

Een patiënt met het syndroom van Noonan

Een 19-jarige man met het syndroom van Noonan meldde zich bij een mondziekten-, kaak- en aangezichts chirurg vanwege pijnklachten in de bovenkaak. De diagnose luidde irreversibele pulpitis van gebitselement 17. Na overleg werd het gebitselement geëxtraheerd. Het syndroom van Noonan is een relatief vaak voorkomende autosomaal dominante genetische aandoening, gekarakteriseerd door typische gelaatskenmerken, aangeboren hartafwijkingen en een klein postuur. In 50% van de gevallen wordt het veroorzaakt door een mutatie op het PTPN11-gen. De symptomen bij het syndroom kunnen erg mild van aard zijn en faciale kenmerken nemen af naarmate men ouder wordt, wat het stellen van de juiste diagnose bemoeilijkt. Ondanks een breed scala aan geassocieerde aandoeningen zijn de meeste volwassenen met het syndroom van Noonan in staat om een zelfstandig leven te leiden met een goede levenskwaliteit. Het is belangrijk dat tandartsen bekend zijn met dit syndroom in verband met hartafwijkingen en stollingsstoornissen die bij deze patiënten kunnen voorkomen en die van invloed zijn op het beleid van tandartsen bij invasieve behandelingen.

Bins A, Gortzak RATH. Een patiënt met het syndroom van Noonan
 Ned Tijdschr Tandheelkd 2013; 120: 671-675
 doi: 10.5177/ntvt.2013.12.13165

Gegeven

Een 19-jarige man, bekend met het syndroom van Noonan, werd door zijn tandarts doorverwezen naar de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van een universitair medisch centrum voor extractie van een zeer pijnlijke molaar in de bovenkaak rechts en consult vanwege een milde pijnklacht in de bovenkaak links.

Anamnese en onderzoek

De patiënt klaagde over een toenemende kiespijn in de bovenkaak rechts, hetgeen duidelijk interfereerde met de slaap. Zijn tandarts had hier enige tijd terug een restauratie vervaardigd, die er kort geleden was uitgevallen. Intraoraal was er een geprepareerde caviteit te zien in gebitselement 17. Het gebitselement was zeer gevoelig bij koude en warmte. Gebitselement 27 was licht gevoelig bij percussie. De dentitie was overigens redelijk gesaneerd. Op de panoramische röntgenopname waren naast een grote mesiale radiolucentie aan gebitselement 17, ook lucenties te zien aan de gebitselementen 16, 11, 27 en 46. Verder waren ook de erupterende molaren (28, 38, 48) zichtbaar. Op de opname van de dentitie was verkleuring van het bovenfront te zien, met in de gebitselementen 11 en 22 donkere doorschemeringen en lokaal ontstoken gingiva (afb. 1 en 2).

De medische voorgeschiedenis van de patiënt omvatte onder andere het syndroom van Noonan, met cardiale

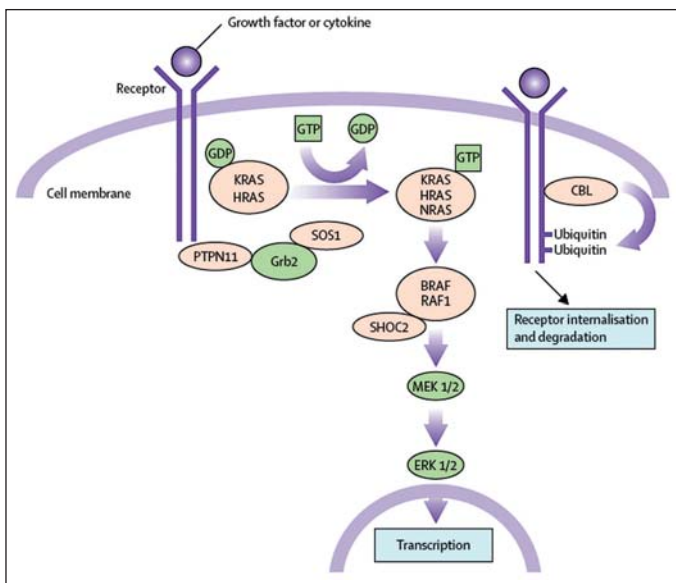


Afb. 1. De panoramische röntgenopname toont het carieuze gebitselement 17 en de positie van de gebitselementen 28, 38 en 48.



