

新生儿Noonan综合征2例并文献复习

李霞, 李向红, 姜红, 李亮亮*

青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年7月22日; 录用日期: 2025年8月16日; 发布日期: 2025年8月26日

摘要

目的: 探讨合并血小板减少的新生儿Noonan综合征(Noonan syndrome, NS)的临床表型和基因特点。方法: 对青岛大学附属医院新生儿科收治的2例新生儿Noonan综合征患儿临床资料进行回顾性分析。并以“新生儿”、“Noonan综合征”、“努南综合征”、“翼状颈综合征”、“假性Turner综合征”、“Turner男性表型”、“男性Turner综合征”为关键词检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊全文数据库; 以“neonatal”、“Noonan syndrome”、“Pterygium Colli Syndrome”、“Pseudo-Turner Syndrome”、“Male Turner Syndrome”、“Turner Phenotype in Male”为关键词检索生物医学文献数据库(PubMed)、荷兰医学文摘(Embase); 检索时间自建库至2024年12月31日收录的文献, 选取其中合并血小板减少的文献, 总结合并血小板减少的新生儿Noonan综合征的临床表型和基因特点。结果: 本院共收治新生儿Noonan综合征2例, 男女各1例, 均在生后出现血小板减少。例1全外显子测序分析回报示基因PTPN11杂合变异, 外显子13错义突变, C.1507G>A (p.Gly503Arg), 随访至70天, 发生Noonan综合征相关骨髓增生性疾病/幼年型粒单核细胞白血病, 给予水化碱化治疗后失访。例2全外显子测序分析回报示基因RAF1杂合变异, 外显子7错义突变, C.770C>T (p.Ser257Leu), 随访至35天, 因颅内出血后进行性加重的脑积水死亡, 为RAF1基因突变首次报道的新生儿Noonan综合征血小板减少合并颅内出血后脑积水的致死病例。检索国内外文献24篇共收集28例患儿, 加上本文2例共30例, 死亡13例, 因血小板减少死亡1例。综合30例新生儿Noonan综合征患儿的临床特点, 除存在血小板减少外, 主要表现为心脏异常、特殊面容、产前检查异常、呼吸困难、隐睾、淋巴发育不良、神经系统异常等, 携带PTPN11基因突变的25例, 包括错义突变24例、缺失突变1例, 共死亡9例; 携带SHOC2基因错义突变的2例, 死亡2例; 携带RAF1基因错义突变的1例, 死亡1例; 携带NRAS基因错义突变的1例, 死亡1例; 其余1例未行基因检测, 临床诊断为Noonan综合征。结论: 合并血小板减少的新生儿Noonan综合征患儿主要表现为心脏异常、特殊面容、产前检查异常、呼吸困难、隐睾、淋巴发育不良、神经系统异常等, 在本研究的小样本异质性队列中, 未观察到血小板减少与不良预后存在明确的相关性, 初步观察提示携带SHOC2、RAF1、NRAS基因变异的患儿可能具有较严重的临床表型。

关键词

Noonan综合征, 新生儿, 血小板减少

Neonatal-Onset Noonan Syndrome: Two Cases Reports and Literature Review

*通讯作者。

文章引用: 李霞, 李向红, 姜红, 李亮亮. 新生儿 Noonan 综合征 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1729-1740. DOI: 10.12677/acm.2025.1582420

Xia Li, Xianghong Li, Hong Jiang, Liangliang Li*

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 22nd, 2025; accepted: Aug. 16th, 2025; published: Aug. 26th, 2025

Abstract

Objective: To study the clinical phenotypes and genetic characteristics of neonatal Noonan syndrome (NS) complicated by thrombocytopenia. **Methods:** Clinical data of two neonates with NS admitted to the Neonatal Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University were retrospectively analyzed. Literature databases, including CNKI, Wanfang, VIP, Chinese Medical Journal Full-text Database, PubMed, Embase, were searched using keywords such as “neonatal”, “Noonan syndrome”, “Pterygium Colli Syndrome”, “Pseudo-Turner Syndrome”, “Male Turner Syndrome”, and “Turner Phenotype in Male” (Chinese and English terms) from inception to December 31, 2024. Articles reporting NS neonates with thrombocytopenia were selected to summarize the clinical phenotypes and genetic features. **Results:** Two neonates with NS (one male, one female) were admitted to our hospital, both presenting with thrombocytopenia after birth. Case 1 had a heterozygous variant in the *PTPN11* gene (exon 13 missense mutation, c.1507G>A, p.Gly503Arg). Follow-up at 70 days revealed NS-associated myeloproliferative disorder/juvenile myelomonocytic leukemia; the patient was lost to follow-up after hydration and alkalization therapy. Case 2 had a heterozygous variant in the *RAF1* gene (exon 7 missense mutation, c.770C>T, p.Ser257Leu). The patient died at 35 days due to progressive hydrocephalus following intracranial hemorrhage, representing the first reported fatal case of neonatal NS with thrombocytopenia complicated by post-hemorrhagic hydrocephalus associated with a *RAF1* mutation. Literature review identified 24 articles reporting 28 cases; combined with our 2 cases, a total of 30 neonates were included. Thirteen died, with one death attributed to thrombocytopenia. The main clinical manifestations among the 30 neonates with NS and thrombocytopenia, beyond thrombocytopenia, included cardiac abnormalities, characteristic facial features, prenatal anomalies, respiratory distress, cryptorchidism, lymphatic dysplasia, and neurological abnormalities. Twenty-five cases harbored *PTPN11* mutations (24 missense, 1 deletion), with 9 deaths. Two cases had *SHOC2* missense mutations, both fatal. One case had a *RAF1* missense mutation and died. One case had an *NRAS* missense mutation and died. One case was clinically diagnosed with NS without genetic testing. **Conclusion:** In neonates with Noonan syndrome and concomitant thrombocytopenia, the predominant clinical manifestations included cardiac anomalies, characteristic facies, abnormal prenatal findings, respiratory distress, cryptorchidism, lymphatic dysplasia, and neurological abnormalities. Within this small, heterogeneous cohort study, no clear correlation was observed between thrombocytopenia and adverse outcomes. Preliminary observations suggest that infants harboring variants in the *SHOC2*, *RAF1*, and *NRAS* genes may be associated with more severe clinical phenotypes.

