were diagnosed in Pediatric Endocrinology Clinic of Imam Reza Hospital during 4 years.

Result: Typical face was presented in 70%, short stature in 70%, major heart abnormality in 45% and other deformities in 25% and about 50% of them were mentally retarded.

Conclusion: Although general manifestations of Noonan syndrome in patients seemed to be similar to other countries but incidence and prevalence of each of the symptoms were significantly different. For better diagnosis of this syndrome attention to these symptoms, and however modification of diagnostic criteria seems to be essential.

Key words: Noonan Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy, Short stature

Acknowledgement: It should be noted that this study was conducted without financial support and has no conflict of interest.

مقدمه

سندروم نونان یکی از شایع ترین سندروم ها است که میزان بروز آن ادر هر ۱۰۰۰-۲۵۰۰۰ تولد تخمین زده می شود (۲،۱). این سندروم به صورت اتوزومال غالب به ارث می رسد هرچند که حدود ۶۰٪ موارد به صورت اسپورادیک بوده است. بعد از سندروم داون شایع ترین سندروم ایجاد کننده مشکلات قلبی است (۳).

در سال ۱۹۹۴ لوکوس ژنی ۲۴q۱۲ در ارتباط با ایجاد ویژگی های سندروم نونان شناسایی شد (۴). در سال ۲۰۰۱ PTPN11 کشف شد که به عنوان مسبب قد کوتاه در این سندروم مورد اتهام است (۵). در مطالعات بعدی جهش در ژن RAS/RAF_MAP نشان داده شد که این جهش علاوه بر سندروم نونان در سندروم های نادری مانند سندروم کاردیو فاسیو کوتانیال^۱ و سندرم کوستلو^۲ و سندرم لیوپارد^۳ نیز نقش دارد (۵-۹). ۵۰٪ بیماران با سندروم نونان جهش در ژن PTPN11 را نشان می دهند. تشخیص این سندروم بر اساس معیار های بالینی صورت می گیرد، علائم بالینی در افراد بسیار متفاوت است به همین علت سیستم های درجه بندی^۴ مختلفی در گذشته شکل گرفته است که مورد استفاده ترین آن سیستم ون در برگ^۵ می باشد (۱۱،۱۲). بر اساس سیستم مذکور معیارهای مازور و مینور به شرح اشاره شده در جدول شماره یک توصیف می شود.

در صورت وجود چهره تیپیک، وجود یک معیار مازور یا دو معیار مینور برای مسجل شدن تشخیص سندروم نونان لازم است، چنانچه چهره تنها یک سری تغییرات دیس مورفونیک را نشان دهد وجود دو معیار مازور یا سه معیار مینور برای تشخیص سندروم نونان الزامی خواهد بود (۱۱،۱۲).

تغییرات تیپیک چهره شامل هایپر تلوریسم، پتوز، شیار پلک به سمت پایین پلک سوم، پل بینی فرو رفته، چانه کوچک، قوس کام عمیق، گوش پایین با چرخش به سمت عقب، لاله گوش کوچک، پایین بودن خط رویش موی پشت سر، گردن پره دار^۵ چین های پوستی گردن می باشد (۱۲،۱۳). دومین ویژگی بارز سندروم نونان

اختلالات قلبی مادرزادی است که در حدود بیش از ۸۰٪ این افراد وجود دارد (۳). رشد داخل رحمی مبتلایان به سندروم نونان طبیعی است حدود ۱/۳ حاملگی ها با هیدروامنیوس همراه است (۱۴). قد و وزن در زمان تولد اکثرا نرمال است البته به علت ادم زیر جلدی وزن می تواند در زمان تولد افزایش یافته باشد (۲). در حدود ۹۹٪ از مبتلایان به سندروم نونان دفورمیتی قفسه سینه شامل سینه کبوتری^۶ و سینه قیفی شکل^۷ دارند (۱،۲). بیضه نزول نکرده نیز در ۷۷٪ پسرهای مبتلا به سندروم نونان وجود دارد (۱۵). دیسپلازی های عروق لنفوی و هایپوپلازی و آپلازی آن در سندروم نونان گزارش شده است (۱۶،۱۷). بر اساس گزارشات در حدود ۱/۳ از این بیماران کند ذهنی ملایم^۸ هستند (۱۸). هدف از انجام این مطالعه بررسی شیوع هریک از علائم و تظاهرات بالینی این سندروم در افراد مورد مطالعه است.

