

Mutasjonsdiagnostikk ved syndromer knyttet til RAS/MAPK-signalveien

Sammendrag

Bakgrunn. Det er nylig vist at flere klinisk beslektede syndromer kjenne-tegnet av dysmorfe trekk, kortvoksthet, utviklingshemning, hjertefeil og hudforandringer skyldes mutasjoner i gener som inngår i mitogenaktivert proteinkinase (MAPK)-kaskaden. Denne signalveien involverer RAS- og RAF-proteiner og står sentralt både i normal vekstregulering og ved kreftutvikling.

Materiale og metode. Vi har studert 23 norske pasienter hvor det var klinisk mistanke om Costellos syndrom, kardiofaciokutant syndrom eller Noonans syndrom. Pasientene med mistenkt Noonans syndrom hadde tidligere hatt negativt testsvar for mutasjoner i tyrosinofosfatasegenet *PTPN11*. Materialet ble undersøkt for mutasjoner i genene *HRAS*, *KRAS*, *RAF1* og *BRAF*. To pasienter er beskrevet for å illustrere diagnostiske utfordringer og nytten av gentesting.

Resultater. Ti av de 23 pasientene (43 %) hadde mutasjoner som rammer RAS/MAPK-signalveien. Mutasjoner i *HRAS* forekom hyppigst (fem pasienter), mens tre pasienter hadde mutasjoner i *KRAS* og to i *RAF1*. For åtte av pasientene med mutasjonsfunn var genforandringene nyoppstått. Våre data indikerer en forekomst av medfødte RAS/RAF-mutasjoner på 1–2 nye tilfeller i Norge årlig.

Fortolkning. Ved klinisk mistanke om medfødt affeksjon av RAS/MAPK-signalveien kan genetisk laboratorietredning være avgjørende for korrekt diagnose. Analyseresultatet vil kunne påvirke den medisinske oppfølgingen, blant annet fordi enkelte mutasjoner medfører økt risiko for kreftutvikling.

Anders Molven

anders.molven@gades.uib.no

Gades institutt

Universitetet i Bergen

og

Avdeling for patologi

Haukeland universitetssykehus

5021 Bergen

Oddmund Søyvik

Seksjon for pediatri

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Bergen

Charlotte von der Lippe

Avdeling for medisinsk genetikk

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Solrun J. Steine

Gades institutt

Universitetet i Bergen

Pål R. Njølstad

Seksjon for pediatri

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Bergen

og

Barneklivnikken

Haukeland universitetssykehus

Gunnar Houge

Senter for medisinsk genetikk

og molekylærmedisin

Haukeland universitetssykehus

Trine E. Prescott

Avdeling for medisinsk genetikk

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Diagnostikken av pasienter med utviklingsavvik og dysmorfe trekk har tradisjonelt vært basert på en skjønsmessig klinisk vurdering. De fleste medfødte syndromer er svært sjeldne, og variasjonsbredden i fenotype ved den enkelte tilstand kan være stor. Mange pasienter får derfor kun en deskriptiv diagnose som ikke alltid er til hjelp med tanke på prognose, terapi og gjentakelsesrisiko.

Noonans syndrom, Costellos syndrom og kardiofaciokutant (CFC) syndrom er en gruppe tilstander kjennetegnet av kortvoksthet, forsinket motorisk utvikling, lærevansker/psykisk utviklingshemning, hjertefeil, hudforandringer og dysmorfe trekk. Mens Noonans syndrom er en velkjent klinisk enhet (1, 2), er erkjennelsen av Costellos syndrom (3, 4) og kardiofaciokutant syndrom (5, 6) av nyere dato. Noonans syndrom regnes som et av de vanligste medfødte syndromer med anslått forekomst på 1:2000 levendefødte. Kardiofaciokutant syndrom og Costellos syndrom er betydelig sjeldnere tilstander.