Keywords

Noonan Syndrome, Neonatal, Thrombocytopenia

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Noonan 综合征(OMIM #163950), 于 1968 年由 Jacqueline Noonan 首次报道[1], 是 RAS 通路病发育

障碍家族中最常见的一员,活产婴儿的患病率达 1/1000~1/2500 [2]-[5],男女比例接近 1:1 [6]。Noonan 综合征是一种遗传多系统疾病,主要与编码丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(RAS-mitogen-activated protein kinase, RAS-MAPK)蛋白的基因发生功能获得性突变有关,可引起广泛的表型异常,包括特殊面容、喂养困难、发育迟缓、出血素质、先天性心脏病(主要是肺动脉瓣狭窄和肥厚型心肌病)、淋巴发育异常、泌尿生殖系统异常、视力听力异常、骨骼缺陷、可变的神经认知障碍、恶性肿瘤易感性等,严重程度各不相同[4] [7]-[9]。现对青岛大学附属医院新生儿科收治的 2 例新生儿期起病的 Noonan 综合征患儿进行病例回顾,并结合文献复习,总结合并血小板减少的新生儿 Noonan 综合征的临床表型和基因特点,旨在提高临床医生,尤其是新生儿科医生和遗传科医师对该病的认识,以期早期诊断和指导预后。本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号: QYFY WZLL 29781)。

2. 本组病例资料

例 1 患儿男,19 小时 20 分钟,因“发现面部出血点、瘀斑 19 小时 20 分钟”入院。患儿系 G2P2,胎龄 39⁺⁵ 周,经阴顺产出生,出生体重 2650 g, Apgar 评分均为 10 分。出生时羊水 III 度污染,脐带绕颈 1 周。生后出现呻吟、吐沫,面部见出血点、瘀斑,于外院给予清理呼吸道、吸氧后转入。入院查体:新生儿貌,反应可,呼吸稍促,三凹征阴性。面部可见散在出血点、瘀斑。阴茎短小,双侧睾丸已降至阴囊,右侧阴囊较左侧肿大。左手通贯掌,右手正常。辅助检查:外院血常规示白细胞 $31.14 \times 10^9/L$,血红蛋白 200 g/L,血小板 $51 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 4.51 mg/L;凝血功能:凝血酶原时间 22.30 秒,活化部分凝血活酶时间 41.7 秒, D-二聚体 0.26 ug/ml;头颅 CT 平扫:蛛网膜下腔出血。血常规 + CRP 示白细胞计数 $33.35 \times 10^9/L$,血红蛋白 193 g/L,血小板计数 $67 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 7.78 mg/L;肌酸激酶同工酶示 115.60 U/L。脑脊液常规示白细胞总数 $30 \times 10^6/L$;脑脊液生化:脑脊液蛋白 996.5 mg/L,氯 117.6 mmol/L;脑脊液需氧培养 5 日未见细菌生长;复查 2 次脑脊液,末次脑脊液检查示常规、生化、细菌培养均未见异常。血培养、TORCH、尿巨细胞病毒 DNA、血氨、抗核抗体及滴度、ENA 抗体谱、血小板抗体、凝血功能均未见明显异常。心脏超声示卵圆孔未闭或小房间隔缺损。颅脑 MR 平扫及特殊序列示硬膜下出血(双侧枕部,亚急性早期)。脑干听觉诱发电位检查示双耳均通过。诊治经过及随访:入院后先后给予哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、维生素 K₁、凝血酶、丙种球蛋白、果糖二磷酸钠等治疗,其间动态监测患儿血小板水平在 $(64 \sim 99) \times 10^9/L$ 之间,单核细胞比率在 17.1%~33.7%之间,皮肤出血点及瘀斑消退、脐残端渗血停止,生后 19 天复查血小板 $88 \times 10^9/L$,好转出院。生后 41 天全外显子组测序回报(生后 15 天采集血样,见图 1):基因:PTPN11;染色体位置:chr12:112926887;外显子位置:Exon13;参考转录本:cDNA 水平(蛋白水平):NM-002834.5:C.1507G>A (p.Gly503Arg);状态:杂合;变异分类:致病性;父亲:未检测到;母亲:未检测到。(青岛金域医学检验实验室有限公司)。生后 64 天,再次入住我院,完善血常规:白细胞计数 $90.91 \times 10^9/L$,血红蛋白 119.00 g/L,血小板计数 $100 \times 10^9/L$;尿液常规、粪便常规、免疫球蛋白测定未见异常。消化系统超声:脾稍大(厚径 2.8 cm;上下径 11.7 cm)。骨髓穿刺:骨髓:骨髓增生活跃, G:E=9.0:1;粒系比例约占 27.0%,其中原始粒细胞比例约占 4.5%;红系比例约占 3.0%;淋巴细胞比例约占 60.0%;片中可见约 6.0%的幼稚淋巴细胞;全片共找到一个巨核细胞,血小板少见。血片:粒系各期均可见。骨髓流式细胞学检查示髓系原始细胞占 9.85%,原幼 B 淋巴占 17.69%,表达未见明显异常。给予水化碱化处理,生后 70 天出院后失访。

例 2 患儿女,49 分钟,因“窒息复苏后,呼吸急促 49 分钟”入院。患儿系 G3P2,胎龄 38⁺³ 周,因孕母“胎儿宫内窘迫?、胎盘早剥?、胎儿生长受限、胎儿畸形?”剖宫产出生。出生时有窒息,无胎膜早破,羊水量略偏少、III 度污染,无血性羊水,脐带过度扭转,生后立即给予初步复苏及吸氧、正压通气等处理, Apgar 评分 1 分钟 5 分(心率、肤色、呼吸、反应、肌张力各减 1 分),5 分钟 8 分(肤色、呼吸各