روش کار

این تحقیق که یک مطالعه توصیفی تحلیلی است بر مراجعین به در مانگاه غدد اطفال بیمارستان امام رضا در طی سالهای ۱۳۸۸-۱۳۹۲ انجام گرفت بیماران مبتلا به سندروم نونان با توجه به معیارهای ون در برگ و توسط فوق تخصص غدد اطفال شناسایی شده و میزان بروز هر یک از علائم بالینی در مراجعین مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمام بیماران مشکوک به سندرم نونان جهت بررسی ناهنجاریهای قلبی توسط فوق تخصص قلب کودکان اکو کاردیوگرافی شدند سپس اطلاعات بیماران به وسیله پرسشنامه ای شامل مشخصات بیمار، سن، جنس، و معیارهای ون در برگ ثبت و تکمیل شد. قد بیما ران پس از اندازه گیری با قدسنج Seca (ساخت آلمان) با نمودارهای مرکز ملی آمار حیاتی (NCHS)^۹ و میزان انحراف قد از میانگین طبیعی محاسبه شد. بیمارانی که SDS^{۱۰} قد آنها کمتر از ۲- بود کوتاه قد در نظر گرفته شدند. نتایج حاصله توسط نرم افزارهای SPSS و اکسل تجزیه و تحلیل شد.

⁶ Pectus Carinatum

⁷ Excavatum Pectus

⁸ Mild Mental Retard

⁹ National Center for Health Statistics

¹⁰ Standard Deviation Score

¹ Syndrome Cardio-Facio-Cutaneal

² Costella Syndrome

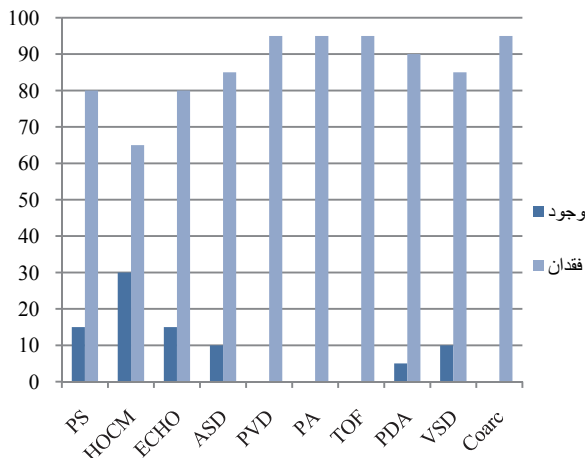
³ Syndrome Leopard

⁴ Scoring

⁵ Pterygim colli

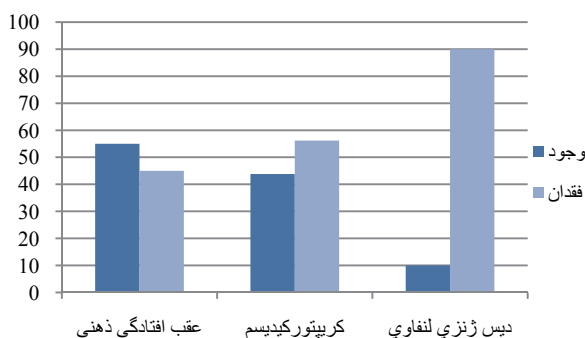
جدول شماره ۱- معرفی معیارهای تشخیصی در سندرم نونان