Afb. 2. De dentitie van patiënt is redelijk onderhouden.

problematiek bestaande uit pulmonalisklepstenose, een atrioventriculair septumdefect en verdikte misvormde hartkleppen. Hiervoor onderging de patiënt in 1996 een openhartoperatie aan de pulmonalisklep en de linker atrioventriculaire klep en werden de septumdefecten gesloten. De patiënt was tevens bekend met cryptorchisme, waarvoor een orchidopexie in 1998 plaatsvond, hypergonadotrop/hypogonadisme en een laag testosterongehalte. Hij onderging in 2009 een ptosisoperatie aan beide bovenoogleden. Tevens kwam in 2009 een deficiëntie van stollingsfactor X en een disfunctie van de trombocytenaggregatie aan het licht, met als gevolg een verlengde bloedingstijd. De patiënt kreeg bijna 5 jaar lang groeihormoonbehandeling tot 2,5 maand voor het consult. In 2012 werd de patiënt ernstig ziek door een *Salmonella*-infectie van zalm, met als gevolg 2 weken ziekenhuisopname en langdurige lymfeproblematiek. Ten tijde van de hier beschreven behandeling gebruikte hij nog steeds antibiotica als chronische medicatie vanwege deze ernstige infectie.



Afb. 3. RAS-MAPK signaaltransductie-route (Roberts et al, 2013). Alle genen geassocieerd met het syndroom van Noonan (PTPN11, KRAS, SOS1, NRAS, BRAF en RAF1) coderen voor eiwitten in deze signaalroute en ziekteveroorzakende mutaties leiden gewoonlijk tot een verhoogde signaaltransductie langs deze route.

Diagnostiek en behandeling

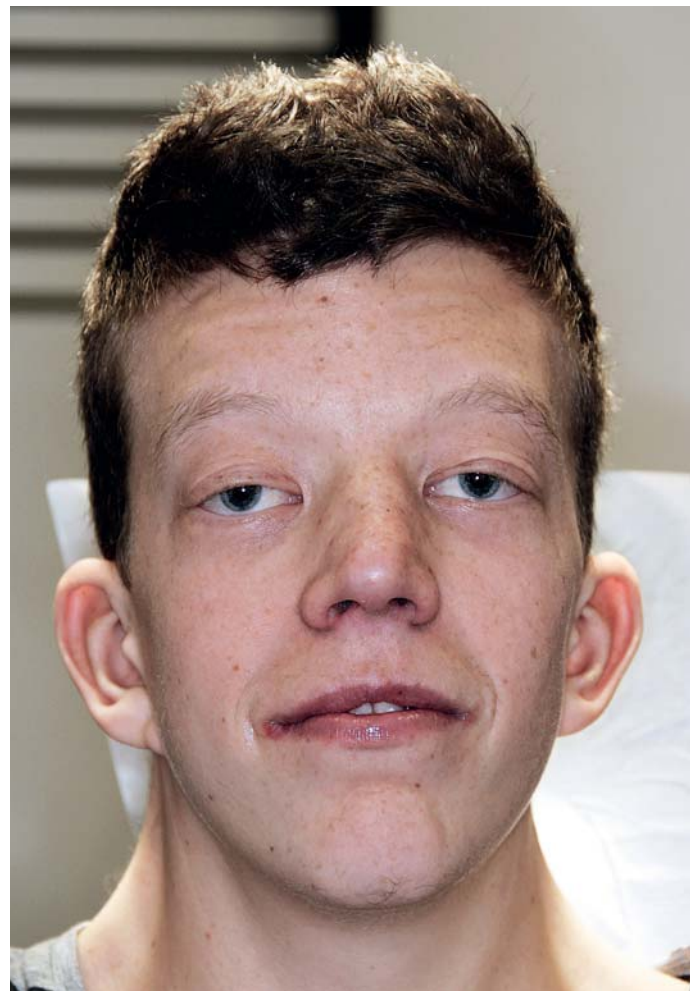
Op basis van de anamnese en het onderzoek werd de diagnose irreversibele pulpitis van gebitselement 17 gesteld, de pijn in de bovenkaak links berustte op pericoronaire klachten bij een overigens fysiologische doorbraak van gebitselement 28.

In samenspraak met de patiënt en zijn begeleiders werd besloten tot extractie van gebitselement 17 en een expectatief beleid ten aanzien van gebitselement 28. Hiervoor werd een separate afspraak gemaakt. De patiënt zag af van een wortelkanaalbehandeling aan gebitselement 17, gezien het feit dat hij al vaker was behandeld aan de molaar en hij vanwege zijn lange medische voorgeschiedenis en langdurige ziekbed geen zin had in een uitgebreide behandeling aan dit gebitselement.

