

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 1022 del 21/01/2022 BOLOGNA

Proposta: DPG/2022/286 del 11/01/2022

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO "RASOPATIE: PROTOCOLLO DI
DIAGNOSI, FOLLOW-UP E TRATTAMENTO NEI CENTRI DI RIFERIMENTO
DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA"

Autorità emanante: IL DIRETTORE - DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E
WELFARE

Firmatario: KYRIAKOULA PETROPULACOS in qualità di Direttore generale

**Responsabile del
procedimento:** Maurizia Rolli

Firmato digitalmente

IL DIRETTORE

Considerato che il Decreto Ministeriale n. 279/01 ha individuato un elenco di malattie rare demandando alle Regioni l'individuazione dei centri di riferimento per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare individuate nel medesimo, e che tale elenco è stato integrato dal DPCM 12 gennaio 2017;

Vista la delibera di Giunta regionale n. 160/04, con la quale questa Regione ha individuato la rete dei centri di riferimento per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare e le successive revisioni definite con le delibere di Giunta regionale n. 1351/17, n. 695/18 e n. 1411/19;

Dato atto che con delibera di Giunta n. 1267 del 22 luglio 2002 si è provveduto ad approvare le linee-guida specifiche per l'organizzazione di alcune delle attività di rilievo regionale secondo il modello Hub and Spoke, tra le quali quelle inerenti le malattie rare;

Vista la delibera di Giunta n. 1897/2011, che ha istituito la rete Hub & Spoke per le malattie rare pediatriche, individuando i centri Spoke presso le pediatrie ospedaliere delle Aziende USL e Aziende Ospedaliero-Universitarie della Regione;

Visto:

- che la medesima delibera n. 1897/2011 sopracitata ha individuato l'elenco delle malattie rare di pertinenza pediatrica, tra cui vi sono anche le RASopatie, termine con il quale si indica una famiglia di malattie dello sviluppo caratterizzate da cardiopatia congenita accompagnata da facies dismorfica, ritardo di crescita, deficit cognitivo variabile, anomalie scheletriche e predisposizione all'insorgenza di tumori;
- che all'interno delle RASopatie si distinguono la Sindrome di Noonan, la Sindrome Mazzanti Noonan like, la Sindrome Cardiofaciocutanea (CFC), la Sindrome di Costello e la Sindrome LEOPARD;
- che data l'estrema eterogeneità clinica e genetica delle RASopatie e il loro carattere multisistemico, è fondamentale che ai pazienti con queste patologie venga garantito un approccio multidisciplinare sia per il corretto inquadramento diagnostico che per la presa in carico;

Considerato:

- che nei Centri di riferimento di questa Regione per le malattie rare pediatriche afferenti alla rete sopracitata

vengono seguiti circa 200 pazienti con RASopatie, e che all'interno del gruppo di professionisti operanti nei suddetti centri si è ritenuto opportuno, per le motivazioni sopra esposte, definire un percorso diagnostico-terapeutico per tali condizioni condiviso fra tutti i centri clinici individuati quali centri di riferimento regionale per le specifiche patologie e che al termine dei lavori è stato condiviso il documento "Percorso diagnostico-terapeutico per le RASopatie", da considerarsi parte integrante e sostanziale del presente atto;

Ritenuto necessario - per le motivazioni precedentemente richiamate - approvare il documento sopra descritto, da considerarsi parte integrante e sostanziale del presente atto

Richiamate le deliberazioni della Giunta regionale:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;
- n. 2018 del 28 dicembre 2020, "Affidamento degli incarichi di Direttore generale della Giunta regionale, ai sensi dell'art. 43 della L.R. 43/2001 e ss.mm.ii";
- n. 111/2021 "Piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza. Anni 2010-2023;
- n. 771/2021, recante "Rafforzamento delle capacità amministrative dell'Ente. Secondo adeguamento degli assetti organizzativi e linee di indirizzo 2021";

Richiamata la determina dirigenziale n. 12976/2020 "Conferimento di incarichi dirigenziali nell'ambito della Direzione generale Cura della persona, salute e welfare";

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestato che il sottoscritto dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente provvedimento;

Su proposta del Responsabile del Servizio Assistenza Ospedaliera;

DETERMINA

1. di approvare - per le motivazioni in premessa indicate e che si intendono qui integralmente richiamate - il documento "Percorso diagnostico-terapeutico per le RASopatie", da considerarsi parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di favorire la diffusione del documento descritto al punto 1. in tutte le Aziende e gli Istituti Sanitari della Regione, al fine di favorirne la conoscenza e la concreta applicazione in ogni centro di riferimento regionale;
3. di prevedere un monitoraggio a livello regionale dell'adesione al percorso diagnostico-terapeutico di cui al punto 1. attraverso la programmazione di incontri periodici dei professionisti coinvolti al fine di modificare o integrare il documento in relazione alle necessità che si verranno a manifestare e alle eventuali novità scientifiche;
4. di dare atto che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Kyriakoula Petropulacos

RASopatie

Protocollo di diagnosi, follow-up e
trattamento nei centri di riferimento
della Regione Emilia-Romagna

1 Introduzione

I “Disordini del pathway di trasduzione del segnale RAS-MAPK”, recentemente definiti “**RASopatie**”, rappresentano le più comuni patologie non-cromosomiche che interessano lo sviluppo e la crescita ed hanno una prevalenza di 1:2000 individui. Le RASopatie includono un gruppo di condizioni quali: la *Sindrome di Noonan* (SN), che è la più comune, la *Sindrome Cardio-Facio-Cutanea* (CFC), la *Sindrome di Costello*, la *Sindrome di Noonan con Lentiggini Multiple (NSML) o Sindrome LEOPARD*, la Sindrome Noonan-like con Loose Anagen Hair [NS/LAH] (*Sindrome Mazzanti*), la *Sindrome di Legius*, la *Neurofibromatosi-Sindrome di Noonan* (NF/NS), la *Sindrome associata a mutazione di CBL* e un numero crescente di condizioni clinicamente correlate.

Ciascuna delle condizioni ha caratteri distintivi ma sono tra loro clinicamente correlate mostrando caratteristiche sovrapponibili quali: i dismorfismi facciali, la bassa statura, le anomalie cardiovascolari, le anomalie muscolo-scheletriche, le anomalie ectodermiche, le alterazioni coagulative, le anomalie oculari e dell'orecchio, il deficit cognitivo e l'aumentato rischio tumorale.

I recenti studi di genetica molecolare ne hanno messo in evidenza l'eterogeneità clinica e molecolare; tuttavia, queste condizioni hanno come elemento comune il coinvolgimento di geni che codificano per componenti o modulatori del pathway RAS-MAPK (proteine-kinasi attivate da mitogeni) causato da mutazioni germinali che influiscono profondamente sullo sviluppo embriogenetico, l'organogenesi, la plasticità sinaptica e la crescita. I geni noti, causativi di tali condizioni, sono in numero crescente e ad oggi sono PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, MEK1, CBL, PPP1CB, RIT1, SOS2, LZTR1, RASA2, RRAS, MRAS, MAP2K1 and A2ML1. La seconda mutazione più frequente dopo PTPN11 è SOS1, seguita da RAF1 ed in misura minore dagli altri geni indicati.

Alla luce del coinvolgimento multi-sistemico, i bambini affetti da *RASopatia* richiedono una presa in carico ed un attento follow-up multidisciplinare periodico, che possa garantire di identificare precocemente l'insorgenza di problematiche di salute e fornire le opportunità terapeutiche adeguate.

Nell'ambito del Progetto Regionale per le Malattie Rare della Regione Emilia Romagna, Modello clinico-organizzativo per la diagnosi e il trattamento delle Malattie Rare Congenito-Malformative in età evolutiva è stato elaborato un **Modello clinico-organizzativo per la diagnosi, il follow-up ed il trattamento delle RASopatie**, al fine di garantire un percorso diagnostico ed una presa in carico integrata del bambino e dell'adolescente con il coordinamento del *Centro Hub della rete riconosciuto nella Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*.

Il protocollo diagnostico, di follow-up e terapeutico è stato formulato considerando la necessità di individualizzare il percorso diagnostico-di follow-up e terapeutico in relazione alle caratteristiche cliniche, all'età e alle problematiche manifestate dal paziente.

I cardini fondamentali della presa in carico e del trattamento sono essenzialmente stati individuati nel:

- garantire un attento follow-up multi-specialistico e individualizzato, per migliorarne la gestione e la storia naturale
- considerare la possibilità di terapia con ormone della crescita, se presente un ritardo di crescita associato a deficit di GH
- fornire un adeguato trattamento farmacologico o chirurgico per le complicanze d'organo
- fornire un corretto supporto psicologico

Il Protocollo elaborato è stato strutturato con la seguente modalità:

- **Protocollo di diagnosi, follow-up e terapia delle RASopatie (generale) e specifico per alcune delle RASopatie: Sindrome di Noonan, Sindrome Cardio-Facio-Cutanea, Sindrome di Costello, Sindrome di Noonan con Lentiggini Multiple (NSML) o Sindrome LEOPARD, Sindrome Noonan-like con Loose Anagen Hair [NS/LAH] (Sindrome Mazzanti)**
 - Parte descrittiva
 - Indagini alla diagnosi
 - Indagini alla diagnosi nel periodo neonatale
 - Indagini da eseguire nel follow-up
 - Esami specifici ed aggiuntivi da prevedere alla diagnosi e nel follow-up nelle diverse condizioni
 - Aspetti terapeutici nelle RASopatie

2 Sindrome di Noonan

2.1 Introduzione

La **sindrome di Noonan** (SN) è l'entità più comune nel gruppo delle RASopatie. Alla SN e fenotipi correlati sono state associate mutazioni in più geni del pathway RAS-MAPK. Questa condizione è prevalentemente trasmessa in modo autosomico-dominante con un'alta proporzione di mutazioni de novo, anche se recentemente è stata identificata una forma autosomico-recessiva.

Il primo gene malattia identificato per la SN e causativo della condizione in circa il 50% degli affetti è stato *PTPN11* (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 11), che codifica per la SHP-2 (Src Homology region 2-domain Phosphatase 2), una proteina citoplasmatica ubiquitaria della famiglia delle proteine tirosin-fosfatasi [Tartaglia et al. 2001]. La funzione delle SHP-2 è fondamentale per la trasmissione del segnale dei fattori di crescita e delle citochine. Mutazioni di *PTPN11* nei soggetti con S. di Noonan determinano un guadagno di funzione di SHP2. Un aumento di azione di SHP-2 sembra causare una diminuzione di azione di GH e di IGF1. La mutazione della proteina SHP-2 provoca infatti una lieve resistenza al GH attraverso un difetto di trasmissione del segnale a livello post-recettoriale. Tale difetto sembra quindi contribuire alla bassa statura caratteristica dei pazienti affetti da SN con mutazione della proteina SHP-2 ed alla scarsa risposta di questi soggetti alla terapia con GH, anche se alcuni studi riportano risposte al GH simili nei pazienti con e senza mutazioni di *PTPN11*.