معیار مازور	معیار مینور	قلب
کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک یا تنگی دریچه پولمونار، کمتر از منحنی سه درصد	نقص دیواره بین دهلیزها باقی ماندن داکتوس آرتریوس، کوآرکتاسیون، نقص دیواره بین بطنها، ...	قلب
Pectusexcavatum یا Pectuscarinatum	Broad thorax	قد
درجه اول یا تشخیص قطعی سندرم نونان	درجه اول با احتمال سندرم نونان	قفسه سینه
عقب افتادگی ذهنی + کریپتورکیدیسم + دیسپلازی لنگاوی	عقب افتادگی ذهنی + کریپتورکیدیسم یا دیسپلازی لنگاوی	سابقه خانوادگی
		سایر علائم



PS: Pulmonary Stenosis
HOCM: Hypertrophic Cardiomyopathy
ECHO: Echocardiography Abnormality
ASD: Atrial Septal Defect
PDA: Patent Ductus Arteriosus
PVD: Pulmonary Vessel Disease
TOF: Tetralogy of Fallot
Coarct: Aorta Coarctation
VSD: Ventricular Septal Defect
PA: Pulmonary Atresia

نمودار ۲- میزان شیوع اختلالات قلبی در بیماران سندرم نونان

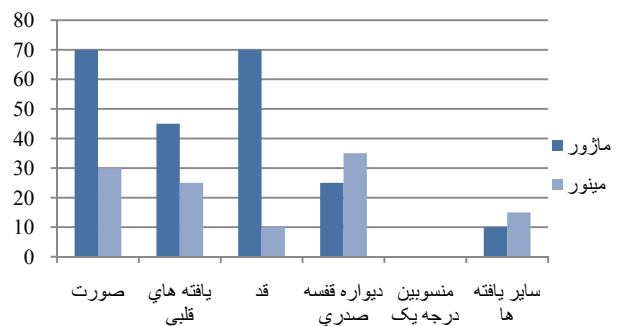


نمودار ۳- میزان شیوع سایر اختلالات در بیماران سندرم نونان

نازولیال واضحتر گشته و خط رویش قدامی مو بالاتر می رود (۱۲،۲). در این مطالعه که بر ۲۰ فرد مبتلا به سندرم نونان انجام شد ۷۰٪ افراد معیارهای چهره تیبیک را برای سندرم نونان داشتند.

نتایج

در این مطالعه ۲۰ بیمار با تشخیص سندرم نونان شناسایی شدند که اکثریت مراجعین افراد مذکر بودند (۸۰٪). یافته‌های به دست آمده در نمودارهای زیر ارائه شده است:



نمودار ۱- میزان شیوع اختلالات مشاهده شده در سندرم نونان

بر اساس کراترای ون در برگ

بحث

با توجه به اینکه تشخیص این سندرم بالینی و بر اساس تظاهرات کلینیکی صورت می گیرد این مطالعه با هدف تعیین میزان بروز هر یک از علائم بالینی در افراد مبتلا به سندرم نونان و بیان درصد شیوع آنها صورت گرفته است.

تغییرات تیبیک چهره شامل هایپر تلوریسم، پتوز، شیار پلک به سمت پایین، پلک سوم، پل بینی فرو رفته، چانه کوچک، قوس کام عمیق، گوش پایین با چرخش به سمت عقب، لاله گوش کوچک، پایین بودن خط رویش موی پشت سر، گردن پره دار (pterygim colli) چین های پوستی گردن می باشد (۱۲،۱۳). این بیماران در کودکی چهره خشن و میوپاتیکی پیدا می کنند. در بزرگسالی پتوز چشم ها کمتر واضح است و گردن کوتاهتر می شود گاهی وب گردنی وجود دارد یا عضله ترازیوس واضح تر می شود چین های

زیر منحنی ۳٪ داشتند هر چند که ۲۰٪ نیز از رشد خوبی برخوردار بودند (بالای صدک ۱۰٪).