Gjennombruddet i molekylærgenetisk diagnostikk av denne syndromgruppen var

påvisningen av at mutasjoner i genet *PTPN11* forårsaker om lag halvparten av alle tilfeller av Noonans syndrom (7). *PTPN11* koder for proteinet SHP2, en tyrosinofosfatase som deltar i intracellulær signaloverføring (fig 1). SHP2 påvirker RAS-proteiner. Disse utgjør et knutepunkt i vekstregulering ved å overføre stimuli fra celleoverflaten til kjernen via en kaskade av fosforilyeringer. Denne såkalte mitogenaktivert proteinkinase (MAPK)-signalveien har vært mye studert, ikke minst fordi den er overaktivert ved flere typer kreft (8). Ofte skyldes overaktivering av svulstenes DNA har ervervet en mutasjon i ett av de tre RAS-genene, benevnt *HRAS*, *KRAS* og *NRAS*. Det aktuelle genet er da endret bare i tumorcellene, og mutasjonene kalles derfor *somatisk*. Dette er i motsetning til *konstitusjonelle* mutasjoner som man er født med og som vanligvis finnes i alle kroppens celler.

Costellos syndrom viser mange fenotypiske likhetstrekk med Noonans syndrom, men pasientene har økt risiko for å utvikle kreft. Dette førte til oppdagelsen av at syndromet skyldes medfødte mutasjoner i *HRAS* (9). Store materialer av syndrompasienter ble deretter systematisk undersøkt for mutasjoner i andre gener i MAPK-signalveien. Slik fant man at Noonans syndrom kan forårsakes av medfødte mutasjoner i genene *KRAS*, *RAF1* og *SOS1*, mens kardiofaciokutant syndrom skyldes mutasjoner i *KRAS*, *BRAF* eller i gener som koder for MEK-proteiner (fig 1).

Klinisk er det glidende overganger mellom syndromene slik at det for en gitt pasient kan bli nødvendig å få undersøkt en rekke gener i MAPK-signalveien. Den mest entydige sammenhengen mellom genotype og fenotype er etablert for *HRAS*-genet. Pasienter med klinisk sikker Costello-diagnose har

Hovedbudskap

- Medfødte mutasjoner som påvirker RAS/MAPK-signalveien, kan føre til Noonans syndrom og flere klinisk beslektede tilstander
- Molekylærgenetisk diagnostikk er nå tilgjengelig for denne gruppen av syndromer
- Mutasjonsfunn vil ofte være viktig for korrekt diagnose og kan påvirke den medisinske oppfølgingen av pasientene

som regel mutasjon i *HRAS*. For en oppsummering av klinisk bilde og molekylærgenetikk ved syndromer i MAPK-signalveien anbefales to oversiktsartikler (10, 11), en ny bok (12) og de fritt tilgjengelige oversiktsartiklene betegnet GeneReviews på nettstedet www.genetests.org.

Molekylærgenetisk diagnostikk av medfødte forstyrrelser i MAPK-signalveien er et felt som har beveget seg fra forskning til klinisk praksis på få år. Her vil vi illustrere dette ved å beskrive to pasienter. Videre rapporterer vi våre erfaringer med DNA-undersøkelse i et norsk materiale av pasienter i denne syndromgruppen.