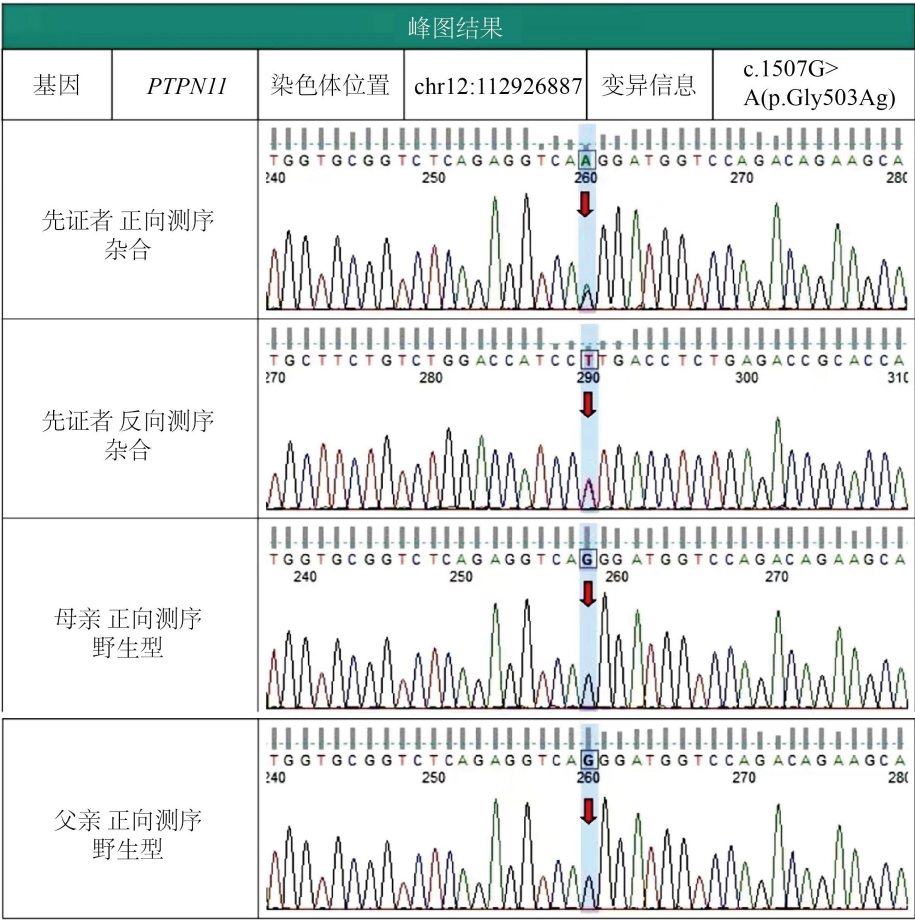


Figure 1. *PTPN11* gene sequencing results of the proband (Case 1) and parents (arrow indicates the variant position): A heterozygous c.1507G>A (p.Gly503Arg) variant was identified in the proband. Neither parent harbored a variant at this locus

图 1. 病例 1 患儿及父母 *PTPN11* 基因测序图(箭头所示为变异位点): C.1507G>A (p.Gly503Arg)杂合变异, 其父亲、母亲该位点无变异

减 1 分), 10 分钟 9 分(呼吸减 1 分)。出生体重 2000 g, 因室息复苏后呼吸困难在面罩吸氧下由外院转入。入院查体: 新生儿貌, 反应欠佳, 哭声低弱, 呼吸急促, 呻吟样呼吸。特殊面容, 眼距稍宽、外眼睑稍下垂、双耳低位后旋。全身散在瘀斑。腹部柔软, 肝肋下 4 cm, 脾脏未触及。身长 43 cm < P₃, 双侧手腕内收, 四肢肌张力低, 原始反射不能完全引出。辅助检查: 血常规 + CRP 示白细胞计数 7.56 × 10⁹/L, 血红蛋白 210 g/L, 血小板计数 25 × 10⁹/L, C 反应蛋白 < 0.50 mg/L; 凝血功能显示凝血酶原时间 18.8 秒, 活化部分凝血酶原时间 46.0 秒, 纤维蛋白原 0.74 g/L, 抗凝血酶 III 29%; 尿便常规、生化、血氨未见异常; 血培养、TORCH、尿巨细胞病毒 DNA、血小板抗体检测均阴性。骨髓穿刺结果示: 骨髓增生活跃; 粒比红为 1.4:1; 粒系比例约占 51.5%, 中性晚幼粒细胞以上各阶段具体比例偏高, 而杆状及分叶核粒细胞比例减低; 红系比例约占 36.0%, 形态未见明显异常; 淋巴细胞比例约占 5.5%, 片中可见约 1.5% 的幼稚淋巴细胞; 在计数细胞内未见明显异常细胞; 全片未找到巨核细胞, 血小板少见。颅脑超声(第 1 天): 右侧室管膜下囊肿。颅脑超声(第 3 天): 脑实质未见异常。颅脑超声(第 8 天): 右侧枕叶实质内略高回声, 考虑出血可能性大。颅脑超声(第 9 天): 双侧脑室内积血、脑室扩张; 枕叶脑出血较前增大。心脏超声: 左室心肌肥厚、右室心肌肥厚、二尖瓣反流(中度)、三尖瓣反流(轻度)、卵圆孔未闭。消化系统超声: 肝内

囊性回声，考虑门体静脉分流可能；腹腔积液。母亲免疫相关检查为阴性。诊治经过及随访：患儿入院后给予无创呼吸机辅助呼吸(3 天)、箱内低流量吸氧(5 天)、先后给予输注血小板 4 次、冷沉淀 3 次，丙种球蛋白 2 次，应用维生素 K₁、酚磺乙胺等对症支持治疗，输注血小板后血小板有一过性升高，但很快下降，波动在 $(5\sim 23) \times 10^9/L$ 。生后第 9 天，血小板 $5 \times 10^9/L$ ，颅脑超声示双侧脑室内积血、脑室扩张、枕叶脑出血较前增大，自动出院。生后 30 天全外显子组测序回报(入院 5 天采集血样，见图 2)：基因：RAF1；染色体位置：chr3:12645699；外显子位置：Exon7；参考转录本：cDNA 水平(蛋白水平)：NM-002880.4:C.770C>T (p.Ser257Leu)；状态：杂合；变异分类：致病性；父亲：未检测到；母亲：未检测到。随访：生后 1 月，复查血小板 $240 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 60 g/L，脑积水进行性加重，于生后 35 天死亡。