Gli altri geni della via RAS/MAPK causativi della SN e dei fenotipi ad essa correlati attualmente identificati sono: *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*, *PPP1CB*, *RIT1*, *SOS2*, *LZTR1*, *RASA2*, *RRAS*, *MRAS*, *MAP2K1* and *A2ML1*. La seconda mutazione più frequente dopo *PTPN11* è *SOS1*, seguita da *RAF1* ed in misura minore dagli altri geni indicati.

2.2 Segni clinici

I **segni clinici** caratteristici della sindrome [van der Burgt, 2007; Romano et al., 2010, Allanson et al., 2010; Tartaglia et al., 2011) sono i seguenti:

- **dismorfismi facciali** tipici;
- **bassa statura**: (presente in circa 50-70% dei casi) con altezza al di sotto di 2DS rispetto alla media. In genere il peso e la lunghezza sono normali alla nascita, ma già dai primi anni di vita si evidenzia un lieve e costante rallentamento della velocità di crescita. L'83% dei pazienti ha statura < 3°pc; l'età ossea è quasi sempre ritardata;
- **cardiopatie congenite** (presenti in circa 80%): stenosi infundibolo-valvolare polmonare (PVS 60%), difetti settali (30%), cardiomiopatia ipertrofica (CMI) con o senza ostruzione all'efflusso sn, DIA tipo ostium secundum, anomalie mitrale, CAV, Dotto di Botallo pervio, peculiarità all'ECG;
- **difetti coagulativi** (30-65% dei pazienti): deficit dei fattori coagulativi (fattore II, VIII, IX, XI, XII, XIII, von Willebrand,), trombocitopenia e disfunzione piastrinica;
- **disordini mieloproliferativi**: sono più frequenti in soggetti con specifiche mutazioni *PTPN11*;
- **malformazioni scheletriche**: pectus carinatum/excavatum, anomalie vertebrali, cubito valgo;
- **malformazioni renali** (presenti nel 10-11% dei casi): rene unico, dilatazione della pelvi renale e duplicazione calico-pielica;
- **alterazioni gastrointestinali**: comune il reflusso gastro-esofageo (RGE);
- **alterazioni oro-dentali**: palato ogivale, malocclusione, micrognatia, in alcuni casi cisti mandibolari e cherubismo (mutazioni *PTPN11* e *SOS1*);
- **criptorchidismo** nei maschi (circa 80% dei maschi con NS);
- **anomalie ectodermiche**: cheratosi pilare, ulerythema ophryogenes, capelli ricci, sparsi, sopracciglia sparse, iper-pigmentazione, nevi, lentiggini, MCL (in particolare mutazioni *SOS1* e *BRAF*), Loose Anagen Hair (100% mutazione *SHOC2*);
- **alterazioni puberali**: sviluppo puberale spesso ritardato con lenta progressione dei caratteri sessuali secondari. E' in questa fase che il ritardo staturale si rende più manifesto (spurt puberale smorzato);
- **alterazioni neurologiche**: aumentata incidenza di anomalie del SNC (malformazione di Arnold-Chiari tipo I e idrocefalo) ed altri problemi neurologici (difficoltà alimentari, problemi oculari, iperlassità, ipotonia, convulsioni, ipoacusia);
- **ritardo dello sviluppo psico-motorio**: presente nel 25% dei casi.

Non ci sono al momento segni clinici specifici di un tipico genotipo, ma si è comunque tentato di fare alcune correlazioni genotipo/fenotipo [Romano et al., 2010].

2.3 Correlazione genotipo-fenotipo

PTPN11

È il principale gene-malattia associato nel 50% dei casi alla SN. Soggetti affetti da SN con mutazione di *PTPN11* presentano con maggior frequenza stenosi della valvola polmonare e difetti interatriali, piuttosto che CMI. Altri aspetti tipici sono la bassa statura, le deformità toraciche e il fenotipo facciale. Rispetto ad altri genotipi Noonan, pazienti con mutazione di *PTPN11* hanno maggior incidenza di diatesi emorragica.

SOS1

SOS1 (Son Of Sevenless homolog 1) (2p21) è il secondo gene per frequenza mutato in pazienti affetti da SN (13%). Pazienti con mutazione *SOS1* presentano generalmente un fenotipo caratterizzato da macrocefalia, anomalie ectodermiche (cheratosi pilare, capelli ricci, sparsi, sopracciglia sparse) e minor incidenza di bassa statura e deficit cognitivo.

KRAS e NRAS

Mutazioni di *KRAS* nella SN correlano con fenotipo variabile ma frequentemente severo, con coinvolgimento significativo dell'aspetto cognitivo. Mutazioni germline di *KRAS* sono state riscontrate in una bassa percentuale di pazienti con Sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFC).

Il limitato numero di pazienti SN portatori di mutazione di *NRAS* non permette, al momento, di codificare uno specifico fenotipo.

RAF1 e BRAF

Soggetti *RAF1* positivi (5%) presentano un'aumentata incidenza di CMI (75%) rispetto alla restante popolazione SN (18%). Sono inoltre maggiormente predisposti a presentare anomalie cutanee da iperpigmentazione (nevi, lentiggini, MCL).

Mutazioni di *BRAF* in SN correlano con ritardo di crescita neonatale, difficoltà alimentari, ipotonia, anomalie scheletriche, bassa statura, e in minor frequenza cardiopatia (meno severa che nella CFC) e alterazioni cutanee come nevi e lentiggini scure. Il fenotipo facciale si caratterizza per dolicocefalia, ipertelorismo e orecchie basso-impiantate con elice abbondante.

MEK1

Soggetti *MEK1* sembrano presentare un fenotipo mild, con coinvolgimento limitato delle funzioni cognitive. Saranno necessari gruppi più ampi di pazienti mutati per poter definire un fenotipo più specifico.

SHOC2

I soggetti con mutazione *SHOC2* hanno capelli con Loose Anagen Hair (LAH), prolasso della valvola mitrale, difetti cardiaci settali, CMI, GH-deficit (GHD), anomalie ectodermiche con cute iper-pigmentata ed ittiosa, voce ipernasale ed iperattività.

RIT1

Pazienti *RIT1* positivi (5%) presentano caratteristiche fenotipiche riferibili alla SN come facies tipica, bassa statura e difetti cardiaci congeniti con il riscontro di CMI nel 70% dei casi. Frequenti le anomalie linfatiche e le complicanze perinatali. Una prognosi peggiore rispetto alle altre RASopatie viene riportata soprattutto nella prima infanzia [Aoki et al. 2013; Kouz et al., 2016].

SOS2

Mutazioni di questo gene sembrano essere responsabili del 3% dei soggetti con SN. Le caratteristiche faciali sono tipiche e sono presenti anomalie ectodermiche, in particolare l'ulerythema ophryogenes. Come per le mutazioni *SOS1* in questi soggetti si rileva una minor incidenza di bassa statura e deficit cognitivo [Yamamoto et al., 2015].

LZTR1

I pazienti con mutazione di *LZTR1* mostrano facies tipica, alterazioni cardiache (in prevalenza stenosi polmonare) e minore frequenza di bassa statura, alterazioni neuro-cognitive ed ectodermiche. Sembra esservi un aumento del rischio di comparsa di shwannomi [Yamamoto et al., 2015].

PPP1CB

I soggetti con mutazione *PPP1CB* presentano un fenotipo che assomiglia alla NS-LAH 1. I segni i caratteristici sono LAH, difficoltà nella alimentazione, ventricolomegalia, malformazione di Arnold-Chiari I, ipoplasia del

nervo ottico, ritardo dello sviluppo psico-motorio e a differenza della NS-LAH 1 non hanno GHD [Gripp et al., 2016].

MRAS

Mutazioni di *MRAS* si associa a diagnosi clinica di SN e CMI [Motta et al., 2020].

La **bassa statura** è uno dei segni clinici principali della SN. Nella maggior parte dei casi i soggetti con SN presentano alla nascita lunghezza e peso normali e il ritardo di crescita che si manifesta nei primi anni di vita è determinato da problemi di tipo nutrizionale, che peraltro si risolvono nei primi 18 mesi di vita. Nell'infanzia il 50%-70% dei soggetti presenta ritardo di crescita staturale, ponderale e dell'età ossea.

I meccanismi coinvolti nella bassa statura della SN non sono completamente noti e molte sono le ipotesi proposte, inclusa l'up-regolazione della via RAS/MAPK per cui i livelli di IGF-1 sono più bassi di norma, in particolare nei soggetti con mutazione *PTPN11* [De Rocca et al., 2012]. Tra le cause di bassa statura vengono inclusi i disordini della **secrezione o dell'azione dell'ormone della crescita (GH)** e quella maggiormente accettata sembra l'insensibilità parziale al GH dovuta ad un difetto di segnale post-recettoriale. I soggetti con mutazione *PTPN11* sembrano presentare un minore incremento dei livelli di IGF1 anche durante il trattamento con GH ed un guadagno in altezza significativamente inferiore a quello dei soggetti senza mutazione *PTPN11*, anche se i dati della letteratura al riguardo non sono concordi.

Nei soggetti con SN con ritardo di crescita è stata utilizzata la terapia con GH. I dati di statura finale sono riportati in pochi studi con risultati contraddittori, con differenti dosaggi di GH somministrato, differenti standard di crescita di comparazione soggetti con o senza deficit di GH (GHD) [Romano et al., 2009; Ranke et al., 2019]. I risultati della terapia con GH a lungo termine in soggetti con GHD sembra determinare una buona risposta accrescitiva, normalizzando la statura per le curve di crescita standard per la SN [Ranke et al., 1988], seppure questi soggetti non mostrino il caratteristico catch-up growth dei soggetti con deficit isolato di GH [Tamburrino et al., 2015]. Negli ultimi anni sono stati condotti trial clinici multicentrici in soggetti con SN e bassa statura senza GHD paragonando dosi differenti. L'incremento staturale è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con dosi più elevate, non sono stati riportati eventi avversi gravi durante il trattamento e non si è osservato un incremento dei livelli di IGF-1 al di sopra delle 2 SDS [Ozono et al., 2018]. Questi risultati sono stati confermati da studi successivi che, seppure in un numero molto limitato di pazienti, riportano dati di statura finale all'interno del normale intervallo di riferimento nazionale (> 2 SDS) [Horikawa et al., 2020].

Particolare attenzione merita inoltre il **pattern di crescita puberale** dei soggetti con SN che è peculiare e le recenti curve di crescita costruite su una numerosa coorte di soggetti con mutazione RAS/MAPK [Malaquias et al. 2012] confermano quanto già osservato in precedenti casistiche cliniche [Ranke et al, 1988].

