

Neuropsychologische kenmerken van het noonansyndroom¹

ELLEN WINGBERMÜHLE, JOS EGGER, WILLEM VERHOEVEN EN INEKE VAN DER BURGT

Het noonansyndroom (NS) werd voor het eerst beschreven in de jaren 60 van de vorige eeuw, door de Amerikaanse kindercardioloog Jacqueline Anne Noonan (1968). Ondanks een relatief hoge incidentie (1:1000-2500), is het syndroom nog vrij onbekend bij zorgverleners zoals huisartsen en psychologen. NS, dat lange tijd foutief werd aangeduid als het male Turner Syndrome, heeft weliswaar een aantal fenotypische overeenkomsten met het turnersyndroom, maar vindt haar oorsprong in een ander genotype.

Er is bij NS sprake van autosomaal dominante overerving, waarbij moeders het syndroom vaker doorgeven dan vaders (3:1), waarschijnlijk als gevolg van een verminderde fertilititeit bij de mannen (Allanson, 2010). Bij de meerderheid is er echter sprake van een spontane, nieuwe (*de novo*) mutatie. Hoewel bij de meeste patiënten met NS (> 50%) een afwijking in het PTPN-11-gen (12, q24.1) wordt gevonden, zijn er in het afgelopen decennium nog negen andere oorzakelijke genmutaties gevonden

(Tartaglia et al., 2011). Het betreft activerende mutaties in genen die coderen voor eiwitten in het *Ras-mitogen activated protein kinase (Ras-MAPK) pathway*, een signaalketen die betrokken is bij de regulatie van ontwikkelingsprocessen, waaronder groei en migratie van celweefsel. Via mutatieonderzoek kan inmiddels bij ongeveer 75 procent van de patiënten met klinische kenmerken van NS een genafwijking gevonden worden. Ondanks vorderingen in de moleculaire diagnostiek, wordt de diagnose nog altijd primair gesteld op grond van klinische kenmerken (zie de tabel).

De diagnose wordt veelal in de kindertijd gesteld, waarbij hartafwijkingen, voedingsproblemen en achterblijvende groei meestal de aanleiding vormen. Door ontwikkelingen in de prenatale diagnostiek kan mutatieonderzoek tegenwoordig al tijdens de zwangerschap worden verricht.

Kenmerkende gelaatstrekken voor NS zijn hangende oogleden (ptosis), wijd uiteenstaande ogen, laag inge-

plante, iets naar achteren gedraaide oren en een brede nek. De variatie in de uiterlijke expressie is groot. Met het vorderen van de leeftijd worden de typische kenmerken vaak minder goed zichtbaar (Van der Burgt, 2007).

Manifestaties van het noonansyndroom op het niveau van het centrale zenuwstelsel zijn nog maar beperkt onderzocht. Neurologische complicaties die vaker zijn beschreven, zijn epilepsie, cerebrovasculaire malformaties en een verhoogde intracranieële druk (zie referentie-overzicht 'Neurologie' uit Richtlijn NS, Dyscerne, 2010). Structureel en functioneel beeldvormend onderzoek van hersenen van 'gezonde' NS-patiënten, bij wie geen sprake is van neurologische complicaties, is nauwelijks verricht. Op grond van disregulatie van de hierboven beschreven Ras-MAPK-siginaaltransductie zou bij NS de ontwikkeling van het brein en de cognitieve functies wel eens anders kunnen verlopen. Een lagere intelligentie en verminderde zelfredzaamheid zijn eerder in verband gebracht met veranderingen in de werking van dit *pathway* (Cesarini et al., 2009; Pierpont et al., 2010a).