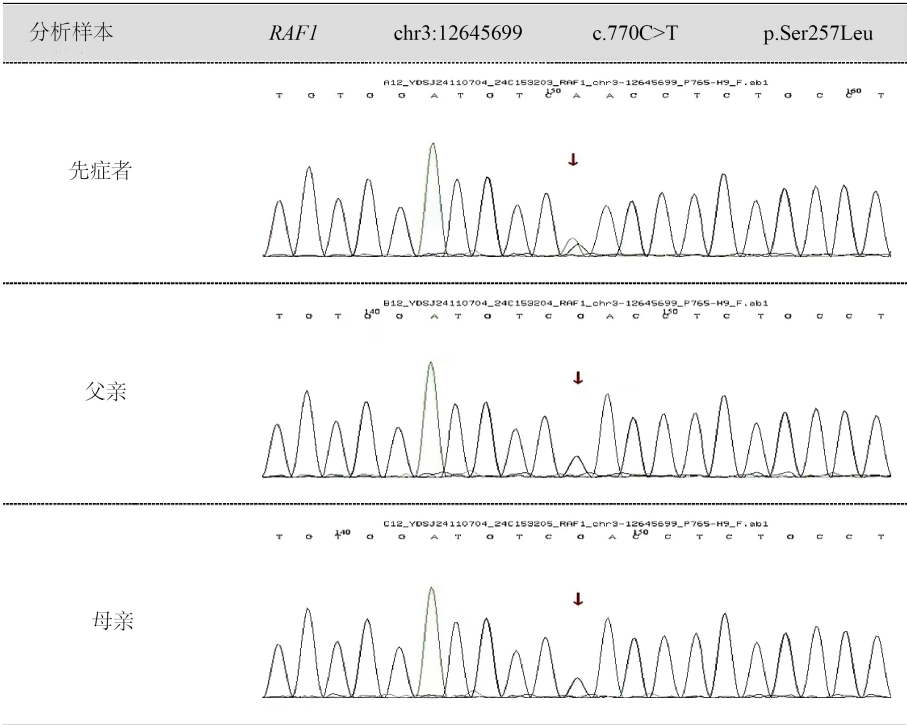


Figure 2. *RAF1* gene sequencing chromatograms of the proband (Case 2) and parents (Arrow indicates the variant position): c.770C>T (p.Ser257Leu) heterozygous variant identified in the proband. Neither parent harbored a variant at this locus

图 2. 病例 2 患儿及父母 *RAF1* 基因测序图(箭头所示为变异位点)：C.770C>T (p.Ser257Leu)杂合变异，其父亲、母亲该位点无变异

3. 文献复习

以“新生儿”、“Noonan 综合征”、“努南综合征”、“翼状颈综合征”、“假性 Turner 综合征”、“Turner 男性表型”、“男性 Turner 综合征”为关键词检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊全文数据库；以“nenatal”、“Noonan syndrome”、“Pterygium Colli Syndrome”、“Pseudo-Turner Syndrome”、“Male Turner Syndrome”、“Turner Phenotype in Male”为关键词检索生物医学文献数据库(PubMed)、荷兰医学文摘(Embase)；检索时间自建库至 2024 年 12 月 31 日收录的文献，选取其中合并血小板减少的文献，共检索到相关文献 24 篇[10]-[33]，共 28 例合并血小板减少的新生儿 Noonan 综合征患儿，加上本文报道 2 例，共 30 例，其中合并胎母同种免疫性血小板减少 3 例、Noonan 综合征

相关无巨核细胞性血小板减少症 8 例、Noonan 综合征相关骨髓增生性疾病/幼年型粒单细胞白血病 9 例。心脏异常 23 例, 表现为肺动脉/肺动脉瓣狭窄、肥厚性心肌病、主动脉瓣发育不良、右心室双出口、房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等; 特殊面容 20 例, 表现为前额高、低位后旋耳、眼距宽、上睑下垂、睑裂下斜、鼻梁低平、短鼻、短颈、蹼颈等; 产前检查异常 17 例, 表现为颈项透明层增厚、囊性水肿、羊水过多、胎儿水肿、胸腔积液、腹腔积液、先天性心脏病、侧脑室扩大、胎儿宫内发育迟缓、胎儿宫内窘迫、肢体短等; 呼吸困难 15 例, 部分表现为需呼吸机辅助呼吸; 隐睾 11 例; 淋巴发育异常 10 例, 表现为水肿、胸腔积液、腹腔积液、乳糜胸、乳糜腹; 神经系统异常 8 例, 表现为颅内出血、脑水肿、脑梗死、脑室周围白质软化、脑沟脑回发育异常; 听力异常 5 例; 肝肿大 5 例; 脾肿大 4 例; 肾脏异常 4 例; 阴茎短小 4 例; 骨骼异常 4 例; 喂养困难 4 例; 胸廓异常 3 例。30 例病例中携带 *PTPN11* 基因突变 25 例, 其中错义突变的 24 例、缺失突变的 1 例, 共死亡 9 例, 因血小板减少死亡 1 例; 携带 *SHOC2* 基因错义突变的 2 例, 死亡 2 例; 携带 *RAF1* 基因错义突变的 1 例, 因颅内出血后脑积水死亡 1 例; 携带 *NRAS* 基因错义突变的 1 例, 死亡 1 例; 其余 1 例未行基因检测, 临床诊断为 Noonan 综合征(见图 3、表 1)。

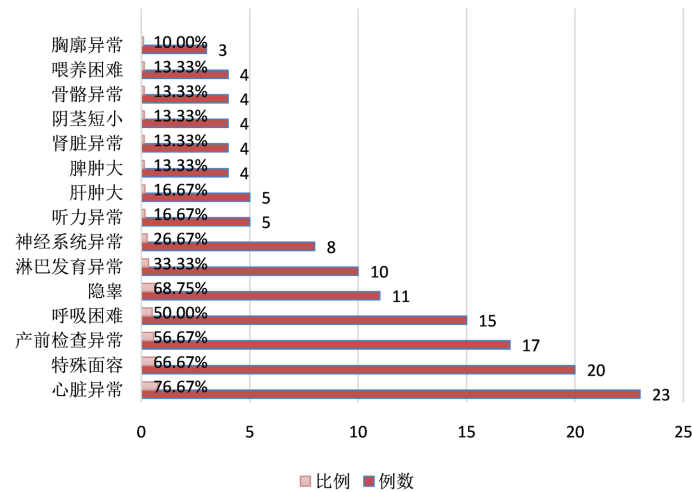


Figure 3. Major clinical phenotypes of neonates with Noonan syndrome and concomitant thrombocytopenia

图 3. 合并血小板减少的新生儿 Noonan 综合征患儿的主要临床表型

Table 1. Clinical characteristics of neonates with Noonan syndrome and concomitant thrombocytopenia

表 1. 合并血小板减少的新生儿 Noonan 综合征患儿临床资料

病例编号	参考文献	突变类型	基因	核苷酸	氨基酸	家系验证	临床结局	死亡原因
1	例 1	错义突变	PTPN11	c.1507G>A	p.Gly503Arg	新发	存活(随访至 70 天)	存活
2	例 2	错义突变	RAF1	c.770C>T	p.Ser257Leu	新发	死亡(35 天)	血小板减少所致颅内出血、脑积水
3	10	错义突变	PTPN11	c.854T>C	p.Phe285Ser	新发	不详	不详
4	11	错义突变	PTPN11	c.922A>G	p.Asn308Asp	新发	死亡(放弃)	乳糜胸
5	12	错义突变	PTPN11	不详	不详	不详	存活(NICU > 310 天)	存活
6	12	错义突变	PTPN11	不详	不详	不详	存活(NICU 7 个月)	存活
7	13	错义突变	PTPN11	c.124A>G	p.Thr42Ala	不详	死亡(放弃, 4 个月)	难治性乳糜胸