Lo spurt-puberale, preso come indicatore di pubertà, risulta posticipato di circa due anni e con un picco di velocità di crescita molto ridotto in entrambi i sessi. La maturazione staturale si completa solo alla fine della seconda decade di vita per le femmine e verosimilmente ancora più tardi nei maschi [Tamburrino et al. 2015]. L'ingresso in pubertà, confrontato con gli standard di riferimento per popolazione, sembra essere posticipato con un ritardo non uniforme. In uno studio condotto su soggetti trattati con GH [Romano et al, 2009], l'età media di inizio pubertà è risultato di circa 13.4 anni (intervallo: 10.8-16.4 anni) nei maschi, con 35% dei soggetti con avvio di pubertà oltre i 13.5 anni, e di 13 anni (intervallo 10.9-15 anni) nelle femmine, con 44% di avvio di pubertà dopo i 13 anni. Il raggiungimento dello stadio IV di Tanner è stato inoltre osservato nei maschi all'età di 15.7 anni (intervallo: 11.3-19.4 anni) e nelle femmine all'età di 15.4 anni (intervallo: 13.4-18.4 anni), con una progressione da stadio II a IV di Tanner in meno di due anni nel 52% dei maschi e nel 38% delle femmine [Romano et al., 2009 2010]: il menarca è anch'esso posticipato (età media 14.5 aa) [van der Burgt, 2007].

La pubertà oltre che ritardata e con picco di velocità di crescita ridotto, risulta quindi "accorciata" e, nonostante l'età ossea sia in media ritardata di circa due anni nel periodo prepuberale, la statura finale da adulti risulta inferiore al terzo percentile nel 38% dei maschi e nel 54.5% delle femmine [Noonan et al., 2006]. Questo shift dell'età ossea in pubertà non è d'altronde peculiare della SN, ma riscontrabile anche in altre sindromi associate a dismorfismi.

La **fertilità** sembra essere normale nelle femmine e ridotta nei maschi, seppure la trasmissione paterna dell'alterazione genica non sia infrequente (Romano et al., 2010). Una possibile causa della ridotta fertilità

maschile è il criptorchidismo, riscontrato nel 60-77% dei bambini con SN. Recenti studi indicherebbero però anche una disfunzione gonadica primitiva e un progressivo deterioramento della funzionalità delle cellule di Sertoli, simile ad altre sindromi con disgenesi gonadica tardiva [Moniez et al., 2018].

Il pattern crescita e di sviluppo puberale nella sindrome di Noonan è comunque simile nei soggetti di sesso femminile e maschile a dimostrazione che, se l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi gioca un ruolo nella dinamica di crescita, lo fa comunque in maniera similare nei due sessi [Ranke et al., 1988].

I soggetti con SN sono predisposti a **patologie cardiache**, in particolare la stenosi della valvola polmonare (circa il 50-60% dei soggetti) e la cardiomiopatia ipertrofica (CMI) (20%). La prevalenza varia in relazione alle specifiche mutazioni [Calcagni et al., 2020].

E' riportato per i pazienti con SN un **rischio tumorale** di 3.5–8.1 volte superiore rispetto alla Popolazione Generale (PG): disordini mieloproliferativi tipo JMML (juvenile myelomonocytic leukemia) e tumori solidi incluso il neuroblastoma e tumori del SNC come i DNETs (Dysembryoplastic neuroepithelial tumors) (rari nella PG). I soggetti con specifiche mutazioni di PTPN11 o KRAS sono ad alto rischio disordini mieloproliferativi, gli altri soggetti con SN, NSLAH, SN con lentiggini multiple hanno un rischio tumorale lievemente aumentato (< 5%), che giustifica solamente una attenzione maggiore e un rapido approfondimento diagnostico qualora siano presenti segni clinici di sospetto [Kratz et al., 2015; McWilliams et al., 2016].

2.4 Indagini alla diagnosi

Esame clinico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione fenotipo esterno (rilevazione segni fenotipici caratteristici), presenza linfedema ▪ Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee), confronto con standard di crescita PG ▪ Rilevazione pressione arteriosa (PA)
Genetica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indagini molecolari: ricerca mutazioni pannello NGS RASopatie, se negativo e forte sospetto clinico per SN studio molecolare WES ▪ Consulenza genetica
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG ▪ Ecocardiografia (in particolare esclusione di CMI)
Esami emato-biochimici ed endocrini	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emocromo, funzionalità renale ed epatica, sideremia, markers celiachia, assetto lipidico e glucidico, es. urine, IGF1, funzionalità tiroidea
Studio coagulazione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PT, aPTT, aggregazione piastrinica secondo Born, ATP, fattore XI e se screening alterato dosaggio fattori II, V, VIII, IX, XI, XII, XIII
Esami ecografici e radiologici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecografia addome completa ▪ Ecografia tiroidea (se funzionalità tiroidea alterata) ▪ RNM cerebrale nel sospetto di anomalie cerebrali o se indicata terapia con GH
Valutazione gastroenterologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se problemi di alimentazione, scarso incremento ponderale, vomito ricorrente, RGE ▪ Necessità di applicare SNG o PEG
Valutazione auxo-endocrinologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione auxologica ▪ Valutazione sviluppo puberale ▪ Valutazione chirurgica se criptorchidismo
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica, presenza di linfedema ▪ Analisi tricologica
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fundus oculi ▪ Visita oculistica (visus), Valutazione ortottica (motilità, refrazione)
Valutazione ORL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studio funzione uditiva: visita ORL, es. audiometrico e in casi selezionati: ABR, TAC orecchio, RMN cerebrale ▪ Studio funzione deglutitoria se necessario

Visita ortopedica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione torace e colonna (Xgrafia se sospetta scoliosi)
Valutazione neuro-psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilevazione segni neurologici (RNM cerebrale nel sospetto anomalie cerebrali) ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI)

2.5 Indagini alla diagnosi nel periodo neonatale

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica ed auxologica (rilevazione peso, altezza e circonferenza cranica, presenza di linfedema) ▪ Ecocardiogramma + ECG ▪ Ecografia addominale ▪ Ecografia cerebrale ▪ Valutazione oculistica ▪ Valutazione funzione uditiva (oto-emissioni acustiche) ▪ Valutazione gastroenterologia (se problemi di alimentazione) ▪ Consulenza neuro-pediatria (valutazione ipotonia) ▪ Consulenza genetico-familiare ▪ Indagine molecolare: ricerca mutazioni RASopatie con pannello NGS

2.6 Indagini da eseguire nel follow-up

Esame clinico (ogni 6-12 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinico-fenotipica, rilevazione PA, rilevazione linfedema ▪ Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee) vs standard di crescita per la PG e vs curve specifiche per la SN ▪ Valutazione sviluppo puberale (PH, B e vol T)
Esami emato-biochimici ed endocrini basali (1 volta/anno)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emocromo, funzionalità renale ed epatica, sideremia, markers celiachia, assetto lipidico, es. urine, ▪ Metabolismo glucidico, IGF1, funzionalità tiroidea
Screening coagulativo se sintomi clinici o in previsione procedure invasive	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PT, aPTT, aggregazione piastrinica secondo Born, ATP, fattore XI ▪ se screening alterato dosaggio fattori II, V, VIII, IX, XI, XII, XIII
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico, ECG, ecocardiografia (in particolare esclusione di CMI) <ul style="list-style-type: none"> ✓ ogni anno nei primi 3 anni di vita ✓ ogni 5 anni in assenza di cardiopatia ✓ se cardiopatia, secondo parere del consulente cardiologo ✓ prima di ogni intervento chirurgico, come valutazione pre-anestesiológica ✓ follow-up anche in età giovane-adulta (rischio CMI) ✓ nei genotipi correlati a CMI (PTPN11, RAF1, BRAF ecc...): <ul style="list-style-type: none"> – Se Ecocardiografia negativa per CMI: Ecografia cardiaca + ECG inizialmente 1 volta anno per i primi 3 anni di vita poi una volta ogni 2 anni – Se Ecocardiografia indicativa di CMI: Controlli seriati + ECG secondo consulente cardiologo (ogni 2 mesi circa se aspetti ostruttivi, ogni 3-4 mesi se non aspetti ostruttivi)
Valutazione auxo-endocrinologica	<ul style="list-style-type: none"> – Valutazione auxologica vs standard di crescita per la PG e vs curve specifiche per la SN

	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio dello stadio puberale (PH, B e volume Testicolare) - Indicazione visita chirurgica pediatrica se criptorchidismo - Se statura < -2.5 DS vs standard crescita per la PG nei soggetti con diagnosi molecolare di SN [Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021)] avvio terapia con GH se non controindicazioni (35-50 mg/kg/die) con monitoraggio IGF1 - Se la velocità di crescita è molto ridotta e ci sono segni di disfunzione ipotalamo-ipofisaria è indicato lo studio di secrezione di GH - RNM sella e cerebrale se si sospettano anomalie cerebrali e consigliata prima avvio terapia con GH ▪ Alla pubertà: <ul style="list-style-type: none"> - Maschi: LH, FSH, PRL, testosterone; ecografia testicolare - Femmine: LH, FSH, PRL, estradiolo, progesterone, ecografia pelvica ▪ In caso di ritardo puberale: <ul style="list-style-type: none"> - Studio asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
Esami ecografici e radiologici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecografia addome completa ▪ Ecografia tiroidea (in base alla clinica e se funzionalità tiroidea alterata)
Valutazione gastroenterologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se problemi di alimentazione, scarso incremento ponderale, vomito ricorrente, RGE ▪ Necessità di applicare SNG o PEG
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica, rilevazione linfedema ed eventuale trattamento ▪ Analisi tricologica
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fundus oculi ▪ Visita oculistica (visus), Valutazione ortottica (motilità, refrazione)
Valutazione ORL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studio funzione uditiva ▪ Visita ORL, ABR (prima dei 3 anni di vita), esame audiometrico (dopo i 3 anni di vita: ogni 2 anni o in relazione ad eventuale patologia) ▪ In casi selezionati: TAC orecchio, RMN cerebrale ▪ Studio funzione deglutitoria (fibroscopia)
Visita ortopedica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione torace e colonna (Xgrafia se sospetta scoliosi)
Valutazione aspetti neurologici, neuro-cognitivi e comportamentali	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nella prima infanzia: ✓ Valutazione neuro-pediatrica ed eventuale EEG ✓ RMN encefalo da effettuare nel sospetto di anomalia cerebrale e da effettuare sempre prima di iniziare terapia con GH ✓ Valutazione foniatrica-logopedia ✓ Valutazione psicologica, cognitivo-comportamentale (QI) ✓ In età giovane-adulta ✓ Valutazione performance scolastiche e scelta della professione ✓ Valutazione psicologica ✓ Consulenza neurologica in caso di segni o sintomi neurologici ✓ Counselling genetico

3 Sindrome Cardio-Facio-Cutanea

3.1 Introduzione

La **Sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFC)** è caratterizzata da anomalie cardiache (stenosi polmonare e difetti a carico di altre valvole, difetti settali, CMI, disturbi del ritmo), aspetto caratteristico del viso, e anomalie cutanee (comprendenti xerosi, ipercheratosi, ulerythema ophryogenes, ittiosi, eczema, emangiomi, macchie caffè-latte, ipercheratosi palmo-plantare, eritema). I capelli sono tipicamente radi, ricci, fini o spessi, lanosi o fragili; ciglia e sopracciglia possono essere assenti. Può essere presente distrofia ungueale o crescita accelerata. Il ritardo dello sviluppo cognitivo è variabile da lieve a severo [Reynolds et al. 1986]. La diagnosi si basa sui dati clinici e sui test genetici molecolari [Allanson et al. 2011; Pierpont et al. 2014].