Hartaandoeningen komen veelvuldig voor bij NS. Het betreft voornamelijk de valvulaire pulmonaalstenose (65%), hypertrofische cardiomyopathie en atrium-septumdefecten (Shaw et al., 2007). Hoewel het meestal gaat om mildere (niet-cyanotische) aandoeningen, zouden als

Mw. drs. P.A.M. Wingbermühle, klinisch neuropsychologe, Topklinisch Centrum voor Neuropsychiatrie, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Stationsweg 46, 5803 AC Venray; Donders Centre for Cognition and Behavioural Science Institute, Radboud Universiteit Nijmegen; pwingbermuehle@ggznm.nl; prof. dr. J.I.M. Egger, klinisch psycholoog en klinisch neuropsycholoog, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Venray; Radboud Universiteit Nijmegen; prof. dr. W.M.A. Verhoeven, zenuwarts, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Venray; Erasmus MC, Rotterdam; mw. dr. I. van der Burgt, klinisch genetica, UMC St. Radboud, Nijmegen.

gevolg van deze cardiale afwijkingen ook cognitieve problemen verwacht kunnen worden (Mahle, 2001). Er is één studie die hieraan aandacht besteedde met betrekking tot het noonansyndroom; daarin werd geen verband gevonden tussen de ernst van de hartaandoening en intellectuele prestaties van kinderen met NS (Pierpont et al., 2009).

Somatische aspecten van het syndroom van Noonan krijgen in de literatuur ruime aandacht en het genetisch onderzoek neemt de afgelopen jaren een grote vlucht. Onderzoek naar de informatieverwerking en het psychisch functioneren bij NS is echter schaars. Toch kan juist een neuropsychologische, symptoom- en functiegerichte benadering van nut zijn bij het leggen van verbanden tussen de genetische, cerebrale en algemene somatische constitutie aan de ene kant en neuropsychologische kenmerken (cognitie en gedrag) aan de andere kant. Hierna geven wij daarom een overzicht van studies

met betrekking tot neuropsychologische kenmerken van NS.

Neuropsychologisch profiel

De bevindingen uit literatuuronderzoek worden besproken per functie-domein. Tenzij anders vermeld, zijn de resultaten niet specifiek voor een bepaalde genmutatie. De meeste studies dateren van vóór de ontdekking van de diverse mutaties. Het betreft veelal gevalsstudies bij kinderen met NS. Het gehanteerde instrumentarium is vaak beperkt tot een intelligentietest en/of vragenlijsten, ingevuld door ouders of leerkrachten. In de zeldzamere groepsstudies zijn vaak jeugdige en volwassen deelnemers van uiteenlopende leeftijd opgenomen.

Intelligentie

Het begrip intelligentiequotiënt (IQ) verwijst naar een samengestelde score en geeft een gewogen gemiddelde weer van de prestaties op diverse subtests, die een beroep doen

verschillende mentale of cognitieve vaardigheden. Op deze manier gedefinieerd is het een sterke voorspeller van schoolsucces gebleken en wordt het beschouwd als een algemene maat voor intellectuele capaciteiten (*general intelligence*, ook wel factor *g* genoemd).

Traditioneel wordt verbale (talige) intelligentie (VIQ) onderscheiden van performale (praktische, handelingsgerichte) intelligentie (PIQ). Discrepanties tussen VIQ en PIQ worden nogal eens gezien als indicatief voor cognitieve problemen of psychopathologie, zonder dat hiervoor een theoretische grond is. Batterijtests die onderscheid maken in zogenoemde gekristalliseerde en vloeïende (*fluid*) intelligentie vormen een in de neuropsychologische praktijk steeds meer gebruikt alternatief en bieden relevante aanvullende informatie over het cognitieve functioneren.

Het intelligentie- of opleidingsniveau van mensen met NS is herhaaldelijk in kaart gebracht. Er blijkt daarbij sprake van een grote spreiding van

Tabel Diagnostische kenmerken van het noonansyndroom

Kenmerken	A = major	B = minor
1. gelaat	typisch gelaat (faciale kenmerken van NS variëren met de tijd en kunnen slechts subtiele veranderingen tonen; beoordeling door een expert is dan ook noodzakelijk)	suggestief gelaat
2. hart	pulmonalis klepstenose en/of hypertrofische cardiomyopathie (HCM)	andere hartafwijking
3. lengte	< 3e centiel	< 10e centiel
4. borstwand	pectus carinatum/excavatump	brede thorax
5. familieleden	eerstegraads familielid waarbij diagnose NS is gesteld	eerstegraads familielid waarbij diagnose NS wordt vermoed
6. overige	milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchisme EN lymfatische dysplasie	milde ontwikkelingsachterstand, cryptorchisme OF lymfatische dysplasie

Diagnose NS:

Criterium 1A en ofwel één ander *major* criterium, ofwel twee *minor* criteria

Criterium 1B en ofwel twee *major* criteria, ofwel drie andere *minor* criteria

(Van der Burgt et al., 1994, aangevuld in Dyscerne richtlijn 2010)

IQ-scores, waarbij het niveau varieert van verstandelijk beperkt tot begaafd (Chery et al., 1993; Collins & Turner, 1973; Finegan & Hughes, 1988; Lee et al., 2005; Mendez & Opitz, 1985; Money & Kalus, 1979; Sharland et al., 1992; Van der Burgt et al., 1999; Verhoeven et al., 2008). Vanwege de grote spreiding zijn gemiddelde IQ's op groepsniveau beperkt informatief. Bij NS-patiënten met een mutatie in het SOS-1-gen zijn de verstandelijke vermogens doorgaans van een gemiddeld niveau of hoger, terwijl bij de PTPN-11-mutaties meer intellectuele problemen gevonden worden (Pierpont et al., 2009). Bij ongeveer één derde van de NS-patiënten is sprake van een lichte verstandelijke beperking.

Doorgaans ligt het intelligentie-niveau binnen de marges van het gemiddelde en zijn verbale en performale capaciteiten min of meer gelijk verdeeld. Toch blijkt ongeveer de helft van de NS-patiënten speciaal onderwijs te hebben genoten (Shaw et al., 2007). Dit onderstreept het belang van aanvullend onderzoek van specifieke cognitieve en adaptieve vaardigheden.

Taal

Met betrekking tot taalfuncties wordt een globaal onderscheid gemaakt tussen begrip van gesproken en geschreven taal (receptieve taalfuncties) en de mondelinge en schriftelijke uitdrukkingsvaardigheden (expressieve taalfuncties).

Taalvaardigheden ontwikkelen zich doorgaans langzamer bij kinderen met NS, die veelvuldig te kampen hebben met articulatieproblemen. Zowel de verhoogde frequentie van oorontstekingen tijdens de jeugd, met gehoorverlies tot gevolg, alsook de bij NS veel voorkomende voedingsproblemen vanaf de babytijd worden genoemd als risicofactoren

voor een vertraagde taalontwikkeling (Shaw et al., 2007). Een taalachterstand vormt vervolgens een negatieve voorspeller voor schoolsucces en sociale aanpassing op lange termijn (Bashir & Scavuzzo, 1992; Maassen & Bol, 2011).

Enkele gevalsstudies maken melding van specifieke lees- en spelingsstoornissen bij jonge kinderen met NS (Hopkins-Acos & Bunker, 1979; Troyer & Joschko, 1997; Wilson & Dyson, 1982). Een groepsstudie van Pierpont et al. (2010b) laat echter zien dat spraak- en taalproblemen, voorkomend bij circa 30% van de kinderen en adolescenten in hun steekproef, meer algemeen van aard zijn. Het genotype lijkt daarbij niet specifiek van invloed te zijn op de taalmechanismen. De taalproblemen bij NS worden sterker gemedieerd door non-linguïstische factoren, zoals de non-verbale intellectuele vermogens en motorische coördinatie. Als taalvaardigheden met behulp van vormen van logopedie eenmaal grondig geoefend en geautomatiseerd zijn, worden in de volwassenheid doorgaans geen problemen meer gerapporteerd op dit gebied.

Visuoperceptie en motoriek

Oogproblemen, waaronder scheelzien, kunnen onderdeel uitmaken van NS. Functionele problemen in de visuoperceptie worden niet systematisch beschreven als typerend voor het syndroom, maar zijn ook nauwelijks onderzocht. Eén recente studie maakt evenwel melding van problemen in de verwerking van visuospatiële informatie bij kinderen met NS, waarbij in het bijzonder de waarneming van vormcoherentie tekortschiet, terwijl bewegende vormen wel goed gedetecteerd worden (Alfieri et al., 2011).

Motoriek als cognitief domein richt

zich op de processen die betrokken zijn bij het plannen en sequentiëren van handelingen, meer dan op de fysiek-uitvoerende kant van die handelingen. Het niveau van visueel-motorische integratie, bijvoorbeeld in kaart gebracht met oog-handcoördinatie-tests, wordt geassocieerd met het niveau van cognitieve ontwikkeling en medieert schoolprestaties (Sorter & Kulp, 2003).