续表

8	14	错义突变	PTPN11	c.802G>T	p.Gly268Cys	不详	存活(随访至 3 个月)	存活
9	15	错义突变	PTPN11	c.184T>G	p.Tyr62Asp	新发	死亡(放弃, 2 天)	DIC、呼吸衰竭、少尿等多器官系统并发症
10	16	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	新发	存活(NICU264 天)	存活
11	17	错义突变	PTPN11	c.1517A>C	p.Gln506Pro	不详	存活(随访至 6 个月)	存活
12	18	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	新发	不详	不详
13	18、19	错义突变	PTPN11	c.1528C>G	p.Gln510Glu	未做	存活	存活
14	18	错义突变	PTPN11	c.182A>G	p.Asp61Gly	新发	不详	不详
15	18、19	错义突变	PTPN11	c.182A>G	p.Asp61Gly	未做	存活	存活
16	18	错义突变	PTPN11	c.251C>T	p.Ala72Val	新发	不详	不详
17	20	错义突变	PTPN11	c.124A>G	p.Thr42Ala	不详	死亡(69 天)	怀疑致命性心律失常
18	21	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	新发	死亡	血小板减少、脓毒症休克
19	22	错义突变	PTPN11	c.182A>G	p.Asp61Gly	新发	存活(随访至 9 个月)	存活
20	23	错义突变	PTPN11	c.794G>A	p.Arg265Gln	不详	死亡(133 天)	呼吸衰竭
21	24	错义突变	NRAS	c.34G>A	p.Gly12Ser	未做	死亡(1 天)	非免疫性水肿继发肺发育不良所致的 PPHN
22	25	错义突变	PTPN11	c.181G>A	p.Asp61Asn	不详	存活(随访至 19 个月)	存活
23	26	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	未做	死亡	乳糜胸、营养不良、全身水肿、心力衰竭
24	27	错义突变	SHOC2	c.4A>G	p.Ser2Gly	不详	死亡(50 小时)	难治性低血压、酸中毒、急性肾衰竭、低氧血症、心血管衰竭
25	28	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	新发	存活(随访至 14 个月)	存活
26	29	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	不详	存活(随访至 12 个月)	存活
27	30	错义突变	SHOC2	c.4A>G	p.Ser2Gly	不详	死亡(4 个月)	充血性心力衰竭
28	21	错义突变	PTPN11	c.218C>T	p.Thr73Ile	不详	死亡(70 天)	呼吸衰竭(JMML 所致)
29	32	缺失突变	PTPN11	c.179_181del IGTG	p.Gly60del	新发	死亡(243 天)	心肺衰竭
30	33	不详	不详	不详	不详	不详	存活(随访至 18 个月)	存活

注: DIC 为弥散性血管内凝血, PPHN 为持续性肺动脉高压, JMML 为幼年型粒单核细胞白血病, NEC 为坏死性小肠结肠炎。

4. 讨论

Noonan 综合征是一种相对常见的遗传病, 可能在患者一生中影响身体的多个器官系统[4] [8]。目前为止, 已发现引起 Noonan 综合征的基因有 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1/CRAF*、*KRAS*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*RRAS*、*RIT1*、*RASA2*、*SOS2*、*MAP3K8*、*SPRY1*、*MYST4/KAT6B*、*LZTR1*、*A2ML1*、*PPP1CB*、*MRAS*、*RALA*、*RRAS2*、*ERK2/MAPK1* [5] [8] [9] [34]。变异影响常见的基因是 *PTPN11* (50%)、*SOS1* (10%)、*RAF1* (5%~10%)

[4]。大约 80% 的患者可能携带上述基因突变, 10%~20% 临床诊断为 Noonan 综合征的患者在上述相关基因中未发现致病性突变[35]。LZTR1 基因导致的 Noonan 综合征可能为常染色体隐性遗传, 其他均为常染色体显性遗传[36] [37]。

Noonan 综合征中经常可见产前检查异常, 如颈项透明层增厚、囊性水肿、羊水过多、胎儿水肿、胸腔积液、腹腔积液、肾积水、肾盂分离、先天性心脏缺陷、中枢神经系统异常、胎儿宫内发育迟缓、肢体短、胎儿宫内窘迫等。本院第 2 例病例产前特征包括胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、可疑胎儿畸形, 文献检索 28 例病例中有 16 例合并产前检查异常。Eccles 等、Hakami 等、Tano 等、耿茜等、侯磊等、梁成鸿等提出存在上述产前检查异常时, 应考虑 Noonan 综合征的可能性, 建议进行产前胎儿核型+染色体拷贝数变异分析 + 全外显子组测序检测, 家系增强全外显子检查可提高阳性率[38]-[45]。

新生儿期是诊断 Noonan 综合征的关键时期, 无家族史且非典型表型可能无法轻易识别。因此, 新生儿科医师应该注意关注有无产检异常病史, 有无特殊面容, 其他特征包括先天性心脏病(尤其是肺动脉/肺动脉瓣狭窄、肥厚性心肌病)、呼吸困难、喂养困难、生长发育迟缓、血小板减低、白细胞增多、单核细胞增多, 男孩隐睾等。本文的 2 例病例及文献检索的 28 例病例均存在上述症状的不同组合。康芷若、程国强等提出, 当存在上述临床特点时, 应考虑进行 Noonan 综合征相关的基因测序[18]。针对非免疫性胎儿水肿, Schönfeld 等提出了水肿基因面板的应用[16]。