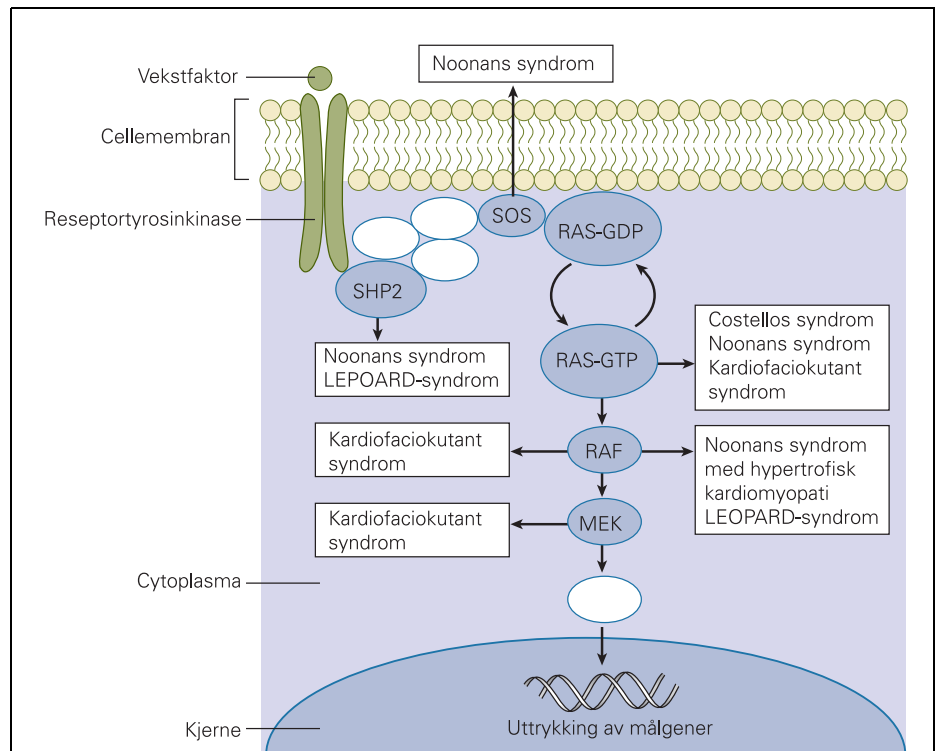
Materiale og metode

Vi tilbød ved Gades institutt i 2006–07 mutasjonsanalyse av de fire genene *HRAS*, *KRAS*, *BRAF* og *RAF1*. Pasienter som var aktuelle for genanalysen, skulle primært ha Costellos syndrom eller kardiofaciokutant syndrom som mulig klinisk diagnose. Videre undersøkte vi pasienter med mistenkt Noonans syndrom som hadde negativt testresultat med henblikk på mutasjoner i *PTPN11*-genet ved DNA-sekvensering. Også pasienter uten klinisk diagnose, men med et medfødt syndrom karakterisert ved kortvoksthet, dysmorphe trekk og forsinket psykomotorisk utvikling (eventuelt med hjertefeil i tillegg) ble inkludert.

Vi fikk tilsendt blod- eller DNA-prøver fra medisinsk-genetiske avdelinger og barneavdelinger fra hele landet, i alt fra 23 pasienter. DNA ble ekstrahert fra EDTA-blod ved standardmetoder, og eksoner fra de aktuelle genene ble mangfoldiggjort ved hjelp av polymerasekjedereaksjon og sekvensert. For *HRAS* og *KRAS* ble hele den kodende regionen undersøkt, mens det for *BRAF* og *RAF1* bare ble sekvensert eksoner hvor internasjonale rapporter tidligere hadde beskrevet mutasjonsfunn. DNA-analysene ble vanligvis gjort i rekkefølgen *HRAS-KRAS-RAF1-BRAF*. Ved positivt funn i et gen ble det ikke gjort flere molekylærgenetiske analyser. Fire av pasientene er rapportert tidligere (13, 14).

Resultater

Pasient 1. Denne gutten (fig 2a) var første barn av friske, ubeslektede foreldre. Svangerskapet forløp normalt, men ultralyd hadde vist at fosteret var stort for svangerskapsalderen. Han ble født ved spontan vaginal fødsel i 29. svangerskapsuke. Fødselsvekten (1 405 g) var over 50-prosentilen korrigert for prematuritet, lengden (40,5 cm) var under 50-prosentilen, mens hodeomkretsen (29 cm) var under 97,5-prosentilen. Ved undersøkelse sju måneder gammel hadde gutten hypertelorisme, redusert bi-temporal avstand, flat og bred neserot, lavt-sittende bakoverroterte ører og litt grove ansiktstrekk. Hendene var kraftige. Han hadde rikelig med hud på hender og føtter, samt dype furer i håndflatene (fig 2b).