Een vertraagde motorische ontwikkeling en onhandigheid zijn kenmerkend voor kinderen met NS en hangen meestal samen met problemen van het bewegingsapparaat, zoals hyperflexibiliteit en hypotonie, hoewel een verband met afwijkingen van het cerebellum ook wel eens gesuggereerd is (Troyer & Joschko, 1997). De (beperkte) studies die cognitieve componenten van motorisch functioneren bij NS onderzoeken, laten inderdaad beneden gemiddelde prestaties zien op coördinatie-taken; een stoornis van de ontwikkeling van de bewegingscoördinatie zou aanwezig zijn bij ongeveer de helft van de kinderen (Horiguchi & Takeshita, 2003; Lee et al., 2005; Troyer & Joschko, 1997). Of en in hoeverre tekorten in de visuoperceptie of planning van bewegingen naast de handelingsaspecten een rol spelen, is voor NS nog niet bekend. Met het ouder worden en voldoende oefening verbeteren motorische functies, net als taal, meestal tot een voldoende niveau.

Geheugen

Geheugen is een complex concept, onderverdeeld in verschillende aspecten, die elders uitgebreid beschreven zijn (zie bijvoorbeeld Baddeley, 2002). Om te leren moet nieuwe informatie ingeprent, opgeslagen en geconsolideerd worden en ook weer uit het geheugen kunnen worden opgehaald. Informatie kan episo-

disch of semantisch van aard zijn en het leren kan expliciet of impliciet plaatsvinden. Het werkgeheugen houdt informatie korte tijd *online* actief. Het werkgeheugenconstruct is nauw verbonden met het begrip concentratie, dat gezien wordt als een aspect van aandacht.

Leerproblemen worden in de literatuur veelvuldig vermeld bij de bespreking van de schoolloopbaan van kinderen met NS. Toch zijn hun geheugenfuncties nog nauwelijks onderzocht. De enkele publicaties die aandacht besteden aan het geheugen, baseren zich op resultaten van meestal één of twee tests. Niettemin zijn deze resultaten wel vrij consistent en wijzen ze op milde problemen in het werkgeheugen, terwijl het opslaan en ophalen van informatie ongestoord is (Horiguchi & Takeshita, 2003; Troyer & Joschko, 1997; Van der Burgt et al., 1999; Wingbermühle et al., 2009). Aandachtsproblemen worden door diverse onderzoekers verondersteld ten grondslag te liggen aan de opgemerkte leerproblemen.

Aandacht

Met betrekking tot de aandachtsfuncties worden onderscheiden: mentaal tempo, concentratie en volgehouden aandacht (de aandacht voor korte of langere tijd op een doel blijven richten), selectieve aandacht/afleidbaarheid (kunnen onderdrukken van een dominante respons) en verdeelde aandacht (aandacht op meer doelen tegelijkertijd richten). Aandachtsfuncties zijn conceptueel nauw verbonden met de executieve functies.

Meerdere onderzoekers veronderstellen dat aandachtsproblemen een centraal tekort vormen bij NS, waarbij men zich meestal baseert op gedragsbeoordelingen door ouders via de vragenlijstmethode (Sarimski, 2000; Troyer & Joschko, 1997; Van der Burgt

et al., 1999; Wood et al., 1995). Aandachtsproblemen worden hierbij vooral beschreven in termen van tekorten in de selectieve of volgehouden aandacht. Sommigen suggereren zelfs dat gedragspatronen van kinderen met NS overeenkomen met AD(H)D of DAMP (*Deficits in Attention, Motor control and Perception*, een vorm van ADHD waarbij er tevens sprake moet zijn van een stoornis in de motorische coördinatie) (Horiguchi & Takeshita, 2003; Lee et al., 2005). Los van de conceptuele problemen van deze beelden, ontbreekt het goeddeels aan gecontroleerd onderzoek met objectieve, patiëntgebonden maten die dit soort 'diagnosen' neuropsychologisch kunnen ondersteunen. De herhaalde observatie van aandachtstekorten is echter wel opvallend.