有研究显示, Noonan 综合征患者血液学检查异常的患病率为 50%~89% [46]。人体的出凝血平衡依赖于凝血因子、血小板、血管的共同作用。约 1/3 出现凝血功能异常, 包括活化部分凝血活酶时间延长(40%)和内在途径异常(50%), 后者最常见的原因是凝血因子 XI 缺乏, 其他包括因子 VIII 和 XII 活性降低、血管性血友病因子缺乏、血小板减少、血小板功能缺陷、单核细胞增多症和骨髓增生性疾病, 罕见的如凝血因子 XIII 缺乏, 但最常见的出血原因尚不清楚[47]-[49]。新生儿血小板减少症的原因包括感染、缺氧、免疫介导、器官功能障碍、遗传性和其他原因等。Nunes 等提出 Noonan 综合征患者发生血小板减少症的机制尚不完全清楚, 它可能归因于无效产生(骨髓中巨核细胞减少或缺失)所致, 也可能是由于血小板在肿大和/或骨髓增生异常的脾脏中隔离所致, 也可能是幼年型粒单核细胞白血病的早期临床特征[29]。与 *PTPN11* 基因相关的小血小板减少症所涉及的机制可能包括编码 SHP-2 结构域结构, 其中包含两种非跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP) Shp1 和 Shp2。Shp1 在造血细胞和上皮细胞中表达, Shp2 表达范围广泛。Shp1 和 Shp2 在巨核细胞的发育、血小板生成和功能成熟中起重要作用[50], 包括调节来自各种酪氨酸激酶连接受体的信号转导, *PTPN11* 基因突变可能导致 Shp1 和(或) Shp2 失活进而引起血小板减少。有文献提出, *RAF1* 基因在血管基质生成[51]和血管免疫保护[52]中发挥重要作用, *RAF1* 基因突变可能导致脑血管畸形进而导致脑出血。综合 30 例新生儿 Noonan 综合征患儿, 其中合并胎母同种免疫性血小板减少 3 例、Noonan 综合征相关无巨核细胞性血小板减少症 8 例(包括本文病例 1、病例 2)、Noonan 综合征相关骨髓增生性疾病/幼年型粒单核细胞白血病 9 例(包括本文病例 1)。对 Noonan 综合征相关骨髓增生性疾病和幼年型粒单核细胞白血病, Hoshino 等提出, 虽然 Noonan 综合征相关骨髓增生性疾病通常预后较好, 但对于早产儿和有严重并发症的患者, 可能需要考虑积极的治疗, 如化疗[53]。本文病例 1 血小板减少原因主要与巨核细胞减少、Noonan 综合征相关骨髓增生性疾病/幼年型粒单核细胞白血病相关; 病例 2 血小板减少考虑与巨核细胞减少相关, 是否存在其他致病机制尚不清楚。30 例血小板减少新生儿患儿中, 2 例患儿未给予输血小板、人丙种球蛋白、糖皮质激素, 自行恢复正常; 14 例患儿出现难治性血小板减少, 给予输血小板、人丙种球蛋白、糖皮质激素、艾曲波帕均无效, 其中 6 例患儿随时间推移血小板数持续增高(包括本文病例 2); 1 例患儿因血小板减少死亡, 存在 *PTPN11* 基因突变。1 例因颅内出血后脑积水死亡(本文病例 2), 为 *RAF1* 基因突变首次报道的新生儿难治性血小板减少合并颅内出血后脑积水致死病例, 扩展了其临床表型。Bahr 等提出输注与患儿 ABO 血型相同的血小板后血小板平均值增加更高[12]。

Thompson 等报告了 1 例 *RAF1* 基因 C.770C>T 变异引起的大脑导水管狭窄后行性脑积水病例[54], Cizmeci 等报告了 RAS 通路病包括 Noonan 综合征患儿颅脑磁共振显示在皮质灰质、白质、胼胝体、小脑、后颅窝存在特征性获得性和结构性异常, 包括小脑外周出血、蚓部发育不全、陡峭的小脑幕形态、脑白质病变发生率增高、脑外间隙增宽、皮质皱褶简化以及累及胼胝体压部的结构异常[55]。Gazzin 等提出 *RAF1* 基因 C.770C>T 变异与特别严重的心脏表型相关, 其特征是快速进展的新生儿肥厚性心肌病和肺动脉高压, 8%患儿在出生后第 1 年内死亡[56]。本文病例 2 存在 *RAF1* 基因 C.770C>T 变异, 未完善颅脑磁共振检查, 不能明确进行性脑积水的加重与是否存在获得性或结构性异常有关; 同时合并肥厚性心肌病, 因放弃治疗未动态复查心脏超声, 推断其早期死亡也可能与此相关。其余 11 例死亡病例原因为心肺衰竭、肾衰竭、难治性低血压、难治性酸中毒、持续性肺动脉高压、难治性乳糜胸、幼年型粒单核细胞白血病、经济原因等。综合 30 例病例, 携带 *PTPN11* 基因错义突变的 24 例、缺失突变的 1 例, 死亡 9 例, 因血小板减少死亡 1 例; 携带 *SHOC2* 基因错义突变的 2 例, 死亡 2 例; 携带 *RAF1* 基因错义突变的 1 例, 死亡 1 例, 因颅内出血后行性加重的脑积水死亡 1 例; *NRAS* 基因错义突变的 1 例, 死亡 1 例, 因此在本研究的小样本异质性队列中, 未观察到血小板减少与不良预后存在明确的相关性, 此结论还有待更大规模研究的验证, 初步观察提示携带 *SHOC2*、*RAF1*、*NRAS* 基因变异的患儿可能具有较严重的临床表型。

综合 30 例新生儿 Noonan 综合征病例, 有随访记录的存活者 13 例, 因其表现的多系统病变, 总体生存质量不佳, 因此早期识别至关重要, 一旦确诊 Noonan 综合征, 需要对患儿进行系统综合评估及多学科管理, 包括遗传学、儿童保健科、神经病学、心血管科、眼科、耳鼻喉科和血液科等的长期、定期、详细的随访, 还包括喂养支持、精神运动发展支持、社会经济的援助, 以使儿童得到最好的发展[4] [8] [9]。

参考文献

- [1] Noonan, J.A. (1968) Hypertelorism with Turner Phenotype. A New Syndrome with Associated Congenital Heart Disease. *American Journal of Diseases of Children*, **116**, 373-380. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1968.02100020377005>
- [2] Tidyman, W.E. and Rauen, K.A. (2009) The Rasopathies: Developmental Syndromes of Ras/MAPK Pathway Dysregulation. *Current Opinion in Genetics & Development*, **19**, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
- [3] Rauen, K.A. (2013) The Rasopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **14**, 355-369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
- [4] Roberts, A.E., Allanson, J.E., Tartaglia, M. and Gelb, B.D. (2013) Noonan Syndrome. *The Lancet*, **381**, 333-342. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61023-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61023-x)
- [5] Rauen, K.A. (2022) Defining Rasopathy. *Disease Models & Mechanisms*, **15**, dmm049344. <https://doi.org/10.1242/dmm.049344>
- [6] Trauffer, P.M.L., Anderson, C.E., Johnson, A., Heeger, S., Morgan, P. and Wapner, R.J. (1994) The Natural History of Euploid Pregnancies with First-Trimester Cystic Hygromas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **170**, 1279-1284. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70142-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70142-3)
- [7] Romano, A.A., Allanson, J.E., Dahlgren, J., Gelb, B.D., Hall, B., Pierpont, M.E., et al. (2010) Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*, **126**, 746-759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
- [8] Zenker, M., Edouard, T., Blair, J.C. and Cappa, M. (2022) Noonan Syndrome: Improving Recognition and Diagnosis. *Archives of Disease in Childhood*, **107**, 1073-1078. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>
- [9] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组, 李辛, 王秀敏, 等. Noonan 综合征的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020(3): 324-328.
- [10] 冯婷婷, 沈鑫, 李尚滨. 新生儿 Noonan 综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1072-1077.
- [11] Zong, H., Huang, Y., Xiong, Y., Gong, W., Lin, B. and Yang, C. (2024) Severe Generalized Edema in a Premature Neonate: A Case Report and Literature Review. *Clinical Case Reports*, **12**, e9341. <https://doi.org/10.1002/ccr3.9341>
- [12] Bahr, T.M., Ohls, R.K., Ilstrup, S.J. and Christensen, R.D. (2023) Neonatal Intensive Care Unit Patients Receiving More than 25 Platelet Transfusions. *American Journal of Perinatology*, **41**, e1769-e1774. <https://doi.org/10.1055/a-2073-3848>