Figur 1 Oversikt over RAS/MAPK-signalveien og assosierte syndromer. Vekstfaktorer bindes til reseptorer i celledommen og overfører signaler til cellekjernen via en kaskade av proteiner. I kjernen aktiveres bestemte genprogrammer, som resulterer i celledeling eller differensiering. RAS-proteinene fungerer som sentrale, molekylære «brytere» i signalkaskaden. De veksler mellom en GTP-bundet, aktiv form og en GDP-bundet, inaktiv tilstand. Medfødte mutasjoner er funnet i genene som koder for proteinene, vist med blå farge. Mutasjoner i genene *HRAS* og *KRAS* gjør at RAS-proteinene rammes direkte og blir overaktive. Ved mutasjoner i genene *PTPN11* (*SHP2*) og *SOS1* er det signaloverføringen fra membranreseptorene til RAS som blir forstyrret. Andre mutasjoner i genene *BRAF*, *RAF1*, *MEK1* og *MEK2* fører til at signalet fra RAS og videre inn i kjernen blir konstant påskrudd. Proteiner i MAPK-signalveien hvor man hittil ikke har påvist mutasjoner i de tilhørende genene, er vist som åpne sirkler. LEOPARD-syndrom er en tilstand nær beslektet med, men likevel distinkt forskjellig fra Noonans syndrom. De andre syndromene er beskrevet i teksten

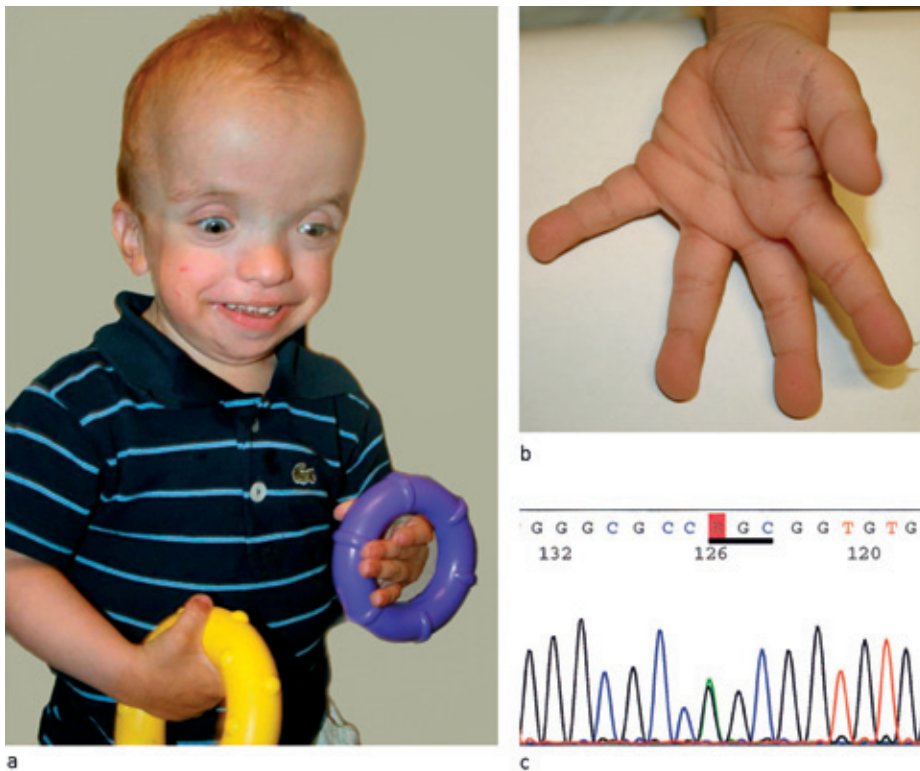
Som nyfødt utviklet pasienten en behandlingsresistent, symptomgivende kaotisk atrie-takykardi. Ernæringsvansker gjorde at han måtte sondemates de første månedene. Ved ti måneders alder var hans psykomotoriske utvikling generelt forsinket. Han hadde dårlig hodekontroll, kunne ikke sitte uten støtte og brukte hendene lite. Ved kardiologisk kontroll 20 måneder gammel var han symptomfri og har ikke hatt behov for hjertemedisiner siden. Gutten gikk like før han var tre år gammel. Ved undersøkelse 3,5 år gammel var han sosial og blid, med et ekspressivt ordforråd på ca. 20 ord. Høyden var under 2,5-prosentilen, vekt var på 2,5-prosentilen, mens hodeomkretsen var på 75-prosentilen. I tillegg til å være liten av vekst med relativ makrocefali hadde han prominent panne, hypertelorisme, fyldig underleppe og litt grove ansiktstrekk. Hendene var forholdsvis store med rikelig med hud.