In overleg met de cardioloog werd gezien de cardiale voorgeschiedenis van de patiënt besloten om de behandeling uit te voeren onder antibioticaprofylaxe (3 gram amoxiciline per os 1 uur preoperatief). In verband met zijn verlengde bloedingstijd werd na overleg met de hematoloog postoperatief tranexaminezuur (cyklokapron) voorgeschreven (dag 0 tot 6, 3dd 1000 mg per os), bij grotere behandelingen zou de patiënt ook een trombocytensuspensie moeten krijgen, maar voor een enkele extractie was dit niet nodig. Na een zo atraumatisch mogelijke extractie werd de alveole van gebitselement 17 zorgvuldig overhecht en spongostan ingesloten. Na 1 uur werd de hemostase nogmaals gecontroleerd, waarbij de wond droog was. Er deden zich geen complicaties voor. De patiënt werd terugverwezen naar zijn tandarts voor het behandelen van de restcariës en de gingivaproblematiek.

Beschouwing

In 1963 werden door de Amerikaanse kinder cardioloog J. Noonan voor het eerst 9 patiënten beschreven met een



Afb. 4. De patiënt van deze casus. De kenmerken van het syndroom van Noonan zijn herkenbaar.

klein postuur, hypertelorisme (wijd uit elkaar staande ogen), milde mentale retardatie en pulmonalisklepstenose (Noonan en Ehmke, 1963). De patiënten vertoonden veel overeenkomstige kenmerken met het syndroom van Turner (45, XO), beschreven bij vrouwen. Maar in tegenstelling tot dit laatstgenoemde syndroom waren er bij de door Noonan beschreven patiënten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten. In 1968 publiceerden zij een nieuw onderzoek, waarin naast de groep van 9 patiënten, 10 nieuwe patiënten werden beschreven met gelijkende kenmerken (Noonan, 1968). In tegenstelling tot het syndroom van Turner werd geen afwijkend karyotype geconstateerd en andere congenitale hartafwijkingen. Vanaf 1971 is de term 'Noonan syndrome' algemeen geaccepteerd in de internationale onderzoeksliteratuur. Daarvoor werd het syndroom op verschillende manieren aangeduid, zoals 'male Turner syndrome'.

Het syndroom van Noonan is een relatief veel voorkomende afwijking. De incidentie wordt geschat op 1:1.000-1:2.500 van de levend geboren kinderen (Van der Burgt, 2007). Voor een tandarts bestaat er dan ook een relatief grote kans dat iemand met het syndroom van Noonan in het patiëntenbestand voorkomt.

Het syndroom kan via spontane mutaties optreden of autosomaal dominant worden overgeërfd, met een predo-

minantie voor maternale transmissie (Van der Burgt, 2007). Bij ongeveer 50% van de patiënten wordt een mutatie gevonden van het PTPN11-gen op chromosoom 12. Dit gen codeert voor het eiwit tyrosine fosfatase SHP-2. Dit enzym is betrokken bij een variëteit aan intracellulaire signaal cascades en is tevens noodzakelijk voor verschillende ontwikkelingsprocessen, waaronder de cardiale semilunaire (pulmonalisklep) valvulogenese (Roberts et al, 2013). Er zijn meerdere genmutaties bekend die verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de patiënten met het syndroom van Noonan. Mutaties op de genen PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, BRAF en NRAS worden alle met het syndroom geassocieerd (afb. 3) (Van der Burgt, 2007; Roberts et al, 2013). Bij verschillende mutaties horen verschillende fenotypes. Zo hebben personen met een mutatie op het PTPN11-gen vaker een kleine stature in vergelijking met personen zonder deze mutatie. Personen met een mutatie op het KRAS-gen hebben een grotere kans op een ernstiger fenotype met leerproblemen en ontwikkelingsachterstand (Romano et al, 2010).