در مطالعه آلاشن^۴ و همکاران حدود ۹۹٪ از مبتلایان به سندروم نونان *carinatum* و *excavatum pectus* دارند. فاصله بین ۲ نیل افزایش یافته است. در حدود ۱۳٪ بیماران اسکولیوز دارند. سایر یافته های ناشایع در سیستم اسکلتال شامل کیفوز، اسپاینا بیفیدا، آنومالی های دنده و مهره ها و ژنو والگوم تالیپس اکوینوواروس و هایپراکستنسیلیتی می باشد (۲،۱). در این مطالعه تنها ۲۵٪ افراد دفورمیتی های مازور در قفسه سینه خود داشتند و ۴۰٪ نیز از قفسه سینه نرمالی برخوردار بودند. بر اساس مطالعه تینتر^۵ و همکاران بیضه نزول نکرده در ۷۷٪ پسرهای مبتلا به سندروم نونان وجود دارد و *LH* و *FSH* در پسرها قبل از بلوغ افزایش یافته است (۱۵). متوسط سن بلوغ در دخترها ۱۴/۶ سال است هر چند که توانایی باربری در خانم ها نقصی ندارد (۲۶). در مطالعه حاضر ۴۳٪ از پسرها کریپتورکیدیسم داشتند.

در مطالعات مختلف از جمله نیسبت^۶ و همکاران دیسپلازی های عروق لنفوی و هایپوپلازی و آپلازی آن در حدود ۲۰٪ از مبتلایان وجود دارد که سبب لنف ادم ژنرالیزه و لنف ادم محیطی و لنفاژکتازی ریوی و روده ای می شود. شایع ترین یافته لنف ادم خلفی اندام هاست که معمولاً در دوران کودکی بر طرف می شود. درجات مختلفی از هیدروپس و ادم در دوران زندگی داخل رحمی گزارش شده است و سونوگرافی سیستمیک هیگروما را در مراحل اولیه بارداری آشکار می کند که سبب چین های پوستی اضافی گردن و پتریجیوم کولی^۷ بعد از تولد می شود (۱۷،۱۶). در مطالعه حاضر تنها در ۱۰٪ اختلالات لنفوی یافت شد. در سال ۱۹۷۰ مطالعه ای بر روی هوش مبتلایان به این سندروم انجام گرفت که محدوده گسترده ای از بهره هوشی را در این افراد نشان داده است و به علت وسیع بودن این محدوده میانگین هوشی بیماران خیلی مفید نمی باشد در مطالعه وینگبرم^۸ و همکاران حدود ۱/۳ از

دومین ویژگی بارز سندروم نونان اختلالات قلبی مادرزادی است که در حدود بیش از ۸۰٪ این افراد وجود دارد. طبق مطالعه جونگمن^۱ و همکاران و همچنین مطالعه اسناجر^۲ و همکاران شایع ترین نوع آن استنوز شریان پولمونر است که در ۶۰٪ این افراد وجود دارد. دیسپلازی پولمونر اکثراً همراه با نقص دیواره بین دهلیزی (۲۵٪) و استنوز شریان پولمونر (۱۵٪) است. یافته های با شیوع کمتر شامل نقص سوراخ ثانویه، تترالوژی فالوت، مجرای شریانی بازمانده، کورکتاسیون آئورت و هیپرتروفیک کاردیومیوپاتی (HOCM) که در حدود ۲۰٪ بیماران وجود دارد (۳-۱۱، ۱۹، ۲۱، ۱). سایر مشکلات قلبی شامل نقص کانال آترونتريکولار همراه با تنگی زیر دریچه ای آئورت و تغییرات ساختاری دریچه میترال است (۲۱). آنومالی اپشتین و آنومالی های عروق کرونر و بیماری های چند دریچه ای نیز ذکر شده است (۳). در مطالعه ما ۴۵٪ افراد معیار های مازور را از نظر مشکلات قلبی داشتند به طوری که در ۳۰٪ از آنها HOCM و در ۱۵٪ تنگی دریچه پولمونار (PS) یافت شد همچنین نقص دیواره بین دهلیزی (ASD) در ۱۰٪ افراد، نقص دیواره بین بطنی (VSD) در ۱۰٪ و مجرای شریانی بازمانده در ۵٪ آنها شناسایی شد.