Kombinasjonen av sykehistorie og funn ved klinisk undersøkelse sju måneder gammel vakte mistanke om Costellos syndrom. Diagnosen ble verifisert ved påvisning av mutasjonen Gly12Ser i *HRAS*-genet (fig 2c). Mutasjonen kunne ikke påvises i blodprøver

fra foreldrene og ble derfor ansett som nyoppstått.

Pasient 2. Denne gutten (fig 3a) var tredje barn av friske, ubeslektede foreldre. Slektshistorien var positiv for hypertrofisk kardiomyopati. Svangerskapet var komplisert av betydelig polyhydramnion. Han ble født ved spontan vaginal fødsel i 35. svangerskapsuke. Fødselsvekten (2 750 g) var på 50-prosentilen korrigert for prematuritet, lengden (45 cm) var under 50-prosentilen, mens hodeomkretsen (37 cm) var over 97,5-prosentilen. Gutten hadde andre levedøgn forbigående takykardi. Hypertrofisk kardiomyopati, atriaseptumdefekt og perifere pulmonalstenoser ble diagnostisert. Han ble skrevet ut åtte uker gammel med betablokkerbehandling og uten tegn til hjertesvikt. Sykehistorien og utseendet gjorde at det ble rekvirert mutasjonsanalyse av *PTPN11*-genet. Denne var negativ.

Fire måneder gammel var gutten alvorlig syk med pneumoni og hjertesvikt og ble reinnlagt. Lengde (54 cm) og vekt (4,8 kg) var like under 2,5-prosentilen, mens hodeomkretsen (42 cm) var på 75-prosentilen. Han



Figur 2 a) Pasient 1 med Costellos syndrom og mutasjon i HRAS-genet, alder tre år og ni måneder. b) Pasientens hånd med rikelig hud og dype furer i håndflaten. Bildene er gjengitt med tillatelse fra foreldrene. c) Den heterozygote mutasjonen c.34G > A som fører til aminosyreendringen Gly12Ser i HRAS-proteinet. Kodon 12 er understreket

hadde en prominent kvadratisk panne med redusert bitemporal avstand, periorbital hevelse, fremtredende lyseblå øyne, lyse sparsomme øyebryn, fylldige kinn, kort nese, bred neserot, kort nakke, lateralt plasserte brystvorter og oppløftede øreflipper (fig 3a).

Videre hadde han «overflødig» hud i nakke og over håndrygg (fig 3b) med dype furer i håndflatene.

Et par uker senere døde pasienten av sin behandlingsresistente hjertesykdom. Ved obduksjon ble det funnet hypertrofisk høyre

og venstre ventrikkel, valvulær pulmonalstenose, vid truncus pulmonalis, stor atrioseptumdefekt, vide lungeener på venstre side og lunger med stuvingstegn. Diagnosen Noonans syndrom med hypertrofisk kardiomyopati ble verifisert i oppbevart blodprøve post mortem ved funn av mutasjonen Ser257Leu i RAF1-genet (fig 3c). Mutasjonen kunne ikke påvises i blodprøver fra foreldrene og ble derfor ansett som nyoppstått.