I quattro geni noti per essere associati alla sindrome CFC della via RAS/MAPK sono: **BRAF (OMIM 115150)** (75% -80% dei casi), **MAP2K1 (OMIM 615279)** e **MAP2K2 (OMIM 615280)** (10% -15% dei casi), e **KRAS (OMIM 615278)** (<5%).

E' necessaria una valutazione di un ampio numero di soggetti affetti per chiarire una correlazione genotipo fenotipo, tuttavia si può affermare che soggetti con la mutazione nel gene **BRAF** p.Gln257Arg, la più comune per la CFC, hanno molti aspetti fenotipici in comune, come facies caratteristica, miopia, cardiopatia congenita, scarso accrescimento, anomalie alla MRI dell'encefalo, anomalie oculari e muscolo scheletriche e un relativamente lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio [Tartaglia et al., 2011]. I pazienti con mutazione nel gene **BRAF** p.Gly596Val hanno un fenotipo mild come indicato dal normale sviluppo e accrescimento e assenza di anomalie cardiache, gastrointestinale e cerebrali. I soggetti con mutazione nei geni **MAP2K1** o **MAP2K2** è più probabile che sviluppino keratosis pilaris e progressiva formazione di nevi rispetto a quelli con mutazione in **BRAF**.

La **CFC** è rara, con circa 100 casi riportati in letteratura, incidenza a 1: 810.000 nati vivi. Il numero totale di individui in tutto il mondo con la **CFC** è valutato intorno a 200-300, ma questo dato può essere sottostimato per la presenza di casi lievi non diagnosticati. Il ritardo dello sviluppo cognitivo è variabile da lieve a severo. La diagnosi si basa sui dati clinici e sui test genetici molecolari

La **CFC** è in genere il risultato di una mutazione de novo dominante. Il rischio per i fratelli del probando se la mutazione è de novo è pertanto basso.

3.2 Segni clinici

I **Segni clinici** caratteristici della sindrome sono i seguenti:

- **Polidramnios;**
- **Dismorfismi facciali:** tipici, fronte alta, macrocefalia relativa, restringimento bi temporale, ipoplasia delle arcate sovra orbitaria, ipertelorismo, telecanto, rime palpebrali down-slanting, epicanto, ptosi palpebrale, naso corto con ponte nasale depresso e narici anteverse, incisure sul lobo dell'orecchio, impianto basso dei padiglioni auricolari che sono spesso ruotati posteriormente, filtro profondo, arco di Cupido, palato ogivale, micrognatia relativa, Il viso è più largo e più lungo, complessivamente più grossolano rispetto alla SN, ma complessivamente non tanto grossolano come nella sindrome di Costello;
- **Anomalie Ectodermiche Cute:** xerosi, ipercheratosi di braccia, arti e viso, ittiosi, cheratosi pilare ulerythema ophryogenes, eczema, emangiomi, macchie caffè-latte, eritema; mole pigmentate, ipercheratosi palmo-plantare;
- **Capelli:** radi, ricci, fini o spessi, lanosi o fragili; ciglia e sopracciglia possono essere assenti;
- **Unghie:** può essere presente distrofia ungueale o crescita accelerata;
- **Bassa statura:** le difficoltà di alimentazione contribuiscono in modo significativo allo scarso accrescimento. I parametri auxologici possono essere normali alla nascita con peso e lunghezza appropriati; tuttavia, sia il peso che la lunghezza possono scendere al di sotto del 3° percentile precocemente durante il primo anno di vita, mentre la circonferenza cranica rimane nel range di normalità (macrocrania relativa);
- **Cardiopatie congenite** (presenti in circa 75%): stenosi polmonare, difetto interatriale, difetto interventricolare, CMI, anomalie valvolari (displasia della mitrale, displasia della tricuspide, valvola aortica bicuspid), disturbi del ritmo. La cardiomiopatia ipertrofica può essere progressiva;

- **Malformazioni scheletriche:** pectus carenatum/excavatum, collo corto, pterigium colli, cifosi e/o scoliosi, piede piatto, scoliosi/anomale vertebrali;
- **Sistema Linfatico:** linfedema, chilotorace;
- **Anomalie Oculari:** ipertelorismo, strabismo, nistagmo, astigmatismo, miopia. Sono stati descritti ipoplasia del nervo ottico, cecità corticale e cataratta. La maggior parte dei soggetti ha manifestazioni oculari, soltanto alcuni hanno un normale esame oftalmologico;
- **Anomalie ORL:** otiti medie ricorrenti; condotti uditivi esterni ristretti;
- **Malformazioni urogenitali:** alcuni individui affetti possono avere anomalie renali, uterine e/o cervicali;
- **Alterazioni gastrointestinali:** difficoltà di alimentazione di grado severo si possono manifestare con reflusso gastro-esofageo (RGE), aspirazione e vomito. Altri problemi gastrointestinali comprendono alterazioni della motilità, mal rotazione intestinale, ernia e/o stipsi. C'è l'eventuale necessità di posizionare un sondino-naso-gastrico (SNG) e in alcuni casi di ricorrere al posizionamento di PEG. Alcuni pazienti hanno splenomegalia o epatomegalia. La maggior parte dei bambini ha scarso accrescimento. Sono stati riportati anche steatosi epatica e stenosi anale;
- **Anomalie endocrine e puberali:** alcuni bambini hanno deficit di GH. Alcuni possono presentare pubertà precoce;
- **Alterazioni neurologiche:** alcuni aspetti clinici di tipo neurologico sono presenti in quasi tutti i soggetti. La disabilità intellettiva varia da lieve a severa, anche se rari soggetti affetti da sindrome CFC possono avere un IQ nel range di normalità. I più frequenti aspetti clinici neurologici sono l'ipotonia e il ritardo dello sviluppo psicomotorio. Altre anomalie comprendono convulsioni, anomalie EEG, idrocefalo, atrofia corticale vs spazi perivascolari dilatati, ventricolo-megalia, ipoplasia del lobo frontale, agenesia del corpo calloso, anomalie della mielinizzazione, anomalia di Chiari e pachigiria;
- **Tumori maligni:** il rischio di neoplasie maligne può essere aumentato (potrebbe essere intorno al 3.5%), sebbene alla luce delle attuali conoscenze questo non è del tutto chiaro. Sono stati descritti soggetti con una mutazione in uno dei 4 geni associati a sindrome CFC e leucemia acuta linfoblastica, immunosoppressione ed epatoblastoma, linfoma non-Hodgkin e linfoma a larghe cellule-B. Sebbene non vi siano dati per supportare un programma di screening per i tumori per i pazienti con le RASopatie, ci sono dati in letteratura che devono portare ad una maggiore attenzione clinica;
- **Anestesia:** prima di eventuali interventi chirurgici eseguire sempre ECG ed Ecocardiogramma, anche se gli accertamenti eseguiti in precedenza erano nella norma (l'esordio di una possibile cardiomiopatia ipertrofica può essere variabile nel tempo).

3.3 Indagini alla diagnosi

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.4, si devono prevedere le seguenti indagini

Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polidramnios nel prenatale
Esame clinico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilevazione segni fenotipici specifici
Esami genetici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indagini molecolari: ricerca mutazioni RASopatie con pannello NGS, in particolare ricerca mutazioni BRAF [75-80%], MAP2K1 e MAP2K2 [10-15%] e KRAS [<5%] ▪ Consulenza genetica
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG, Ecocardiografia (esclusione di CMI)
Valutazione gastroenterologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita gastroenterologia pediatrica (eventuale necessità di sondino naso-gastrico, PEG) ▪ Se RGE valutazione eventuali soluzioni terapeutiche anche con il chirurgo-infantile ▪ Visita dietologica
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica con analisi segni specifici quali: ulerythema ophryogenes, keratosi pilare, capelli radi, ricci, fini o spessi, lanosi o fragili; assenza ciglia e sopracciglia
Valutazione neuro-psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilevazione segni neurologici, EEG

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La RMN cerebrale va sempre eseguita ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI)
--	---

3.4 Indagini da eseguire nel follow-up

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.6, si devono prevedere le seguenti indagini

Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG, Ecocardiografia ✓ follow-up secondo parere del consulente cardiologo ✓ follow-up anche in età giovane-adulta per rischio CMI progressiva <ul style="list-style-type: none"> - in caso di ecocardiografia indicativa di CMI: Controlli seriati + ECG secondo consulente cardiologo
Valutazione gastroenterologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita gastroenterologia pediatrica (eventuale necessità di SNG, PEG) ▪ Se RGE valutazione eventuali soluzioni terapeutiche anche con il chirurgo-infantile ▪ Visita dietologica
Valutazione oncologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solamente attenzione clinica, non consigliato follow-up specifico
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica dei segni specifici a livello della cute e dei capelli
Valutazione neuro-psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilevazione segni neurologici, EEG ▪ La RMN cerebrale va sempre eseguita ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI)

4 Sindrome di Costello

4.1 Introduzione

La **Sindrome di Costello (SC) (OMIM 218040)** è una malattia genetica rara descritta per la prima volta nel 1971 da Jack Costello che nel 1977 [Costello, 1977] la delineò come sindrome con *ritardo mentale e papillomi nasali*. Non vi sono dati che permettono una stima precisa di prevalenza (1:1.290.000 nati vivi). La SC è caratterizzata da polidramnios nel periodo prenatale, difficoltà alimentari in epoca neonatale, ritardo di crescita, ipotonia generalizzata, deviazione ulnare delle dita di mani e piedi, ritardo psicomotorio di moderata entità, volto caratteristico con tratti grossolani, lobi auricolari ipertrofici, macrostomia con labbra carnose e macroglossia, possibili papillomi sulle narici e sul volto, CMI e disturbi del ritmo; blocchi articolari (tendineo e del gomito) associati ad iperlassità delle piccole articolazioni; coinvolgimento ectodermico con ipercheratosi palmo-plantare, iper-pigmentazione, distrofia ungueale e capelli radi e fini. Predisposizione a sviluppare neoplasie in particolare rhabdomyosarcoma e neuroblastoma.