Executieve functies

Executief functioneren (EF) is een paraplubegrip voor cognitieve processen die betrokken zijn bij het plannen, organiseren, monitoren en controleren van doelgericht gedrag. EF wordt ook wel gedefinieerd als probleemoplossend vermogen in nieuwe situaties en is van belang voor een succesvolle aanpassing aan onze sociale omgeving. Vanaf de leeftijd van ongeveer vier jaar beschikken kinderen over basale zelfcontrolevaardigheden, maar de ontwikkeling van de executieve functies zet zich voort tot in het begin van de volwassenheid. EF en overige cognitieve functies zijn onderling sterk afhankelijk van elkaar, vanwege de centrale en controlerende rol van EF.

EF is een relatief jong domein in de neurowetenschappen en heeft in het NS-onderzoek nog maar weinig aandacht gekregen. Van der Burgt merkt echter als eerste plannings- en organisatieproblemen op bij kinderen met NS en wijst op de invloed die dit

kan hebben op schoolprestaties in het algemeen (Van der Burgt et al., 1999). Bij een groep volwassenen met NS worden bij vergelijking met standaardnormen echter geen opvallende afwijkingen (meer) gevonden in het vooruit plannen en in het afleiden van concepten (Wingbermühle et al., 2009). Uitgebreider onderzoek ontbreekt tot op heden.

Sociale cognitie

Sociale cognitie kan beschouwd worden als dat deel van de affectieve informatieverwerking dat betrokken is bij sociaal-emotionele mentale processen (Adolphs, 2006). Voorbeelden van sociaal-cognitieve vaardigheden zijn de herkenning van emoties in gezichtsuitdrukking van anderen en sociale perspectiefname (*Theory of Mind*-vaardigheden, mentaliseren). Alexithymie kan beschouwd worden als een voorbeeld van een probleem in de affectieve informatieverwerking. Alexithymie verwijst naar het niet kunnen herkennen of tot uitdrukking brengen van eigen emoties (Sifneos, 1973). Het komt bij zo'n tien procent van de bevolking voor, vormt een belemmering voor effectieve emotionieregulatie en vergroot het risico op medische problemen en psychopathologie, waaronder angst- en stemmingsstoornissen.

Bij NS-patiënten, meestal kinderen, worden geregeld socialevaardigheidsproblemen geobserveerd. Een vertraagde sociaal-emotionele ontwikkeling, beperkte contacten met leeftijdgenoten, een verminderd inzicht in sociale situaties en moeite met het verwoorden en uitleggen van ervaringen worden daarbij herhaaldelijk aangehaald (Lee et al., 2005; Sarimski, 2000; Troyer & Joschko, 1997; Van der Burgt et al., 1999; Verhoeven et al., 2004, 2008; Wood et al., 1995). In een studie van 40 volwassenen met

NS worden, in vergelijking met controleproefpersonen, geen problemen gevonden in basale *Theory of Mind*-vaardigheden en geen opvallende afwijkingen in de emotieherkenning bij anderen, maar laten NS-patiënten wel significant hogere scores zien op schalen voor alexithymie. Met name het verwoorden van eigen gevoelens levert hierbij problemen op. Tevens toont deze studie aan dat NS-patiënten meer spanning ervaren tijdens sociale aangelegenheden (Wingbermhühle et al., 2011).

Discussie

Bovenstaand overzicht laat zien dat er nog weinig systematisch onderzoek is gedaan naar het neuropsychologisch functioneren bij NS, terwijl het toch om een veel voorkomende genetische aandoening gaat, die nogal eens gepaard blijkt te gaan met leerproblemen. De studies die er zijn, kennen vaak methodologische problemen en beschrijven dikwijls kleine groepjes patiënten zonder vergelijking met controleproefpersonen. Ook bestaan deze groepen vaak uit een combinatie van jeugdige en volwassen patiënten, terwijl cognitieve vaardigheden zich ontwikkelen en veranderen in de verschillende leeftijdsfasen. Tot slot kan ook de genetische heterogeniteit voor grote variatie in bevindingen zorgen.