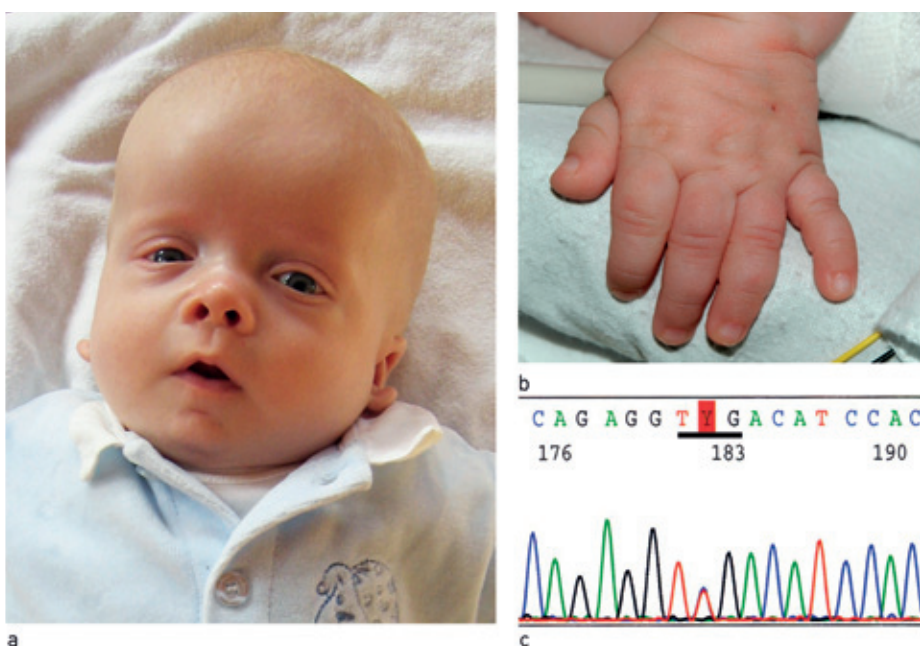
Mutasjonsfunn i hele pasientmaterialet

Av de 23 undersøkte pasientene, var to voksne (13) og to tenåringer. Resten var barn født i perioden 1998–2007. Hos ti av pasientene (43%) ble det gjort mutasjonsfunn. Disse pasientene var alle heterozygote for de påviste genforandringene, noe som samsvarer med at de aktuelle tilstandene skyldes dominante mutasjoner. Det vanligste funnet var en mutasjon i kodon 12 eller 13 i HRAS-genet (fem pasienter), hvorav tre hadde Gly12Ser som er den hyppigste mutasjonen ved Costellos syndrom. Tre pasienter hadde mutasjoner i KRAS-genet og to i RAF1-genet. For åtte av de ti pasientene med mutasjonsfunn var foreldre-DNA tilgjengelig. Foreldreprøvene var i alle åtte tilfeller negative for barnets mutasjon.

Diskusjon

De to beskrevne pasientene illustrerer at den diagnostiske syndromutredningen fortsatt er fundamentert i kliniske manifestasjoner. Nye molekylærgenetiske muligheter gjør imidlertid syndromdiagnostikken mer presis og er noen ganger helt avgjørende for å skille mellom ulike differensialdiagnoser. Pasient 1 hadde mange kjennetegn på Costellos syndrom (høy fødselsvekt, ernæringsvansker, postnatal vekstretardasjon, generell utviklingsforsinkelse, blid og sosial personlighet, dysmorfe ansiktstrekk, «overflødig» hud, hjertesykdom). Den kliniske diagnosen ble bekreftet ved funn av mutasjon i HRAS-genet.

Pasient 2 var betydelig mer problematisk å klassifisere klinisk, og molekylærgenetisk testing ble avgjørende for diagnosen. Uttalt polyhydramnion er en vanlig svangerskapskomplikasjon ved både kardiofaciokutant syndrom og Noonans syndrom. Alvorlig kardiomyopati er typisk for Noonans syndrom forårsaket av mutasjoner i RAF1-genet (15), mens mutasjoner i PTPN11 oftere blir påvist hos pasientene med pulmonal stenose uten kardiomyopati (7). Hudforandringene og ansiktstrekkene til pasienten vakte mistanke om kardiofaciokutant syndrom. Den endelige diagnosen ble fastslått ved funn av mutasjonen Ser257Leu i RAF1-genet, en genfeil tidligere påvist hos flere pasienter med Noonans syndrom og alvorlig/letal hypertrofisk kardiomyopati (15). Analyse av blodprøver fra foreldrene indikerte at mutasjonen hos barnet var nyoppstått, noe som gjorde det rimelig å konkludere med at hans hypertrofiske kardiomyopati var uten sam-



Figur 3 a) Pasient 2 med Noonans syndrom, komplisert medfødt hjertefeil inkludert hypertrofisk kardiomyopati og mutasjon i RAF1-genet, alder 3,5 måneder. b) Pasientens hånd med løs, «overflødig» hud dorsalt. Bildene er gjengitt med tillatelse fra foreldrene. c) Den heterozygote mutasjonen c.770C > T som fører til aminosyreendringen Ser257Leu i RAF1-proteinet. Kodon 257 er understreket

menheng med kardiomyopati tidligere påvist hos slektninger.