La SC è causata da specifiche mutazioni eterozigoti attivanti in HRAS [Hennekam RC, 2003; Aoki et al., 2005]. La presenza di mutazioni HRAS attivanti sono state identificate nell'80-90% dei casi (Aoki et al., 2005; Kerr et al., 2008; Zampino et al., 2007). Le mutazioni germinali responsabili della SC sono le stesse che mutate somaticamente determinano tumori, ma la distribuzione è differente. La mutazione p.Gly12Ser rappresenta l'85% delle mutazioni identificate nei casi di SC, mentre costituisce il 5% delle mutazioni legate al cancro, mentre la mutazione p.Gly12Val rappresenta il 45% delle mutazioni neoplastiche contro il 2% di quelle trovate nella SC. Nessun individuo con mutazione p.Gly13Cys ha sviluppato tumori maligni. Alle mutazioni p.Gly12Asp e p.Gly12Cys è associato un fenotipo neonatale più severo, mentre un fenotipo mild è stato evidenziato in pazienti con mutazioni p.Thr58Ile e p.Ala146Val [Gripp et al., 2008]. Nei soggetti con mutazione p.Gly13Cys non si riscontra tachicardia atriale multifocale e si evidenzia una minore incidenza di bassa statura.

La maggior parte dei pazienti affetti da SC sono casi sporadici e rappresentano nuove mutazioni. Come osservato per altre condizioni autosomiche dominanti, l'età paterna avanzata è stata documentata nella SC suggerendo l'origine paterna di tali mutazioni [Zampino et al., 2007].

La diagnosi di SC è clinica e la **storia naturale** è un elemento di forte caratterizzazione che aiuta nell'inquadramento, poiché il quadro clinico completo non è presente sin dalla nascita, il fenotipo clinico presenta un'evoluzione nel tempo ed alcuni segni clinici si manifestano più tardivamente.

4.2 Segni clinici

I **segni clinici** caratteristici della sindrome sono:

- **Polidramnios, tachicardia fetale;**
- **Macrosomia neonatale;**
- **Caratteristiche craniofacciali:** più evidenti con l'età, aspetto grossolano, macrocefalia relativa, fronte ampia, capelli ricci e setosi, radi inizialmente, sopracciglia che si slargano nel terzo laterale, epicanto, telecanto, strabismo, naso piccolo insellato, radice ampia e punta bulbosa, papillomi o verruche perinasali, periorali, guance piene e lievemente scese, padiglioni auricolari a basso impianto e ruotati posteriormente con lobi ipertrofici e anteroposti, bocca larga tendenzialmente aperta con labbra carnose e macroglossia che nel tempo determina prognatismo.
- **Altri dismorfismi:** collo corto, pectus excavatum e/o carenato, teletelia e capezzoli ipertrofici, solchi palmo-plantari profondi, cute lassa e ridondante in sede nucale e sul dorso delle mani e dei piedi, incremento di pigmentazione, cute vellutata; ipercheratosi non sempre presente, spesso tardiva, a volte diffusa, a volte circoscritta come callosità principalmente nei punti di maggiore contatto, mani deviate nel lato ulnare, articolazioni interfalangee iperestensibili, falangi terminali squadrate con letto ungueale profondo, criptorchidismo e macrogenitosomia, piede in equinismo, postura con tronco in antero-flessione e avambraccia flesse.
- **Problematiche nutrizionali:** macrosomia neonatale con successiva mancata progressione ponderale per problemi di suzione e deglutizione, già presenti in epoca prenatale dimostrato dal polidramnios, cui contribuiscono la macroglossia, l'ipersensibilità orale ed il reflusso gastroesofageo. Il deficit di crescita ponderale tale da raggiungere un elevato grado di malnutrizione proteico-calorica (*fase marasmica*) con necessità di nutrizione con sondino nasogastrico o PEG. Pur con adeguato intake energetico la crescita rimane stentata per la presenza di elevato consumo energetico basale [Leoni et al., 2016] valutato attraverso la calorimetria indiretta. Tra 2-4 i due e i quattro anni i bambini con Sindrome di Costello riacquistano le funzioni oro-motorie necessarie alla nutrizione.
- **Problematiche cardiovascolari:** coinvolgimento cardiaco nel 90% [Zampino et al., 2007]:
 - ✓ *CMI* con interessamento ventricolare sinistro, ma anche di entrambi i ventricoli. Ha un carattere evolutivo caratteristico della sindrome; età di insorgenza, progressione e gravità variabili. La tipologia più frequente è la cardiomiopatia ipertrofica di tipo ostruttivo del ventricolo sn, anche se è stata riportata la forma restrittiva. Si può associare allo sviluppo di aritmie aumentando il rischio di eventi cardiaci improvvisi e di compromissione della funzione cardiaca a distanza;
 - ✓ *disturbi del ritmo* che compaiono anche in epoca fetale, o nel periodo neonatale e infantile, per l'imaturità del sistema di controllo autonomo. Le aritmie più frequentemente riscontrate sono: tachicardia sopra-ventricolare e multifocale, fibrillazione atriale; battiti ectopici;
 - ✓ *malformazioni cardiache congenite* si riscontrano in circa il 44% dei pazienti: stenosi della valvola polmonare, difetti del setto interventricolare, difetti del setto interatriale, prolasso della valvola mitrale, forame ovale pervio;
- **Scarso accrescimento staturale-ponderale:** nel tempo il problema della mancata crescita ponderale viene sostituito dalla ridotta crescita staturale. In media l'altezza si pone a circa - 4 DS rispetto la curva di normalità. Alcuni bambini che presentavano deficit di GH hanno ricevuto trattamento sostitutivo, ma solo per alcuni si è notato un incremento staturale. Da considerare che non è chiaro l'effetto anabolizzante del GH sulla cardiomiopatia ipertrofica [Kerr et al., 2003], come pure sullo sviluppo neoplastico [Kerr et al., 2003].
- **Problematiche endocrinologiche:** iperinsulinismo neonatale, ipoglicemia, GH deficit la cui incidenza sembra del 30%. La pubertà è generalmente ritardata, anche se vengono descritti casi di pubertà precoce, e ciò sembra attribuibile alla massa corporea che è generalmente bassa in questi pazienti.

- **Ritardo di sviluppo psicomotorio e cognitivo:** il coinvolgimento neurologico è costante. Il ritardo mentale, di grado variabile, da lieve a moderato con QI stimato mediamente intorno a 58 (range 43-77). Tappe dello sviluppo psicomotorio acquisite in ritardo. Voce di solito roca e profonda. Presenza di disturbi del sonno, dissonnia e apnee ostruttive (OSA) da lieve a moderata entità. Nei primi anni di vita, irritabilità, ipersensibilità agli stimoli tattili e vocali.
- **Problematiche neurologiche:** ventricolomegalia (> 40% dei casi) che può richiedere shunt ventricolo-peritoneale, anomalia di Chiari I, che può associarsi a siringomielia e siringobulbia. Riportate crisi convulsive non sempre accompagnate ad anomalie strutturali del SNC rilevabili con TAC o RMN. Le crisi epilettiche comprendono tipologie diverse: crisi tonico-cloniche generalizzate, epilessia focale, spasmi infantili con ipsaritmia, sindrome di Lennox-Gastaut come evoluzione della sindrome di West;
- **Segni e sintomi dermatologici:** *cute lassa*, *soffice* mani, piedi e collo; caratteristica la *cute vellutata* con *superficie palmare mani e piedi con solchi profondi*; ipercheratosi non costante, alcune volte tardiva, diffusa o circoscritta come callosità punti a maggior pressione o sfregamento; iperpigmentazione cutanea nella metà dei pazienti, che in alcuni casi scompare; capelli ricci e setosi, sparsi e a crescita lenta nel periodo di distrofia; unghie con crescita lenta, friabili con striature longitudinali, poi distrofiche come da onicomicosi. Importante segno clinico sono i *papillomi cutanei* in ordine di comparsa: *naso e regione malare, regione perianale, regione periorale*. Riportati anche *papillomi o polipi localizzati degli organi interni* (laringe, mucosa gengivale o regione antro-pilorica). Età media di comparsa, variabile dai 2 anni fino alla tarda adolescenza, è stimata intorno a 10 anni. Non riportata trasformazione neoplastica;
- **Segni e sintomi muscolo-scheletrici:** anomalie osteo-articolari e posturali sono elementi distintivi della SC. Le articolazioni interfalangee sono iperestensibili e le falangi distali sono slargate. A riposo deviazione ulnare delle dita e dei polsi con avambraccio flesso, nel tempo limitazione estensione dell'avambraccio. Equinismo da progressivo ispessimento e accorciamento tendine di Achille, che richiede intervento chirurgico di allungamento. Nella deambulazione postura con tronco in anteroflessione rispetto agli arti. Il torace carenato e/o scavato e sviluppo di cifoscoliosi e possibile osteoporosi;
- **Anomalie oculari:** strabismo, vizi di refrazione e astigmatismo.
- **Segni e sintomi respiratori:** apnee ostruttive per la presenza di macroglossia, del ridotto spazio retrofaringeo, lassità della mucosa che funge da valvola, anomalia di Chiari I. Descritti papillomi laringei, tracheomalacia e voce roca e profonda da paralisi del ricorrente in alcuni casi;
- **Problematiche oncologiche:** aumentata incidenza di tumori solidi (11%-20% dei casi) [Kratz et al., 2015, Villani et al., 2017]. In età infantile il più frequente è il rhabdomyosarcoma seguito dal ganglioneuroblastoma e dal neuroblastoma. Dopo l'adolescenza aumenta il rischio per il carcinoma a cellule transizionali della vescica. Descritti neurinoma dell'acustico, epiteloma e adenoma paratiroideo. Non trasformazione neoplastica delle lesioni papillomatose. E' stato inoltre osservato che i valori di catecolamine urinarie dalla raccolte delle 24 ore possono essere alti anche in assenza di tumori, pertanto tale determinazione non può essere utilizzata come screening del neuroblastoma.