Het bestaan van één evident cognitief fenotype lijkt niet aan de orde bij NS, maar enkele trends kunnen wel worden gesignaleerd. NS-patiënten worden als groep gekenmerkt door gespreide, maar gemiddeld licht verlaagde intellectuele capaciteiten, een vertraagde ontwikkeling van taalfuncties en motoriek die normaliseert in de volwassenheid, enige problemen in werkgeheugen/concentratie en volgehouden aandacht en enige problemen in de ontwikkeling van de executieve functies. Daarnaast zijn

er aanwijzingen voor een vertraagde psychosociale ontwikkeling en is er bij volwassenen met NS vaker sprake van problemen met emotie-expressie en van een hoger spanningsniveau in sociale situaties.

Verklaringen voor de genoemde cognitieve tekorten (van stoornissen kan met de huidige evidentie niet zonder meer gesproken worden) kunnen gezocht worden in een veranderde aanleg en functie van de hersenen onder directe invloed van de genetische afwijking zelf, maar ook in bijkomende complicaties als gevolg van congenitale hartaandoeningen. Voorts is aannemelijk, zeker met betrekking tot de sociaal-cognitieve problemen, dat de ontwikkelingsgeschiedenis een rol speelt. De meerderheid van de kinderen met NS wordt tijdens de jeugd gepest vanwege hun achterblijvende lengte en opvallende gezicht. Daarnaast is er, vanwege syndroom gebonden somatische problematiek, vaak sprake van frequent ziekenhuisbezoek vanaf de vroege jeugd. Het is goed denkbaar dat deze factoren de sociaal-emotionele ontwikkeling in negatieve zin beïnvloeden (Wingbermhühle et al., 2011). Dat zou dan niet specifiek zijn voor NS, maar waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk samenvallen met een profiel dat verwacht kan worden bij diverse genetische aandoeningen met een overlapend fenotype.

Zoals eerder genoemd, heeft een groot deel van de kinderen met NS extra aandacht nodig in het onderwijs. Met name in de transitiefasen (van kleutergroep naar basisonderwijs, van basisonderwijs naar vervolgonderwijs) is het raadzaam de individuele intellectuele en overige cognitieve vaardigheden van kinderen met NS in kaart te laten brengen, keuzes af te stemmen op het actuele ontwikkelingsniveau en waar nodig extra

ondersteuning van patiënt en zijn systeem in te zetten. In de volwassenheid is bovendien alertheid geboden ten aanzien van eventuele sociaal-emotionele problematiek, die vanwege alexithyme kenmerken onopgemerkt kan blijven. Om deze reden is ook het risico op angst- en stemmingsklachten bij NS mogelijk enigszins verhoogd (Noonan, 2005; Verhoeven et al., 2004; 2008). Wanneer deze het niveau van een stoornis bereiken, kan die vaak goed behandeld worden met een (neuro)psychologische behandeling, eventueel ondersteund door farmacotherapie. In het bijzonder zou kunnen worden gedacht aan moderne cognitieve benaderingen als de *Acceptance and Commitment Therapy* (ACT, Hayes et al., 2006), alsmede modules ter bevordering van sociaal cognitieve vaardigheden.

In 2010 werd door DYSCERNE, een Europees netwerk van expertisecentra in dismorfologische aandoeningen, een richtlijn uitgegeven met klinische aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling van NS-gerelateerde multisysteemproblemen. De richtlijn is bedoeld voor patiënten en zorgverleners die geen ervaring hebben met NS. Waar mogelijk zijn adviezen *evidence-based*, maar vaker zijn ze, vanwege de bij zeldzame aandoeningen als NS nog vaak ontbrekende bewijsvoering, gebaseerd op consensus tussen experts. De richtlijn is ingedeeld in vier leeftijdscategorieën en aanbevelingen worden besproken per orgaansysteem of functiedomein. Ook aandachtspunten voor neuropsychologische diagnostiek en begeleiding zijn hierin opgenomen. De richtlijn voorziet tevens in informatiebronnen voor patiënten en hun naasten, waaronder – in de Nederlandse versie – gegevens van de Nederlandse belangenorganisatie voor patiënten, de Stichting Noonan syndroom. De

richtlijn is vrij beschikbaar via internet (www.dyscerne.org, oorspronkelijke versie, Dyscerne, *University of Manchester* 2010; www.noonansyndroom.org, Nederlandse vertaling).