Klinisch is er vaak sprake van een typische gelaatsmorfologie, gekenmerkt door hypertelorisme (uit elkaar staande ogen), ptosis (afhangende bovenste oogleden) en laagstaande, naar posterieur gekantelde oren met een verdikte helix (buitenste rand van de oorschelp) (afb. 4). Een platte neusrug, diep philtrum, lang voorhoofd en een korte brede nek met een lage posterieure haargrens zijn eveneens kenmerkend. Deze faciale kenmerken veranderen met de leeftijd, waar deze bij kinderen het meest karakteristiek zijn en bij het ouder worden meer subtiel worden en soms nog maar moeilijk zijn waar te nemen. Andere uiterlijke kenmerken kunnen zijn superior pectus carinatum (kippenborst) of inferior pectus excavatum (trechterborst), een grote afstand tussen de tepels en soms is er ook sprake van scoliose (Noonan, 1968; Van der Burgt, 2007; Romano et al, 2010).

Na trisomie 21 (syndroom van Down) is het syndroom van Noonan het meest oorzakelijke syndroom voor congenitale hartafwijkingen (Robert et al, 2013). Pulmonalisklepstenose heeft de hoogste prevalentie (50-62%), vooral bij patiënten met een mutatie op het PTPN11-gen. Hypertrofische cardiomyopathie (20%) en een atriumseptumdefect (6-10%) worden ook vaak gezien, maar er zijn ook personen bekend met een ventrikelseptumdefect, atrio-ventriculair kanaaldefect, aortastenose en afwijkingen van de mitralisklep (Van der Burgt, 2007).

Ongeveer 50-70% van de personen met het syndroom van Noonan heeft een klein postuur. Hoewel het geboortegewicht vaak normaal is, blijft de groei meestal achter bij leeftijdsgenoten. Sommige patiënten bereiken een normaal gewicht en lengte, dit wordt gezien bij mutaties in het SOS1-gen. Mutaties in het PTPN11-gen zijn juist geassocieerd met een klein postuur. De gemiddelde volwassen lengte bij vrouwen met het syndroom van Noonan is 153 cm en bij mannen 162,5 cm (Romano et al, 2010). Ongeveer een derde van de patiënten heeft dik krullend haar en er kan sprake zijn van gehoorverlies, afwijkingen aan ogen

en pigmentatieveranderingen, zoals naevi (25%) en café-au-laitvlekken (10%) (Sharland et al, 1992; Van der Burgt, 2007).

Pasgeborenen hebben in 76% van de gevallen voedingsproblemen, zoals een matige zuigfunctie en overgeven aan het voeden. De pubertijd is vaak vertraagd en wordt gekenmerkt door een verminderde groeispuurt. Een behandeling met groeihormonen is succesvol gebleken (Romano et al, 2010).

In ongeveer 10% van de gevallen is er sprake van renale anomalie, maar dit is gewoonlijk mild van aard en behoeft vrijwel nooit actieve behandeling. Bij 80% van de jongens wordt uni- of bilateraal cryptorchidisme (ontbreken van de balzak) gezien, waardoor er bij mannen vaak sprake van afwezigheid van of verminderde vruchtbaarheid (Van der Burgt, 2007; Romano et al, 2010).

Kinderen met het syndroom Noonan hebben aanleg voor verschillende hematologische afwijkingen, zoals voorbijgaande monocytose, trombocytopenie/pathie en myeloproliferatieve aandoeningen, die zich in zeldzame gevallen ontwikkelen tot juveniele myelomonocytair leukemie. De meest gebruikelijke hematologische aandoeningen zijn echter stollingstoornissen, met een prevalentie van 50-89%. Factor X deficiëntie komt met 36% het meest voor, gevolgd door trombocytopathie met een prevalentie van 27%. Verder worden factor XII (16%), VIII (12%) en trombocytopenie (6,2%) waargenomen. In tegenstelling tot de hoge prevalentie van stollingsstoornissen vertoont slechts 3% ernstige hemorrhagie (Van der Burgt, 2007; Briggs en Dickermann, 2012; Sharland et al, 1992).

Dysplasie, hypoplasie en aplasie van de lymfaten worden in 20% van de casus gevonden en kunnen substantiële morbiditeit veroorzaken. Perifeer lymfoedeem komt vaak voor bij kinderen en verdwijnt meestal op latere leeftijd. Het kan zich echter ook ontwikkelen in de puberteit en volwassenheid (Van der Burgt, 2007; Romano et al, 2010).

Dentaal kan er sprake zijn van micrognathie, een hoog palatum en malocclusie, waardoor de helft van de kinderen met het syndroom orthodontische behandeling nodig heeft (Van der Burgt, 2007; Romano et al, 2010). Intraorale slijmvlieszwellingen op basis van reusceltumoren zijn ook beschreven (Lee et al, 2005a).