4.3 Indagini alla diagnosi

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.4, si devono prevedere le seguenti indagini

Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polidramnios e aumento traslucenza nucale nel prenatale
Esame clinico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione fenotipo esterno (rilevazione segni fenotipici specifici): macroglossia, papillomi, solchi palmo-plantari profondi
Esami genetici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indagini molecolari (ricerca mutazioni HRAS [80-90%], identificazione mutazioni a rischio neoplastico)
Valutazione gastroenterologica e nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iniziale macrosomia con progressivo calo ponderale sino fase marasmica per difficoltà deglutizione, dispendio energetico basale elevato, necessità di SNG o PEG ▪ Valutazione gastroenterologica ▪ Valutazione logopedica (per disfagia)

	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione dietista (per stabilire adeguato intake calorico)
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> Es. clinico, ECG, Holter ed Ecocardiografia (esclusione CMI e disturbi del ritmo)
Valutazione fisiatrica	<ul style="list-style-type: none"> Per avviare opportuna FKT
Valutazione pneumologica e ORL	<ul style="list-style-type: none"> Polisonnografia Valutazione ORL, eventuale laringo-tracheoscopia
Valutazione neurologica	<ul style="list-style-type: none"> EEG, RMN cerebrale per anomalie cerebrali/cerebellari + eventuale RM midollo Valutazione NCH (se presenza di anomalia di Arnold-Chiari I)
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione clinica con analisi segni specifici quali: cute lassa e vellutata, in particolare palmo mani e piedi e collo, acathosis nigricans, papillomi periorali, perianali

4.4 Indagini da eseguire nel follow-up

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.6, si devono prevedere le seguenti indagini

Sorveglianza oncologica	<ul style="list-style-type: none"> Da 0 a 8–10 anni: esame clinico + ecografia addome-pelvi + Xgrafia torace /3–4 mesi; Dai 10 anni in poi: analisi urine annuale
Valutazione gastro-nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> Sino 2-4 anni valutazione per mancata crescita ponderale da difficoltà deglutizione, aumentato dispendio energetico, RGE, utilizzo SNG o PEG, riabilitazione oro-motoria
Valutazione auxo-endocrinologica (ogni 6 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> Ritardo crescita staturale (follow-up semestrale), ritardo puberale
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> Es. clinico, ECG, ed eventuale Holter-ECG, Ecocardiografia ✓ <i>follow-up secondo parere del consulente cardiologo, anche in età giovane-adulta per rischio CMI</i> <ul style="list-style-type: none"> in caso di ecocardiografia indicativa di CMI: Controlli seriati + ECG secondo consulente cardiologo (ogni 2 mesi circa, se aspetti ostruttivi, ogni 3-4 mesi se non aspetti ostruttivi)
Valutazione pneumologica e ORL	<ul style="list-style-type: none"> Se difficoltà respiratorie e disturbi del sonno: polisonnografia e saturimetria Valutazione ORL, eventuale laringo-tracheoscopia (papillomi laringei, tracheomalacia)
Valutazione neurologica	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione clinica: ritardo sviluppo PM, irritabilità, epilessia, anomalie cerebrali (dilatazione ventricolare, Arnold-Chiari I) e siringomielia e siringo-bulbia, che possono essere evolutive
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione clinica: comparsa tra i 2 e 10 anni di papillomi regione nasale, malare, perianale e periorale

5 Sindrome di Noonan con Lentiggini Multiple o Sindrome LEOPARD

5.1 Introduzione

La **sindrome di Noonan con Lentiggini Multiple (SNLM) (OMIM 151100)** è un disordine ereditario eterogeneo, autosomico dominante, ad espressività variabile, in precedenza denominata **Sindrome di LEOPARD**, un acronimo dei segni caratteristici. E' infatti stato descritto originariamente da Gorlin et.al. (1969) ed è acronimo per:

- **L**entigines
- **E**CG conduction abnormalities (onde Q, QTc lungo, Δ ripolarizzazione e onda P)
- **O**cular Hypertelorism
- **P**ulmonic stenosis
- **A**bnormal genitalia
- **R**etardation growth (<50%)
- **D**eafness

+ deficit cognitivi, anomalie scheletriche, cardiomiopatia ipertrofica.

Criteri diagnostici [Voron et al., 1976]: Lentigo multipla + 2 malformazioni maggiori o 3 malformazioni maggiori + parente 1° grado affetto.

Il principale gene malattia identificato è *PTPN11* (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 11) localizzato sul cromosoma 12q24, che codifica per la proteina SHP-2 (Src Homology region 2-domain Phosphatase 2). Le mutazioni in *PTPN11* (missense, esoni 7-12-13) sono a differenza della sindrome di Noonan mutazioni loss-of-function o dominanti negative e sono presenti nel 65-80% dei pazienti [Digilio et al., 2006 Sarkozy et al., 2008]. Varianti patogenetiche negli esoni 7 e 13 di *PTPN11* si è visto essere associate al fenotipo clinico della SN con Lentiggini Multiple ed un setto ventricolare di forma sigmoidale (Kauffman et al., 2020). Altri geni chiamati in causa per un'incidenza < 5% sono *RAF1* e *BRAF* [Pandit et al., 2007]. In letteratura descritti circa 200 soggetti affetti, ma la effettiva prevalenza non è nota, è infatti probabile che sia sotto-diagnosticata poiché molti dei segni sono lievi soprattutto in assenza di lentiginosi.

5.2 Segni clinici

I segni clinici distintivi della sindrome sono:

- **Anomalie dermatologiche:** lentiginosi multipla viso, collo, tronco, dai 5 anni di vita chiazze caffè-latte 70-80%;
- **Interessamento cardiovascolare** (50% dei casi): di cui nel 70% CMI, Stenosi valvolare polmonare 25%, anomalie aortico-mitraliche nel 23%, anomalie ECG nel 70% dei casi con onde Q (19%), QTc lungo (23%) e anomalie della ripolarizzazione (42%) e anomalie dell'onda P (19%); importante ricordare che nella CMI l'ipertrofia del ventricolo sinistro (73%) si associa ad ipertrofia ventricolo destro nel 30% dei casi, da cui rischio di morte improvvisa;
- **Aspetti fenotipici faciali peculiari:** overlap fenotipico con la SN;
 - ✓ viso triangolare,
 - ✓ anomalie dentarie
 - ✓ fessure palpebrali "down-slanting", ipertelorismo 25%,
 - ✓ tumori corneali
 - ✓ collo corto, cute ridondante,
 - ✓ orecchie basso-impiantate, retro-ruotate, elice sottile.
- **Disordini dell'accrescimento:** peso neonatale nella norma, bassa statura in circa il 50% dei casi, 85% adulti statura < 25°pc;
- **Sordità neurosensoriale** nel 20% dei casi (progressiva);
- **Ritardo psicomotorio:** lieve ritardo psicomotorio riportato nel 30% dei pazienti;
- **Malformazioni genito-urinarie:** 1/3 maschi presenta criptorchidismo, in alcuni casi associato ad ipospadia, rari difetti tratto urinario;
- **Malformazioni scheletriche:** deformità toraciche, torace ampio, pectus carenatum o excavatum (75% dei neonati) (Sarkozy et al., 2008), iperlassità legamentosa;
- **Anomalie dentali:** denti soprannumerari, carie, malocclusioni in particolare prognatismo mandibolare [Sarkozy et al., 2008].

I segni clinici più peculiari in epoca neonatale sono:

- Peso neonatale normale

- facies: ipertelorismo (100%), malformazioni auricolari (87%: orecchie basso impiantate con elice ripiegato)
- CMI: 87% associata a displasia mitralica/polmonare/aortica
- Aspetti cutanei: lentiginosi rarissima nel neonato, spot caffè-latte 75% primo mese (Digilio et al., 2010) precedono la lentigo, cute iperelastica;

5.3 Indagini alla diagnosi

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.4, si devono prevedere le seguenti indagini

Esame clinico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione fenotipo esterno
Esami genetici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ricerca mutazioni PTPN11 [90%] e/o geni correlati, RAF1 [<5%], BRAF [<5%]
Valutazione uditiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita ORL, es. audiometrici appropriati all'età (oto-emissioni acustiche in età neonatale, ABRs, esame audiometrico)
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG, Eco-cardiografia (esclusione CMI e anomalie ECG)
Valutazione pneumologica e ORL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polisonnografia ▪ Valutazione ORL, eventuale laringo-tracheoscopia
Valutazione neuro-psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EEG, RMN cerebrale per anomalie cerebrali ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI)
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caratterizzazione del pattern cutaneo con valutazione segni specifici quali: lentiginosi multipla viso, collo, tronco, dai 5 anni di vita MCL 70-80%.
Valutazione odontoiatrica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione specialistica

5.4 Indagini da eseguire nel follow-up

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.6, si devono prevedere le seguenti indagini

Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-up secondo parere del consulente cardiologo, anche in età giovane-adulta (rischio CMI) ✓ se ecocardiografia indicativa di CMI: Controlli seriati + ECG secondo consulente cardiologo (ogni 2 mesi circa, se aspetti ostruttivi, ogni 3-4 mesi se non aspetti ostruttivi)
Valutazione uditiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controlli ORL, e audiometrici, ▪ eventuale protesizzazione precoce nei pazienti ipoacusici (ipoacusia neuro-sensoriale nel 20% dei casi)
Valutazione cognitivo-comportamentale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione psico-cognitiva (QI) e comportamentale ▪ Valutazione performance scolastiche e scelta della professione
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione segni specifici quali: lentiginosi multipla viso, collo, tronco, dai 5 anni di vita MCL 70-80%.
Valutazione odontoiatrica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione specialistica dopo l'eruzione dei denti decidui + ortopantomografia (escludere presenza denti soprannumerari) ▪ Dental care, antibiotico profilassi se interventi in pazienti con cardiopatia

6 Sindrome NS/LAH o Sindrome Mazzanti

6.1 Introduzione

La **sindrome Noonan-like con Loose Anagen Hair (NS/LAH o Sindrome Mazzanti) (OMIM 607721)** è una condizione geneticamente omogenea e distinta, dovuta a mutazione del gene *SHOC2* a prevalenza non nota [Mazzanti et al., 2003; Cordeddu et al., 2009]. La trasmissione è autosomico-dominante; tuttavia, la maggior parte dei casi insorgono de novo e il rischio di ricorrenza tra fratelli è basso. Ad oggi più di 70 casi sono riportati in letteratura.

Il gene *SHOC2* codifica per una proteina che modula positivamente la trasduzione del segnale nel pathway RAS-MAPK: la proteina SHOC2 mutata determina un incremento dell'attivazione di ERK grazie alla traslocazione di membrana costitutiva di SHOC2 che prolunga la de-fosforilazione di PP1C mediata da RAF1 e sostiene così l'attivazione di MAPK mediata da RAF1.

Ad oggi era stata identificata una singola mutazione attivante in *SHOC2* (c.4A>G – sostituzione p.Ser2G1), che crea un sito di N-miristoilazione, con conseguente targeting costitutivo della proteina mutata verso la membrana plasmatica attivando il segnale attraverso la cascata MAPK. Recentemente sono state identificate altre due mutazioni patogenetiche gain-of-function (c.519G>A - p.Met173Ile e p.Gln269_His270delinsHisTyr) [Motta et al., 2019] che up-regolano il signaling di RAS attraverso la cascata MAPK e che danno fenotipi che rientrano in questo spettro.