در سال ۱۹۸۸ منحنی رشد مخصوص برای سندروم نونان طراحی شد (۲۴). قد کوتاه اکثراً در اثر جهش در ژن *PTPN11* دیده می شود که احتمالاً به علت مقاومت به هورمون رشد است (۳). رشد داخل رحمی مبتلایان به سندروم نونان طبیعی است. مشکلات تغذیه ای در دوره نوزادی و *FTT* در ۶۳٪ بیماران گزارش شده است (۲). میانگین رشد قبل از بلوغ مبتلایان به این سندروم روی منحنی ۳٪ است. بر اساس مطالعه شرلند^۳ و همکاران ۷۵-۵۰٪ این افراد قد کوتاه دارند هر چند که قد کوتاه یکی از ویژگی های این سندروم است اما بعضی از این افراد رشد طبیعی دارند. شروع بلوغ حدوداً ۲ سال تاخیر دارد و جهش رشدی کاهش یافته است یا اصلاً وجود ندارد. سن استخوانی نیز معمولاً تاخیر دارد. متوسط قد بالغین اروپایی در جنس مذکر ۱۶۲/۵ و در جنس مونث ۱۵۲/۷ می باشد که هر دو زیر منحنی ۳٪ است (۲۲، ۲۶-۲). در مطالعه حاضر ۷۰٪ افراد قدی

⁴ Allanson

⁵ Theintz

⁶ Nisbet

⁷ Pterygimcolli

⁸ Wingberm

¹ Jongman

² Sznajer

³ Sharland

مورد مطالعه بوده است که امکان بررسی جامع و کامل را از ما دریغ کرده است همچنین امکان بررسی علائم بالینی در محدوده های مختلف سنی و بررسی جهش رشدی و روند بلوغ و حداکثر رشد قدی افراد را نداشته ایم که بررسی این موارد نیازمند مطالعات بعدی با حجم بالاتری باشد.

تشکر و قدردانی

از همکاری پرسنل محترم بخش غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا (ع) و سرکار خانم حسن آبادی تقدیر و تشکر می شود.

این بیماران عقب ماندگی خفیف ذهنی یافت شده است که در افراد مورد بررسی نیز ۵۵٪ افراد عقب افتاده بودند (۱۸).

نتیجه گیری

اگر چه تشخیص سندرم Noonan بر اساس معیارهای وان دن برگ انجام می شود ولی با توجه به اینکه در مطالعات مختلف شیوع علائم بالینی متفاوتی به دست آمده، بنابراین برای شناخت بهتر این سندرم ناگزیر از مطالعات بیشتر منطقه ای و بومی هستیم و شاید لازم باشد معیارهای تشخیصی در هر جامعه ای متناسب با ژنهای مسبب بیماری اصلاح شود. از جمله محدودیت های مهم این مطالعه تعداد کم جمعیت

References

- Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987;24(1):9-13.
- Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67(2):178-183.
- Rohrer T. Noonan syndrome: introduction and basic clinical features. *Horm Res* 2009;72(Suppl. 2):3-7.
- Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsawi MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994;8(4):357-360.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-468.
- Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008;29(8):992-1006.
- Noonan JA. Hypertelorism With Turner Phenotype A New Syndrome With Associated Congenital Heart Disease. *Am J Dis Child* 1968;116(4):373-380.
- Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43(11):833-842.
- Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet* 2007;44(2):131-135.
- van der Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53(2):187-191.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(4):1-6.
- Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21(3):507-514.
- Allanson JE, Cole TR. Sotos syndrome: evolution of facial phenotype subjective and objective assessment. *Am J Med Genet* 1996;65(1):13-20.
- Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):300-306.
- Theintz G, Savage MO. Growth and pubertal development in five boys with Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1982;57(1):13-17.

16. Nisbet DL, Griffin R, Chitty LS. Prenatal features of Noonan syndrome . *Prenat Diagn* 1999; 19(7):642-647.
17. Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A, et al. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 1988;31(2):305-317.
18. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72(Suppl. 2):15-23.
19. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;134(2):165-170.
20. Sznajet Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. *Pediatrics* 2007;119(6): 1325-1331.
21. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999;135(6):703-706.
22. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21(3):493-506.
23. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974;127(1):48-55.
24. 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(3):220-227.
25. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92(2):128-132.
26. Elswawi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* 1994;31(6):468-470.