Mensen met het syndroom van Noonan kunnen in veel gevallen een zelfstandig leven leiden en hebben vaak een bijna normale intelligentie, waarbij het gemiddelde IQ varieert van 85-90. Onhandigheid, slechte coördinatie, verminderde verbale communicatie en verminderde aandacht worden met kinderen met het syndroom geassocieerd. Naarmate zij ouder worden, kunnen deze eigenschappen afnemen. Volwassenen hebben soms last van minderwaardigheidsgevoelens, depressie en moeite met sociale interactie. Het merendeel heeft een betaalde baan en een voldoende of goede levenskwaliteit (Lee et al, 2005b; Romano et al, 2010).

De (differentieële) diagnose van het syndroom van Noonan wordt klinisch gesteld (tab. 1). Men spreekt van

Kenmerk	A = Major	B = Minor
1. Gelaat	Typisch gelaat	Suggestief gelaat
2. Hart	Pulmonalisklepstenose en/of hypertrofische cardiomyopathie (HCM)	Andere hartafwijking
3. Lengte	< 3e centiel	< 10e centiel
4. Borstwand	Pectus carinatum/excavatum	Brede thorax
5. Familieleden	Eerstegraads familielid waarbij diagnose syndroom van Noonan is gesteld	Eerstegraads familielid waarbij Syndroom van Noonan wordt vermoed
6. Overig	Milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchidisme én lymfatische dysplasie	Milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchidisme óf lymfatische dysplasie

Diagnose van het syndroom van Noonan:

- Criterium 1A en ofwel 1 ander major criterium, ofwel 2 minor criteria
- Criterium 1B en ofwel 2 major criteria, ofwel 3 andere minor criteria

Tabel 1. Klinische diagnose van het syndroom van Noonan (Van der Burgt et al, 1994).

Klinische kenmerken van syndroom van Noonan	Basisonderzoek
Aangeboren hartafwijkingen (bijv. pulmonalisklepstenose, hypertrofische cardiomyopathie, atriumspetumdefect)	Volledige cardiale screening bij het stellen van de diagnose
Failure to thrive/trage groei/voedingsproblemen	In kaart brengen van de groei op een syndroom van Noonan- en leeftijdgebaseerde groeicurve
Kleine lengte	
Ontwikkelingsachterstand en neuropsychologische of gedragsproblemen	Verwijzing in de tweede helft van het eerste levensjaar of bij het stellen van de diagnose voor een formele beoordeling van de ontwikkeling. Basis neuropsychologisch onderzoek bij start basisschool.
Milde afwijkingen aan de nieren	Verwijzing voor een echo van de nieren bij het stellen van de diagnose
Stollingsstoornissen	Basisstollingonderzoek (PT, aPTT, factor XI) bij patiënten van 5 jaar en ouder of als een patiënt eerder een grote behandeling moet ondergaan
Visusstoornissen (afwijkingen van de achterste dan wel voorste oogkamer)	Verwijzing voor specialistisch oogheelkundig onderzoek bij het stellen van de diagnose

Afb. 5. Richtlijnen voor basisonderzoek bij diagnose van het syndroom van Noonan (NS Richtlijn Ontwikkelingsgroep).

het syndroom van Noonan wanneer er sprake is van een typisch gelaat en 1 van de vermelde major criteria, ofwel 2 minor criteria. Een gelaatsmorphologie die past bij het syndroom en 2 major criteria, of 3 minor criteria, leidt ook tot de diagnose (Van der Burgt et al, 1994). Voorgesteld basisonderzoek volgens de meest recente richtlijnen staat vermeld in afbeelding 5. De differentiële diagnose bestaat uit het leopard-, CFC-, costello-, aarskog- en turner-syndroom. Deze aandoeningen kunnen veel uiterlijke overeenkomsten vertonen met het syndroom van Noonan, maar nader onderzoek levert voor elk syndroom unieke fenotypische kenmerken op.

Syndroom van Noonan en de tandarts

Door de relatief hoge incidentie is er voor tandartsen een redelijke kans aanwezig personen met het syndroom van Noonan in het patiëntenbestand te hebben of te krijgen. Deze patiënten kunnen vaak zonder problemen worden behandeld in de algemene praktijk. Eventueel kan in bepaalde gevallen worden verwezen naar een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, wanneer bijvoorbeeld sprake is van ernstige mentale retardatie. Hoewel deze patiënten vaak een goede levenskwaliteit melden, kan er sprake zijn van psychologische problematiek. Een tandarts dient hier professioneel mee om te gaan en eventueel ook te verwijzen naar de huisarts of een psycholoog.