Un fenotipo simile alla NSLH1 (o sindrome Mazzanti) è stato descritto da Gripp et al. [2016] con mutazioni in eterozigosi nel gene *PPP1CB*, che è un componente del pathway di RAS/MAPK. Mutazioni missenso in *PPP1CB* sono state identificate nei pazienti con questo fenotipo e questa condizione viene riportata come NS/LAH2 (OMIM 617506).

6.2 Segni clinici

I **segni clinici** caratteristici della sindrome [Mazzanti et al., 2003; Cordeddu et al., 2009; Mazzanti et al., update Orphanet 2020) sono i seguenti:

- **Fenotipo Noonan-like:** i tratti facciali, che ricordano la sindrome di Noonan, includono: fronte e larga, ipertelorismo, ptosi palpebrale e fessure palpebrali volte verso il basso, orecchie basse, spesse e retrorotate, filtro ben disegnato, micrognazia e collo corto;
- **Loose Anagen Hair:** capelli con aspetto particolare, facilmente estraibili, sottili, fini, con crescita lenta nella fase anagen, privi di cuticola e sopracciglia sparse;
- **Segni dermatologici:** cute scura, iperpigmentata associata ad eczema o ittiosi con frequente prurito, unghie sottili o distrofiche;
- **Cardiopatie congenite:** displasia della valvola mitrale, che è predominante, come pure i difetti settali, CMI rappresenta circa il 25% dei casi;
- **Criptorchidismo:** presente nel 35% dei casi;
- **Bassa statura** (presente nel 100% dei casi) che si associa nell'80% dei casi a deficit di GH, i pazienti beneficiano di terapia con GH a lungo termine [Mazzanti et al., 2013; Tamburrino et al., 2015], anche se non mostrano la caratteristica crescita di recupero dei GHD;
- **Pubertà ritardata:** la pubertà spesso è prolungata e ritardata, in alcuni casi è invece caratterizzata da una rapida progressione puberale e ciò contribuisce a compromettere la statura definitiva;
- **Difetti coagulativi** (26% dei pazienti): deficit dei fattori coagulativi (fattore II, VIII, IX, XI, XII, XIII, von Willebrand,), trombocitopenia e disfunzione piastrinica;
- **Deficit cognitivo:** lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio (83% dei casi);
- **Fenotipo comportamentale tipico:** irritabilità e disturbo dell'attenzione (migliora nel tempo); attitudine ottimistica e buon livello di autostima; iperattività nel 62% dei casi;
- **Anomalie neurologiche:** sono riportate anomalie neurologiche sporadiche come ventricolomegalia, epilessia focale, tic complessi cronici, sindrome di moyamoya e neuroblastoma [Garavelli et al., 2015].
- **Voce rauca ed ipernasale:** presente nel 24% dei casi.

La macrocefalia, la fronte alta e prominente, i capelli LAH e la pigmentazione scura della pelle sono le caratteristiche che possono essere osservate già alla nascita o nella prima infanzia. La diagnosi prenatale è possibile quando la condizione è stata precedentemente identificata in un membro della famiglia. Può anche

essere sospettata nel prenatale per la presenza di anomalie ecografiche alla morfologica.

La condizione NSLH descritta da Gripp et al. [2016] è stata ad oggi riportata in un numero di pazienti molto piccolo per cui il fenotipo di questa RASopatia non è ad oggi ben definito. Nel prenatale è riportata una aumentata trans-lucenza nucale, nei primi periodi vita problemi di alimentazione, bassa statura post-natale, per ciò che riguarda i segni fenotipici: anomalie del capello simili a quelle osservate nella NSLH1, non rilevato un GH-deficit, difetti cardiaci strutturali quali anomalie della polmonare e della valvola mitrale, macrocefalia, craniosinostosi, ventricolomegalia, Chiari I, malformazione di Dandy–Walker. Non sono generalmente riportati tumori maligni.

6.3 Indagini alla diagnosi

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.4, si devono prevedere le seguenti indagini

Esame clinico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione segni fenotipici specifici
Esami genetici	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indagini molecolari (ricerca mutazione SHOC2 e se negativa PPPCB1)
Valutazione auxo-endocrinologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bassa statura: studio secrezione di GH (GHD nel 70-80% casi) ▪ Ritardo puberale
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG, Ecocardiografia (escludere CMI)
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica: aspetto della cute: bronzina, priva di peli ▪ Analisi tricologica (LAH)
Valutazione foniatrica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica se voce ipernasale
Valutazione neuro-psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EEG, RMN cerebrale per macrocefalia e ventricolomegalia ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI)

6.4 Indagini da eseguire nel follow-up

Oltre a quanto previsto nel paragrafo 2.6, si devono prevedere le seguenti indagini

Valutazione auxo-endocrinologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ritardo crescita staturale (follow-up semestrale), GH-terapia per GHD ▪ Follow-up sviluppo puberale
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es. clinico, ECG, ed eventuale Holter-ECG, Ecocardiografia ✓ follow-up secondo parere del consulente cardiologo <ul style="list-style-type: none"> - in caso di ecocardiografia indicativa di CMI: Controlli seriati + ECG secondo consulente cardiologo
Valutazione neurologica e psicologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-up neurologico (eventualmente con RNM) per macrocefalia, ventricolomegalia, ▪ Valutazione cognitivo-comportamentale (QI) ▪ Valutazione performance scolastiche e scelta della professione
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica: cute bronzina, eczema, cheratosi pilare, capelli radi con LAH

7 Aspetti terapeutici nelle rasopatie

- In presenza di **problemi di alimentazione** sono da considerare interventi di tipo nutrizionale, sondino naso-gastrico (SNG) o PEG.
- In presenza di bassa statura e in assenza di controindicazioni (cardiomiopatia ipertrofica, mutazioni a rischio di patologia tumorale) **può essere considerata la terapia con GH biosintetico**
- In presenza di **criptorchismo** è indicata la **terapia medica e chirurgica**.
- E' indicato un attento **monitoraggio della fase puberale**.
- Importante è fornire un **supporto psicologico** per assicurare ai soggetti con RASopatia la possibilità di una

vita normale.

- Sono in fase di sperimentazione pre-clinica **nuovi trials terapeutici** nelle RASopatie, nel tentativo di agire sul pathway di trasduzione del segnale.

7.1 Aspetti nutrizionali

La maggior parte dei bambini con Sindrome di Noonan presentano problemi di alimentazione determinati principalmente da disturbi della deglutizione, RGE o disturbi nello svuotamento gastrico [Draaisma et al., 2020].

I problemi di alimentazione determinano un mancato incremento ponderale e staturale.

I soggetti con maggiori problemi di alimentazione sono affetti da Sindrome CFC e Sindrome di Costello [Allanson et al., 2011, Leoni et al., 2016].

Interventi da utilizzare:

- Consigli dietetico-nutrizionali
- Valutazione della deglutizione
- Misure anti-reflusso
- Uso di SNG
- Posizionamento di PEG

7.2 Terapia con GH biosintetico

- In soggetti affetti da sindrome di Noonan, nel tentativo di migliorare la statura definitiva, in presenza di iposomia è possibile intraprendere **terapia con GH** anche in assenza di un deficit secretivo.
- EMA ad inizio gennaio 2020 ha infatti approvato l'uso del GH nella sindrome di Noonan e nell'aprile 2021 AIFA con Determina n. DG 390/2021 ha modificato la Nota 39 (n. 458/2020) per cui oggi è possibile trattare i soggetti con diagnosi molecolare di sindrome di Noonan in presenza di bassa statura (statura \leq 2.5 DS vs gli standard di crescita per la PG) e se non vi sono controindicazioni correlate al genotipo: presenza di mutazioni predisponenti alla possibilità di sviluppare cardiomiopia ipertrofica e cancro.
- Se velocità di crescita molto ridotta accompagnata da segni di disfunzione ipotalamo-ipofisaria è indicato lo studio della secrezione di GH mediante test farmacologici.
- La **terapia con GH biosintetico** viene prevista alle dosi di 35-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. È consigliato l'inizio precoce della terapia con somministrazione giornaliera (7 giorni/settimana), fino al raggiungimento della statura definitiva.
- Durante la terapia sarà necessario monitorare semestralmente il livello di IGF1 per modularne il dosaggio.
- Il quadro cardiologico va monitorato durante il trattamento, in particolare in soggetti portatori di mutazioni che correlano maggiormente con CMI (es. RAF1, BRAF). Se i dati della letteratura sono rassicuranti nei soggetti senza CMI, le conoscenze attuali non sono sufficienti per concludere circa la sicurezza del trattamento nei pazienti con SN e CMI preesistente anche se lieve, per cui segni clinici di miocardiopia ipertrofica rappresentano una controindicazione alla terapia con GH.
- I dati sul rischio di malignità durante il trattamento con GH non sembrano dare motivo di preoccupazione, ma sono limitati dal ridotto numero di pazienti nelle casistiche e dalla mancanza di sorveglianza a lungo termine [McWilliams al., 2016; Villani et al, 2017]. E' quindi giustificata una maggiore attenzione attuando un attento follow-up con controlli clinici regolari, esami emato-chimici, ecografici, approfondimenti diagnostici rapidi qualora si evidenzino segni clinici di sospetto e va discussa l'inclusione sistematica della RMN cerebrale prima di avviare il trattamento con GH.

7.3 Esami emato-chimici, endocrini, strumentali e valutazioni specialistiche in previsione dell'inizio della terapia con GH

Esame clinico	▪ Valutazione clinica con rilevazione della PA
----------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee) vs standards di crescita per la PG e vs curve specifiche per la SN ▪ Se statura < -2.5 DS vs standard crescita per la PG nei soggetti con diagnosi molecolare di SN [Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021)] valutare l'avvio terapia con GH ▪ Valutazione sviluppo puberale (PH, B e vol T)
Esami emato-biochimici generali	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emocromo, PT, aPTT, piastrine, funzionalità renale ed epatica, sideremia, markers celiachia, assetto lipidico, es. urine,
Esami endocrini	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se velocità di crescita molto ridotta accompagnata da segni di disfunzione ipotalamo-ipofisaria è indicato lo studio di secrezione GH (test farmacologici: arginina test; clonidina test) ▪ IGF-1, IGFBP-3 ▪ funzionalità tiroidea ▪ metabolismo glucidico ▪ funzionalità gonadica in età puberale
Studi RX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rx mano per valutazione età ossea
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico, ECG ed ecocardiogramma (in particolare esclusione CMI)
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FOO
Valutazione ortopedica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione torace e colonna (Xgrafia se sospetta scoliosi)
Valutazione neuro-psicologia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame obiettivo neurologico ▪ RMN encefalo o midollo nel sospetto di anomalie cerebrali o midollari ▪ Valutazione psicologica