Hoewel het verrichten van goed gecontroleerd, toegepast wetenschappelijk onderzoek bij genetische aandoeningen niet eenvoudig is, zou dit type onderzoek bij voorkeur gebaseerd moeten zijn op een ontwikkelingsmodel waarin genetische, somatische, en situatie gebonden factoren worden opgenomen, met als doel inzicht te krijgen op hun bijdrage in de ontwikkeling van cognitie en gedrag.

Tot besluit zij opgemerkt dat neuropsychologisch onderzoek, met inbegrip van onderzoek van de affectieve informatieverwerking en sociale cog-

nitie, van belang is voor de klinische diagnostiek en behandeling van mensen met het noonansyndroom, maar ook voor verder wetenschappelijk onderzoek naar de rol van informatieverwerkingsprocessen en gedragsaspecten in de expressie van genetische aandoeningen in het algemeen.

Noot

¹ Dit artikel is een geactualiseerde bewerking van een eerder verschenen publicatie van deze auteurs in *Hormone Research* 2009, 72 (suppl 2), 15-23.

Abstract

Noonan syndrome is a genetic disorder, mainly characterized by short stature, facial dysmorphism en congenital heart disease. Intelligence scores are in a wide range, with a mildly lowered average.

Development of motor and language functions is often delayed, but no longer dysfunctional in adulthood. There are indications for slight problems in speed of information processing and in attention, as well as in executive functioning, at least during youth. Limitations in executive functioning in particular may cause learning difficulties and result in special educational needs. Furthermore, there are indications for a delay in psychosocial development and for an increased risk of problems in emotional expression in adults. Assessment of cognition and behaviour in Noonan syndrome may improve patient management and contribute to our insights in this genetic disorder and its phenotypes.

Literatuur

- Adolphs, R. (2006). What is special about social cognition? In J.T. Cacioppo, P.S. Visser & C.L. Pickett (Eds.), *Social neuroscience. People thinking about thinking people* (pp. 269–285). Cambridge: MIT Press.
- Alfieri, P., Casarini, L., De Rose, P., Ricci, D., Selicorni, A., Menghini, D., et al. (2011). Visual processing in Noonan syndrome: Dorsal and Ventral Stream Sensitivity. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155, 2459-2464.
- Allanson, J.E. (2010). Noonan syndrome. In S.B. Cassidy & J.E. Allanson (Eds.), *Management of genetic syndromes* (3 ed., pp. 569-586). New York: Wiley-Blackwell.
- Baddeley, A.D. (2002). The psychology of memory. In A.D. Baddeley, B.A. Wilson & M. Kopelman (Eds.), *Handbook of memory disorders* (pp. 3-15). Hove: Psychology Press.
- Bashir, A.S. & Scavuzzo, A. (1992). Children with language disorders: Natural history and academic success. *Journal of Learning Disabilities*, 25, 53-65.
- Burgt, I van der. (2007). Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 4.
- Burgt, I. van der, Berends, E., Lommen, E., Beersum, S. van, Hamel, B. & Mariman, E. (1994). Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 53, 187-191.
- Burgt, I. van der, Thoonen, G., Roosenboom, N., Assman-Hulsmans, C., Gabreels, F., Otten, B., et al. (1999). Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *The Journal of Pediatrics*, 135, 707-713.
- Cesarini, L., Alfieri, P., Pantaleoni, F., Vasta, I., Cerutti, M., Petrangeli, V., et al. (2009). Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signalling cascade. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A, 140-146.
- Chery, M., Philippe, C., Worm, A. & Gilgenkrantz, S. (1993). The Noonan syndrome. The Nancy experience revisited. *Genetic Counseling*, 4, 113-118.
- Collins, E. & Turner, G. (1973). The Noonan syndrome. A review of the clinical and genetic features of 27 cases. *The Journal of Pediatrics*, 83, 941-950.
- Dyscerne, Noonan Syndrome Guideline Development Group (2010). *Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline*. University of Manchester (Nederlandse vertaling: Martens & Croonen, Radboud UMC Nijmegen).
- Finegan, J.A. & Hughes, H.E. (1988). Very superior intelligence in a child with Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 31, 385-389.
- Hayes, S.C., Luoma, J., Bond, F.W., Masuda, A. & Lillis, J. (2006). Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1-25.
- Hopkins-Acos, P. & Bunker, K. (1979). A child with Noonans syndrome. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, 44, 494-503.
- Horiguchi, T. & Takeshita, K. (2003). Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: Longitudinal assessment. *Brain & Development*, 25, 291-293.
- Lee, D.A., Portnoy, S., Hill, P., Gillberg, C. & Patton, M.A. (2005). Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 35-38.
- Maassen, B. & Bol. G. (2011). Taal en spraak. In H. Swaab, A. Bouma, J. Hendriksen & C. König (Eds.), *Klinische Kinderneuropsychologie* (pp. 123-146). Amsterdam: Boom.
- Mahle, W. (2001). Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease. *Current opinion in Paediatrics*, 13, 482-486.
- Mendez, H.M. & Opitz, J.M. (1985). Noonan syndrome: A review. *American Journal of Medical Genetics*, 21, 493-506.
- Money, J. & Kalus, M.E., Jr. (1979). Noonan's syndrome. IQ and specific disabilities. *American Journal of Diseases of Children*, 133, 846-850.
- Noonan, J.A. (1968). Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *American Journal of Diseases of Children*, 116, 373-380.
- Noonan, J.A. (2005). Noonan syndrome. In: S. Goldstein & C.R. Reynolds (Eds.), *Handbook of neurodevelopmental and genetic*