Malocclusie wordt vaak beschreven bij deze patiënten en er kan sprake zijn van micrognathie en een hoog palatum. Jongeren met het syndroom van Noonan hebben vaker dan gemiddeld orthodontische hulp nodig.

Bij invasieve behandelingen dient altijd een consult bij een hematoloog plaats te vinden, om te bepalen welke voorzorgsmaatregelen er nodig zijn. Dit moet individueel worden vastgesteld, omdat elke Noonan-patiënt zijn eigen hematologische problemen heeft en de waarden van de stollingsfactoren en de trombocytenfunctie per patiënt verschillen. In geval van een uitgebreide cardiologische voorgeschiedenis is het ook verstandig om met de behandelend cardioloog te overleggen over de cardiale belastbaarheid en de noodzaak van toediening van antibioticaprofylaxe.

In gevallen waarbij sprake is van ernstige stollingstoornissen en een uitgebreide voorgeschiedenis van hartafwijkingen verdient het de voorkeur om voor extracties te verwijzen naar een mondziekten-, kaak- en aangezichts-chirurg (mka-chirurg). Hier zijn alle middelen en kennis voor handen om de patiënt van hulp te voorzien en eventuele complicaties direct op te vangen. Wanneer er slechts sprake is van milde hartafwijkingen en geen verhoogde bloedingsneiging vormt het geen probleem om beperkt invasieve behandelingen in de algemene tandartspraktijk uit te voeren, uiteraard na overleg met de behandelende artsen of de huisarts. Indien intraoraal slijmvlieszwellingen worden waargenomen, dienen patiënten met het syndroom van Noonan ook te worden doorverwezen naar een mka-chirurg voor nadere diagnostiek naar reusceltumoren.

Leermoment

De kans dat een patiënt met het syndroom van Noonan tot het patiëntenbestand van een tandarts behoort is groot. Deze patiënten kunnen vaak zonder problemen worden behandeld in de praktijk, mits rekening wordt gehouden met eventuele stollingsstoornissen en hartafwijkingen. Consultatie bij de behandelend hematoloog en/of cardioloog is dan gewenst. Voor invasieve behandelingen verdient verwijzing naar een mka-chirurg de voorkeur.

Literatuurlijst

- * Briggs BJ, Dickermann JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 167-172.
- * Burgt I van der, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 187-191.
- * Burgt I van der. *Noonan syndrome*. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 4-10.
- * Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005b; 47: 35-38.
- * Lee JS, Tartaglia M, Gelb BD, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *J Med Genet* 2005a; 42: e11.
- * Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatrics* 1963; 63: 468-470.
- * Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype: A new syndrome

with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373-380.

- * *Noonan Syndrome Richtlijn Ontwikkelingsgroep*. Klinische richtlijn Noonan syndroom (2010). <http://www.noonansyndroom.nl/noonan-syndroom/professionals/klinische-richtlijn> (geraadpleegd 28-01-2013).
- * Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013; 381: 333-342.
- * Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126: 746-759.
- * Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-183.

Summary

A patient with Noonan syndrome

Noonan syndrome is a relatively common autosomal dominant genetic disorder which is characterised by typical facial features, congenital heart diseases and small stature. In 50% of the cases the syndrome is caused by a mutation on the PTPN11-gen. The expression of symptoms associated with Noonan syndrome can be very mild in nature and facial features usually become less pronounced with age, which can sometimes make a correct diagnosis more difficult. Despite a wide range of associated symptoms most adults with Noonan syndrome can be self-sustaining, with a good quality of life. It is important that the dentist is well-informed about this syndrome due to the heart diseases and bleeding disorders which can be present with these patients and may influence a dentist's choice of therapy when invasive treatment is indicated.

Bron

A. Bins, R.A.Th. Gortzak

Uit de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Datum van acceptatie: 24 juli 2013

Adres: dr. R.A.Th. Gortzak, LUMC, Albinusdreef 2, postbus 9600, 2300 RC Leiden

r.a.t.gortzak@lumc.nl

Verantwoording

De patiënt en zijn moeder hebben mondelinge toestemming aan de auteurs gegeven voor publicatie van afbeelding 3.