7.4 Esami ematochimici, endocrini, strumentali e valutazioni specialistiche nel corso della terapia con GH

Esame clinico (ogni 6 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione clinica con rilevazione PA ▪ Valutazione auxo-antropometrica (statura e proporzioni corporee) vs standard di crescita per la PG e vs curve specifiche per la SN ▪ Valutazione sviluppo puberale (PH, B e vol T)
Esami emato-biochimici generali ed esami endocrini	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Emocromo, PT, aPTT, piastrine, funzionalità renale ed epatica, assetto lipidico (ogni 6 mesi) ▪ IGF1 e metabolismo glucidico (ogni 6 mesi), funzionalità tiroidea (ogni 12 mesi)
Studi RX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rx mano per studio età ossea (ogni 12 mesi)
Valutazione cardiologica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esame clinico, ECG ed ecocardiogramma (escludere insorgenza CMI (ogni 2 aa in assenza di cardiopatia)
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FOO (dopo i primi 6 mesi di tp poi annuale)

Valutazione ortopedica	▪ Monitoraggio clinico della colonna in pubertà
Valutazione neuro-psicologica	▪ Valutazione psicologica

Conclusioni

*Da quanto premesso emerge l'importanza di una **diagnosi precoce**, della precoce identificazione delle patologie connesse, mediante la istituzione di un **team multidisciplinare**.*

***Indispensabile** è poi l'**individuazione** di un **protocollo di follow-up e di terapia individualizzato** sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, al fine di ottimizzare la gestione e la storia naturale di questa condizione.*

*Importante è inoltre fornire un **supporto psicologico** per assicurare ai soggetti con RASopatia la possibilità di una **vita normale**.*

8 Bibliografia RASopatie

Allanson JE, Bohring A, Dörr HG, Dufke A, Gillessen-Kaesbach G, Horn D, König R, Kratz CP, Kutsche K, Pauli S, Raskin S, Rauch A, Turner A, Wiczorek D, Zenker M. 2010 The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet A.* 152A(8):1960-6.

Allanson JE, Annerén G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, Gripp KW, Kerr B, Nystrom AM, Sol-Church K, Verloes A, Zenker M. 2011 Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* May 15;157(2):129-35.

Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. 2005 Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* Oct;37(10):1038-40. Epub Sep 18.

Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, and Matsubara Y 2013. Gain of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet.* 93(1):173-80.

Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Marasini M, Cairello F, Madrigali A, Pacileo G, Russo MG, Milanese O, Formigari R, Brighenti M, Ragni L, Donti A, Drago F, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B, Versacci P. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: Updated data on CARNET study. *Birth Defects Res.* 2020 Jun;112(10):725-731.

Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarkozy A., Fodale V., Cecchetti S., Cardinale A., Martin J., Schackwitz W., Lipzen A., Zampino G., Mazzanti L., Digilio M.C., Martinelli S., Flex E., Lepri F., Bartholdi D., Kutsche K. Ferrero G.B., Anichini C., Selicorni A., Rossi C., Tenconi R., Zenker M., Merlo D., Dallapiccola B., Iyengar R., Bazzicalupo P., Gelb B.D., Tartaglia M. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009; 41(9):1022-6.

Costello JM. 1977. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J.* 1977 Jun;13(2):114-8.

De Rocca Serra-Nédélec A, Edouard T, Tréguer K, Tajan M, Araki T, Dance M, Mus M, Montagner A, Tauber M, Salles JP, Valet P, Neel BG, Raynal P, Yart A. 2012 Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulinlike growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to

short stature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(11):4257-62.

Digilio MC, Sarkozy A, Pacileo G, Limongelli G, Marino B, Dallapiccola B. 2006. PTPN11 gene mutations: linking the Gln510Glu mutation to the "LEOPARD syndrome phenotype". *Eur J Pediatr.* Nov;165(11):803-5. Epub 2006 May 30.

Garavelli L, Cordeddu V, Errico S, Bertolini P, Street ME, Rosato S, Pollazzon M, Wischmeijer A, Ivanovski I, Daniele P, Bacchini E, Lombardi AA, Izzi G, Biasucci G, Del Rossi C, Corradi D, Cazzaniga G, Dominici C, Rossi C, De Luca A, Bernasconi S, Riccardi R, Legius E, Tartaglia M. 2015 Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am J Med Genet A.* 167A (8):1902-7.

Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. 1969 Multiple lentigenes syndrome. *Am J Dis Child.* Jun;117(6):652-62.

Gripp KW, Innes AM, Axelrad ME, Gillan TL, Parboosingh JS, Davies C, Leonard NJ, Lapointe M, Doyle D, Catalano S, Nicholson L, Stabley DL, Sol-Church K. 2008. Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype? *Am J Med Genet A.* Mar 15;146A (6):683-90.

Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, Baker L, Tusi J, Powell-Hamilton N, Stabley D, Sol-Church K, Timms AE, Dobyns WB. 2016. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.*; 170(9):2237-47.

Hennekam RC. 2003 Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* Feb 15;117C (1):42-8.

Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. 2020. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin[®] (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J.* Aug 28;67(8):803-818.

Kauffman H, Ahrens-Nicklas RC, Calderon-Anyosa RJC, Ritter AL, Lin KY, Rossano JW, Quartermain MD, Banerjee A. 2020 Genotype-phenotype association by echocardiography offers incremental value in patients with Noonan Syndrome with Multiple Lentigenes. *Pediatr Res.* Dec 14, doi: 10.1038/s41390-020-01292-7.

Kerr B, Einaudi MA, Clayton P, Gladman G, Eden T, Saunier P, Genevieve D, Philip N. 2003. Is growth hormone treatment beneficial or harmful in Costello syndrome? *J Med Genet.* Jun;40(6): e74.

Kerr B, Allanson J, Delrue MA, Gripp KW, Lacombe D, Lin AE, Rauen KA. 2008. The diagnosis of Costello syndrome: nomenclature in Ras/MAPK pathway disorders. *Am J Med Genet A.* May 1;146A (9):1218-20.

Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, Lopez-Gonzalez V, Lüttgen S, Aydin H, von Deimling F, Evers C, Hahn A, Hempel M, Issa U, Kahlert AK, Lieb A, Villavicencio-Lorini P, Ballesta-Martinez MJ, Nampoothiri S, Ovens-Raeder A, Puchmajerová A, Satanovskij R, Seidel H, Unkelbach S, Zabel B, Kutsche K, Zenker M. 2016 Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. *Genet Med.* 18(12) :1226-1234.

Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. 2015 Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* Apr 14;112(8):1392-7.

Leoni C, Onesimo R, Giorgio V, Diamanti A, Giorgio D, Martini L, Rossodivita A, Tartaglia M, Zampino G. 2016 Understanding Growth Failure in Costello Syndrome: Increased Resting Energy Expenditure. *J Pediatr.* Mar; 170:322-4.

Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR, Jorge AA. 2012 Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A*. Nov;158A (11):2700-6. doi: 10.1002/ajmg.a.35519. Epub 2012 Aug 6.

Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. 2003. Noonan-like syndrome with Loose Anagen Hair: A New Syndrome. *Am J Med Genet A*. 18A (3):279-86.

Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, Rossi C, Tartaglia M. 2013. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A*. 161A (11):2756-61.

McWilliams, G. D., K. SantaCruz, B. Hart and C. Clericuzio 2016. "Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy." *Am J Med Genet A* 170A(1): 195-201.

Moniez S, Pienkowski C, Lepage B, Hamdi S, Daudin M, Oliver I, Jouret B, Cartault A, Diene G, Verloes A, Cavé H, Salles JP, Tauber M, Yart A and Edouard T. 2018. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol* 179, 409–418.

Motta M, Giancotti A, Mastromoro G, Chandramouli B, Pinna V, Pantaleoni F, Di Giosaffatte N, Petrini S, Mazza T, D'Ambrosio V, Versacci P, Ventriglia F, Chillemi G, Pizzuti A, Tartaglia M, De Luca A. 2019 Clinical and functional characterization of a novel RASopathy-causing SHOC2 mutation associated with prenatal-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 40(8):1046-1056.

Motta M, Sagi-Dain L, Krumbach OHF, Hahn A, Peleg A, German A, Lissewski C, Coppola S, Pantaleoni F, Kocherscheid L, Altmüller F, Schanze D, Logeswaran T, Chahrokh-Zadeh S, Munzig A, Nakhaei-Rad S, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. 2020. Activating MRAS mutations cause Noonan syndrome associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 29(11):1772-1783.

Noonan JA 2006 Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 7(4):251-5.

Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S. 2018. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients *Endocr J*. Feb 26;65(2):159-174.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, López Sigüero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. 2007. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. Aug;39(8):1007-12.

Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, Pierpont EI, Reinker K, Roberts AE, Shankar S, Sullivan J, Wolford M, Conger B, Santa Cruz M, Rauen KA. 2014. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. Oct;134(4):e1149-62.

Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. 1988 Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 148(3):220-7.

Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Rooman R. 2019 Treatment with Growth Hormone in Noonan Syndrome Observed during 25 Years of KIGS: Near Adult Height and Outcome Prediction. *Horm Res Paediatr*. 91(1):46-55.

Reynolds JF, Neri G, Hermann JP, Blumberg B, Coldwell JG, Miles PV, et al. 1986. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement—the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 28:413–27.

Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. 2009 Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(7):2338-44.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. 2010 Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 126(4):746-59.

Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. 2008 Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* May 27; 3:13.

Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L. 2015 Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A.* 167A (11):2786-94.

Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. 2001. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome, *Nat. Genet.* 29:465–468.

Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. 2011 Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25(1):161-79.

Van der Burgt. 2007 Noonan syndrome *Orphanet J Rare Dis.* Jan 14; 2:4.

Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. 2017. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* Jun 15;23(12): e83-e90.

Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. 1976 Multiple lentiginos syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med.* Mar;60(3):447-56.

Yamamoto GL, Aguená M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, Abramowicz A, Cristian I, Buscarilli M, Naslavsky MS, Malaquias AC, Zatz M, Bodamer O, Majewski J, Jorge AA, Pereira AC, Kim CA, Passos-Bueno MR, Bertola DR. 2015 Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 52(6):413-21.

Zampino G, Pantaleoni F, Carta C, Cobellis G, Vasta I, Neri C, Pogna EA, De Feo E, Delogu A, Sarkozy A, Atzeri F, Selicorni A, Rauen KA, Cytrynbaum CS, Weksberg R, Dallapiccola B, Ballabio A, Gelb BD, Neri G, Tartaglia M. 2007 Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Hum Mutat.* Mar;28(3):265-72.

Progetto Regionale per le Malattie Rare della Regione Emilia-Romagna

Modello clinico-organizzativo per la diagnosi e il trattamento delle Malattie Rare Congenito-Malformative in età evolutiva

Coordinato dal Centro Hub della Rete H&S per le Malattie Rare Congenito-Malformative Pediatriche Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Con la collaborazione dei Centri Spoke nelle 3 Aree Vaste Regionali

Aziende Ospedaliero-Universitarie ed Aziende Ospedaliere della Regione Emilia-Romagna