Funn av mutasjoner i MAPK-signalveien kan være viktig for pasientoppfølgingen. Barn med disse syndromene har tendens til alvorlige spiseproblemer, og sondematning vil ofte være påkrevd i første leveår. Videre vil mange ha hjertefeil som krever spesiell overvåking. Personer med *PTPN11*-mutasjon kan ha økt blødningstendens. Hos enkelte pasienter, særlig dem med kardiofaciokutant syndrom, kan moderat til alvorlig utviklingshemning forventes. Situasjonen er annerledes ved Noonans syndrom: Om lag en tredel av pasientene vil være mildt rammet, eventuelt bare ha lærevansker. Behandling med veksthormon kan være aktuelt hos barn med Noonans syndrom (16).

Et annet viktig aspekt er kreftrisiko siden MAPK-signalveien ofte er overaktivert i ondartede svulster (8). Samtlige gener her kan i prinsippet tenkes å være involvert i kreftutvikling. *KRAS* er for eksempel hyppig mutert i bukspyttkjertelkreft og tykktarmskreft. De somatiske *KRAS*-mutasjonene i svulster er imidlertid helt forskjellige fra de konstitusjonelle mutasjonene man har funnet ved syndromer i MAPK-signalveien. Inntil vi har fått mer erfaring med pasientgruppen, antas det derfor at personer med medfødte *KRAS*-mutasjoner ikke har forhøyet kreftrisiko. Ved Costellos syndrom, derimot, forekommer de medfødte *HRAS*-mutasjonene i de posisjonene som er somatisk endret i mange svulster (kodon 12 og 13). Det er vist at pasienter med Costellos syndrom har forhøyet risiko for kreftformer som rbdomyosarkom og nevroblastom i barnealder og for blærekreft i voksen alder (17, 18). En av pasientene i vår serie ble diagnostisert med blærekreft da hun var 44 år gammel (13).

Påvisning av mutasjon hos et affisert barn vil naturlig nok føre til spørsmål fra foreldrene om gjentakelsesrisiko i eventuelle påfølgende svangerskap. Vi fant, i tråd med erfaringen internasjonalt, at medfødte, patogene forandringer i *RAS*- og *RAF*-gener er nyoppstått. Dette vil si at mutasjonene har kommet til enten under danningen av foreldrenes gonader/kjønnseller eller kort tid etter befruktningen. Gjentakelsesrisikoen for søsken av en affisert person vil derfor være svært liten. Fosterdiagnostikk for mutasjoner i *RAS/RAF*-gener vil som hovedregel ikke være aktuelt i familier som har fått et barn med kardiofaciokutant syndrom eller Costellos syndrom. Gonademosaiikk kan imidlertid tenkes å forekomme. Vi kan derfor ikke helt utelukke at gjentakelsesrisikoen for søsken kan være økt i noen få familier som alt har et affisert barn. Men vi har så langt ikke mulighet til på forhånd å identifisere eventuelle familier med forhøyet gjentakelsesrisiko for kardiofaciokutant syndrom eller Costellos syndrom. De to søsknene som Søvik og medarbeidere har beskrevet (13), må anses som et helt

eksepsjonelt sammentreff av to forskjellige mutasjonsbegivenheter i en og samme familie.