- [13] Tang, X., Chen, Z., Shen, X., Xie, T., Wang, X., Liu, T., *et al.* (2022) Refractory Thrombocytopenia Could Be a Rare Initial Presentation of Noonan Syndrome in Newborn Infants: A Case Report and Literature Review. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02909-4>
- [14] Carter, R. and Niemi, A. (2021) Severe Thrombocytopenia and Intracranial Hemorrhage in a Newborn with Noonan Syndrome and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Platelets*, **33**, 649-651. <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1981845>
- [15] 杨艳东. 2例 Noonan 综合征产前诊断的思考(附视频) [J]. 中国临床案例成果数据库, 2022(1): E03860.
- [16] Schönfeld, M., Selig, M., Russo, A., Lindner, C., Kampmann, C., Mildenerberger, E., *et al.* (2020) Rapid Detection by *Hydrops Panel* of Noonan Syndrome with *PTPN11* Mutation (p.Thr731Ile) and Persistent Thrombocytopenia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1174. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1174>
- [17] Li, M., Zhang, J. and Sun, N. (2020) Prolonged Thrombocytopenia in a Neonate with Noonan Syndrome: A Case Report. *Journal of International Medical Research*, **48**, 300060520936445. <https://doi.org/10.1177/0300060520936445>
- [18] 康芷若, 程国强, 王来栓, 等. 基于新生儿期 *PTPN11* 基因相关 Noonan 综合征 21 例病例系列报告并文献复习提出的遗传筛查指征[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(2): 118-124.
- [19] 冯怡琳. 3 例努南综合征早产儿的护理[J]. 全科护理, 2021, 19(15): 2101-2103.
- [20] Tamura, A., Uemura, S., Matsubara, K., Kozuki, E., Tanaka, T., Nino, N., *et al.* (2018) Co-Occurrence of Hypertrophic Cardiomyopathy and Juvenile Myelomonocytic Leukemia in a Neonate with Noonan Syndrome, Leading to Premature Death. *Clinical Case Reports*, **6**, 1202-1207. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1568>
- [21] Shu, Y. (2018) Noonan Syndrome: Clinical and Molecular Findings. *Proceedings of the 2018 Annual Conference of the Pediatrics Society of Zhejiang Medical Association*, Ningbo, June 14-16 2018.
- [22] 林宇辰, 彭智勇, 李春富. 疑诊幼年粒单核细胞白血病的 Noonan 综合征 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(11): 844-847.
- [23] Eriksen, B., Savage, N., Stansfield, B. and Mann, P. (2018) A Novel Mutation in *PTPN11* in an Extremely Preterm Infant with Suspected Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Journal of Clinical Neonatology*, **7**, 269-272. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_29_18
- [24] Mason-Suares, H., Toledo, D., Gekas, J., Lafferty, K.A., Meeks, N., Pacheco, M.C., *et al.* (2017) Juvenile Myelomonocytic Leukemia-Associated Variants Are Associated with Neo-Natal Lethal Noonan Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **25**, 509-511. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.202>
- [25] Salva, I., Batalha, S., Maia, R. and Kjollerstrom, P. (2015) Prolonged Thrombocytopenia in a Child with Severe Neonatal Alloimmune Reaction and Noonan Syndrome. *Platelets*, **27**, 381-382. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1107034>
- [26] Yagasaki, H., Nakane, T., Hasebe, Y., Watanabe, A., Kise, H., Toda, T., *et al.* (2015) Co-Occurrence of Hypertrophic Cardiomyopathy and Myeloproliferative Disorder in a Neonate with Noonan Syndrome Carrying Thr731Ile Mutation in *PTPN11*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **167**, 3144-3147. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37295>
- [27] Gargano, G., Guidotti, I., Balestri, E., Vagnarelli, F., Rosato, S., Comitini, G., *et al.* (2014) Hydrops Fetalis in a Preterm Newborn Heterozygous for the C.4A > G *SHOC2* Mutation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **164**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36376>
- [28] Christensen, R.D., Yaish, H.M., Leon, E.L., Sola-Visner, M.C. and Agrawal, P.B. (2013) A De Novo T731 Mutation in *PTPN11* in a Neonate with Severe and Prolonged Congenital Thrombocytopenia and Noonan Syndrome. *Neonatology*, **104**, 1-5. <https://doi.org/10.1159/000346375>
- [29] Nunes, P., Aguilar, S., Prado, S.N., Palaré, M.J., Ferrão, A. and Morais, A. (2012) Severe Congenital Thrombocytopenia—First Clinical Manifestation of Noonan Syndrome. *BMJ Case Reports*, **2012**, bcr1020114940. <https://doi.org/10.1136/bcr.10.2011.4940>
- [30] Hoban, R., Roberts, A.E., Demmer, L., Jethva, R. and Shephard, B. (2012) Noonan Syndrome Due to a *SHOC2* Mutation Presenting with Fetal Distress and Fatal Hypertrophic Cardiomyopathy in a Premature Infant. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **158**, 1411-1413. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35318>
- [31] Cheong, J.L.Y. and Moorkamp, M.H. (2007) Respiratory Failure, Juvenile Myelomonocytic Leukemia, and Neonatal Noonan Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **29**, 262-264. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3180437e18>
- [32] Yoshida, R., Miyata, M., Nagai, T., Yamazaki, T. and Ogata, T. (2004) A 3-bp Deletion Mutation of *PTPN11* in an Infant with Severe Noonan Syndrome Including Hydrops Fetalis and Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **128**, 63-66. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30029>
- [33] Evans, D.G.R., Lonsdale, R.N. and Patton, M.A. (1991) Cutaneous Lymphangioma and Amegakaryocytic Thrombocytopenia in Noonan Syndrome. *Clinical Genetics*, **39**, 228-232. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1991.tb03017.x>