- disorders in adults* (pp. 308-315). New York: Guilford Press.
- Pierpont, E.I., Pierpont M.E., Mendelsohn, N.J., Roberts, A.E., Tworog-Dube, E., Rauen, K.A., et al. (2010a). Effects of germline mutations in the Ras/MAPK signalling pathway on adaptive behavior: cardiofaciocutaneous syndrome and Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A, 591-600.
- Pierpont, E.I., Pierpont, M.E., Mendelsohn, N.J., Roberts, A.E., Tworog-Dube, E., et al. (2009). Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes, Brain, and Behavior*, 8, 275-282.
- Pierpont, E.I., Weismer, E., Roberts, A.E., Tworog-Dube, E., Pierpont M.E., Mendelsohn, N.J., et al. (2010b). The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 53, 917-932.
- Sarimski, K. (2000). Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome. *Genetic Counseling*, 11, 383-390.
- Sharland, M., Burch, M., McKenna, W.M. & Patton, M.A. (1992). A clinical study of Noonan syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 67, 178-183.
- Shaw, A.C., Kalidas, K., Crosby, A.H., Jeffery, S. & Patton, M.A. (2007). The natural history of Noonan syndrome: A long-term follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*, 92, 128-132.
- Sifneos, P.E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 22, 255-262.
- Sorter, J.M. & Kulp, M.T. (2003). Are the results of the Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration and its subtests related to achievement test scores? *Optometry and Vision Science*, 80, 758-763.
- Tartaglia, M., Gelb, B.D. & Zenker, M. (2011). Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25, 161-179.
- Troyer, A.K. & Joschko, M. (1997). Cognitive characteristics associated with Noonan syndrome: Two case reports. *Child Neuropsychology*, 3, 199-205.
- Verhoeven, W.M.A., Hendriks, J.L.M., Doorakkers, M.C., Egger, J.I.M., Burgt, I. van der & Tuinier, S. (2004). Alexithymia in Noonan syndrome. *Genetic Counseling*, 15, 47-52.
- Verhoeven, W.M.A., Wingbermühle, E., Egger, J.I.M., Burgt, I. van der & Tuinier, S. (2008). Noonan syndrome: Psychological and psychiatric aspects. *American Journal of Medical Genetics*, 146A, 191-196.
- Wilson, M. & Dyson, A. (1982). Noonan syndrome: Speech and language characteristics. *Journal of Communication Disorders*, 15, 347-352.
- Wingbermühle, E., Egger, J.I.M., Burgt, I. van der & Verhoeven, W.M.A. (2009). Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Hormone Research*, 72 (Suppl. 2), 15-23.
- Wingbermühle, E., Egger, J.I.M., Verhoeven, W.M.A., Burgt, I. van der & Kessels, R.P.C. (2011). Affective functioning and social cognition in Noonan syndrome. *Psychological Medicine*, 11, 1-8.
- Wood, A., Massarano, A., Super, M. & Harrington, R. (1995). Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 72, 153-155.