Også mange tilfeller av Noonans syndrom skyldes nyoppståtte mutasjoner, men det finnes familier med affiserte personer i flere generasjoner. Fenotypen er svært variabel, selv innenfor samme familie. Hvis mor eller far har Noonans syndrom, er det i hvert svangerskap 50 % sannsynlighet for at fosteret arver genfeilen. Når familiens mutasjon er kjent, er det teknisk mulig å tilby målrettet fosterdiagnostikk. Etter dagens praksis vil en søknad om fosterdiagnostikk grunnet økt risiko for Noonans syndrom bli innvilget.

Vårt materiale er trolig mest komplett for perioden 2003–07. Her fant vi sju pasienter med *RAS*- eller *RAF*-mutasjon. Dette kan tyde på en gjennomsnittlig forekomst på 1–2 tilfeller i året i Norge, noe vi anser for å være et minimumsestimat. Det ble fra vår side ikke gjort forsøk på komplett innhenting av norske pasienter, og antageligvis visste ikke alle aktuelle sykehusavdelinger om tilbudet om gentesting. Videre ble ikke gener som *SOS1*, *MEK1* og *MEK2* testet i vår undersøkelse. Dette er alle gener hvor mutasjoner er funnet i syndromgruppen (fig 1). Det er derfor grunn til å tro at det her i landet finnes en rekke udiagnostiserte syndrompasienter med mutasjoner i *RAS/ MAPK*-signalveien. Selv Noonans syndrom, den mest kjente tilstanden i diagnosegruppen, er antageligvis underdiagnostisert. Vi vil fremheve at en årsaksdiagnose kan være av stor verdi for familien, selv når pasienten er langt opp i voksen alder.

Gentesting for syndromene nevnt i denne artikkelen har beveget seg et langt skritt fremover det siste tiåret. Den molekylærgenetiske utredningen krever systematisk analyse av mange ulike gener, og laboratoriediagnostikken er i Norge samlet ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus. Man kan også kontakte en av landets medisinsk-genetiske avdelinger for å diskutere den diagnostiske utredningen av pasienten eller for henvisning til klinisk genetiker.

Molekylærgenetisk utredning av syndromer med affisert *RAS/ MAPK*-kaskade har i dag klar diagnostisk og oppfølgingsmessig verdi. I fremtiden kan det tenkes at det utvikles medikamenter som hemmer overaktiviteten i denne signalveien (19). I så fall vil laboratorieanalysene bli en absolutt forutsetning for rett pasienthåndtering.

Pasientenes pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Seksjon for medisinsk genetik, St. Olavs Hospital, Trondheim for analysering av PTPN11-mutasjoner og Randi H. Lavik for hjelp med illustrasjonene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373–80.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 128–32.
- Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977; 13: 114–8.
- Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 42–8.
- Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement – the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25: 413–27.
- Roberts A, Allanson J, Jadico SK et al. The cardio-faciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: 833–42.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465–8.
- Dhillon AS, Hagan S, Rath O et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007; 26: 3279–90.
- Aoki Y, Niihori T, Kawame H et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1038–40.
- Aoki Y, Niihori T, Narumi Y et al. The *RAS/ MAPK* syndromes: novel roles of the *RAS* pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008; 29: 992–1006.
- Tidyman WE, Rauen KA. Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: dysregulation of the Ras-MAPK pathway. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e37.
- Zenker M, red. Noonan syndrome and related disorders – a matter of deregulated Ras signaling. Basel: Karger, 2009.
- Søvik O, Schubbert S, Houge G et al. De novo *HRAS* and *KRAS* mutations in two siblings with short stature and neuro-cardio-facio-cutaneous features. *J Med Genet* 2007; 44: e84.
- Ørstavik KH, Tangeraas T, Molven A et al. Distal phalangeal creases – a distinctive dysmorphic feature in disorders of the *RAS* signalling pathway? *Eur J Med Genet* 2007; 50: 155–8.
- Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y et al. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 1013–7.
- Noordam C, Peer PG, Francois I et al. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 203–8.
- Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 72–7.
- Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: *HRAS* mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006; 43: 401–5.
- Wilkie AO. Cancer drugs to treat birth defects. *Nat Genet* 2007; 39: 1057–9.

Manuskriptet ble mottatt 21.2. 2009 og godkjent 24.9. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.