- [34] Grant, A.R., Cushman, B.J., Cavé, H., Dillon, M.W., Gelb, B.D., Gripp, K.W., *et al.* (2018) Assessing the Gene-Disease Association of 19 Genes with the Rasopathies Using the Clingen Gene Curation Framework. *Human Mutation*, **39**, 1485-1493. <https://doi.org/10.1002/humu.23624>
- [35] Capri, Y., Flex, E., Krumbach, O.H.F., Carpentieri, G., Cecchetti, S., Lißewski, C., *et al.* (2019) Activating Mutations of RRAS2 Are a Rare Cause of Noonan Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **104**, 1223-1232. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.013>
- [36] Johnston, J.J., van der Smagt, J.J., Rosenfeld, J.A., Pagnamenta, A.T., Alswaid, A., Baker, E.H., *et al.* (2018) Autosomal Recessive Noonan Syndrome Associated with Biallelic LZTR1 Variants. *Genetics in Medicine*, **20**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
- [37] Aoki, Y., Niihori, T., Inoue, S. and Matsubara, Y. (2015) Recent Advances in Rasopathies. *Journal of Human Genetics*, **61**, 33-39. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.114>
- [38] Eccles, D., Meek, D. and Nwosu, E. (2003) Noonan Syndrome: Diagnostic Difficulties. a Case Report and Literature Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **23**, 666-667. <https://doi.org/10.1080/01443610310001607850>
- [39] Hakami, F., Dillon, M.W., Lebo, M. and Mason-Suares, H. (2016) Retrospective Study of Prenatal Ultrasound Findings in Newborns with a Noonan Spectrum Disorder. *Prenatal Diagnosis*, **36**, 418-423. <https://doi.org/10.1002/pd.4797>
- [40] Tano, S., Kotani, T., Yoshihara, M., Nakamura, N., Matsuo, S., Ushida, T., *et al.* (2022) A Case of Non-Immune Hydrops Fetalis with Maternal Mirror Syndrome Diagnosed by Trio-Based Exome Sequencing: An Autopsy Case Report and Literature Review. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **33**, Article ID: 100925. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100925>
- [41] 耿茜, 刘洋, 吴维青, 等. 1 例 Noonan 综合征的产前诊断与遗传学分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1231-1235.
- [42] 侯磊, 李介岩, 齐科研, 等. 5 例努南综合征胎儿的产前诊断家系分析[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(8): 1074-1079.
- [43] 梁成鸿, 徐文瑜, 林青, 管若淇. NT 增厚的产前诊断 LZTR1 基因突变致努南综合征 1 例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2024(1): E2216.
- [44] Monaghan, K.G., Leach, N.T., Pekarek, D., Prasad, P. and Rose, N.C. (2020) The Use of Fetal Exome Sequencing in Prenatal Diagnosis: A Points to Consider Document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, **22**, 675-680. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0731-7>
- [45] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组, 娄桂予, 侯巧芳, 等. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(5): 457-463.
- [46] Briggs, B., Savla, D., Ramchandrar, N., Dimmock, D., Le, D. and Thornburg, C.D. (2020) The Evaluation of Hematologic Screening and Perioperative Management in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Chart Review. *The Journal of Pediatrics*, **220**, 154-158.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.048>
- [47] Sharland, M. (1992) Coagulation-Factor Deficiencies and Abnormal Bleeding in Noonan's Syndrome. *The Lancet*, **339**, 19-21. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90141-o](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90141-o)
- [48] Kharel, Z., Katel, A., Neupane, A., Panday, P. and Aryal, M. (2021) Factor XIII Deficiency Associated with Noonan Syndrome. *Cureus*, **13**, e14150. <https://doi.org/10.7759/cureus.14150>
- [49] Nugent, D.J., Romano, A.A., Sabharwal, S. and Cooper, D.L. (2018) Evaluation of Bleeding Disorders in Patients with Noonan Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Blood Medicine*, **9**, 185-192. <https://doi.org/10.2147/jbm.s164474>
- [50] Mazharian, A., Mori, J., Wang, Y., Heising, S., Neel, B.G., Watson, S.P., *et al.* (2013) Megakaryocyte-Specific Deletion of the Protein-Tyrosine Phosphatases SHP1 and SHP2 Causes Abnormal Megakaryocyte Development, Platelet Production, and Function. *Blood*, **121**, 4205-4220. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-449272>
- [51] Wimmer, R., Cseh, B., Maier, B., Scherrer, K. and Baccarini, M. (2012) Angiogenic Sprouting Requires the Fine Tuning of Endothelial Cell Cohesion by the Raf-1/Rok- α Complex. *Developmental Cell*, **22**, 158-171. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.11.012>
- [52] Alavi, A., Hood, J.D., Frausto, R., Stupack, D.G. and Cheres, D.A. (2003) Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli. *Science*, **301**, 94-96. <https://doi.org/10.1126/science.1082015>
- [53] Hoshino, Y., Moriya, K., Mitsui-Sekinaka, K., Hashimoto, Y., Nakayama, S., Sajiki, D., *et al.* (2023) Noonan Syndrome-Related Myeloproliferative Disorder Occurring in the Neonatal Period: Case Report and Literature Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **46**, e176-e179. <https://doi.org/10.1097/mpb.0000000000002803>
- [54] Thompson, D., Patrick-Esteve, J., Surcouf, J.W., Rivera, D., Castellanos, B., Desai, P., *et al.* (2017) RAF1 Variants Causing Biventricular Hypertrophic Cardiomyopathy in Two Preterm Infants: Further Phenotypic Delineation and Review of Literature. *Clinical Dysmorphology*, **26**, 195-199. <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000194>
- [55] Cizmeci, M.N., Lequin, M., Lichtenbelt, K.D., Chitayat, D., Kannu, P., James, A.G., *et al.* (2018) Characteristic MR

Imaging Findings of the Neonatal Brain in Rasopathies. *American Journal of Neuroradiology*, **39**, 1146-1152. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5611>

- [56] Gazzin, A., Fornari, F., Niceta, M., Leoni, C., Dentici, M.L., Carli, D., *et al.* (2024) Defining the Variant-Phenotype Correlation in Patients Affected by Noonan Syndrome with the RAF1:c.770C > T p.(SER257Leu) Variant. *European Journal of Human Genetics*, **32**, 964-971. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01643-6>