

Voedingsproblemen in patiënten met een Noonan Syndroom Spectrum Disorder

Tiemens, D.K.; van Haaften, L.; Leenders, E.; van Wegberg, A.M.J.; Gunther Moor, B.; Geelen, J.; Draaisma, J.M.T. Feeding Problems in Patients with Noonan Syndrome: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 754. <https://doi.org/10.3390/jcm11030754>.

Artikel bewerkt en vertaald door Dagmar Tiemens en Jos Draaisma

Samenvatting: Voedingsproblemen bij mensen met een Noonan Syndroom Spectrum Disorder (NSSD) komen niet alleen voor in meer dan 50% van de baby's en kinderen, maar kunnen ook op volwassen leeftijd een probleem vormen. Hoewel voedingsproblemen in de loop van het tweede jaar over het algemeen verbeteren, kunnen ze, zo lang de problemen er zijn, een grote impact hebben op de kwaliteit van leven van zowel de patiënt als van het hele gezin. In plaats van de gangbare definitie van voedingsproblemen te gebruiken, (niet kunnen, niet willen, niet hoeven, niet durven), stellen wij voor om een nieuw opgestelde definitie uit 2019 bij de behandeling van voedingsproblemen bij patiënten met een NSSD toe te passen. De nieuwe definitie richt zich op vier deelgebieden van voedingsproblemen namelijk: (1) medische oorzaken, (2) problemen met eetvaardigheden, (3) problemen op het gebied van voeding en voedingsbehoefte en (4) psychosociale problemen. Doordat op ieder van dit deelgebied medisch specialistische hulp ingezet kan worden, biedt deze indeling concrete handvatten om dit complexe probleem te behandelen. Soms zijn de problemen zo groot en complex, dat een multidisciplinaire aanpak nodig is.

Inleiding: De Noonan Syndroom Spectrum Disorders (NSSD's) zijn een groep verwante syndromen, die samen met Neurofibromatose en nog enkele andere syndromen, tezamen tot de Rasopathien behoren. Deze syndromen worden veroorzaakt door een ziekteverwekkende mutatie van een van de genen verantwoordelijk voor de samenwerkende eiwitten binnen de Ras/MAPK informatie keten. Deze mutatie komt in iedere cel van het lichaam voor en kan daardoor in ieder deel van het lichaam voor problemen en klachten zorgen. Zo ook voedingsproblemen. Bij voedingsproblemen zijn veel verschillende onderdelen van het lichaam betrokken. Dat maakt dat voedingsproblemen door verschillende oorzaken kunnen ontstaan en de oplossing ook op verschillende gebieden gezocht dient te worden.

Voedingsproblemen bij NSSD's: Al in 1992 is een onderzoek gepubliceerd waarin beschreven is dat bij meer dan 75% van 151 patiënten klinisch gediagnosticeerd met Noonan Syndroom (NS) van een week tot 60 jaar oud (gemiddelde leeftijd 12.6 jaar) last had van voedingsproblemen. Bijna een derde van de kinderen had sondevoeding nodig. Een onderzoek uit 1999 rapporteerde dat 64% van 25 kinderen met een klinische diagnose NS voedingsproblemen ervoeren. Shaws onderzoeksgroep beschreef (in 1999) 91 kinderen met NS (klinisch), waarvan 65% voedingsproblemen had in de eerste maanden van hun leven, waarvan 36% sondevoeding afhankelijk was. Ellen Croonen en Jos Draaisma hebben in Nederland in een onderzoek 134 kinderen beschreven, waarvan er 55 – 100% voedingsproblemen ervoer, afhankelijk van het type NSSD. Onder kinderen met CFC werd een hoge mate van voedingsproblemen gevonden, met een 'failure to thrive' van 82%. 51% van deze kinderen was sondevoedingsafhankelijk. Een recent onderzoek, dat zich richtte op genetisch gediagnosticeerde kinderen met NS, werd in 56% van 52 kinderen voedingsproblemen gevonden. Meer dan de helft van deze kinderen was sondevoedingsafhankelijk. In een ander recent onderzoek van 108 kinderen met genetisch vastgestelde NS was ook meer dan de helft van de 52% kinderen met voeding problemen was sondevoeding afhankelijk. Dit in tegenstelling tot de gemiddelde

populatie van kinderen. Hoewel 25 tot 50% van de gemiddelde populatie van kinderen eetproblemen kan hebben is van dit deel maar 10% dusdanig ernstig, dat medische interventie nodig is.

Hoe vertaalt de genmutatie zich naar de ernst van de voedingsproblemen (Genotype – fenotype relatie in NSSD's): In een recent onderzoek van Jos Draaisma hadden 20 kinderen van de 63 onderzochte kinderen met een *PTPN11* mutatie (32%) sondevoeding nodig, en 2 van de 16 (12,5%) kinderen met een *SOS1* mutatie. In kinderen met NS met een andere mutatie, bijvoorbeeld *KRAS*, *RAF1*, *RIT1* en *SOS2*, of een andere NSSD (NS-LAH, NS-ML, CFCS, CBL of CS) duurden de voedingsproblemen significant langer dan bij kinderen met een *PTPN11* of *SOS1* mutatie. Dit laat zien dat de mate van de voedingsproblemen kan variëren en afhankelijk kan zijn van het gen dat de NSSD veroorzaakt.

Voedingsproblemen opgesplitst naar behandelbare deelgebieden bij NSSD's

(1) Medische oorzaken van voedingsproblemen

Cellen, weefsels en organen die betrokken zijn bij eten zijn bijvoorbeeld, spieren en zenuwcellen in het mondgebied, de slokdarm, de maag en de dunne (en dikke) darm. Spiercellen in het maag-darmstelsel zijn gladde spiercellen, die samen ritmisch kunnen bewegen en zo peristaltische bewegingen veroorzaken. Belangrijke zenuwbanen betrokken bij het voelen van eten en hongergevoel en daarnaast het aansturen van spiercellen in het maag-darmstelsel zijn de zonnevlecht of zwerverszenuw (nervus phagus) en de milt zenuw (nervus splanchnicus). Deze zenuwen geven signalen door aan de hersenstam, die in contact staat met emotieregulatie gebieden en denkvermogen in de hersenen. Ook het gehoor en evenwichtsorgaan zijn betrokken bij eten en spuugproblemen. Daarnaast spelen verschillende hormonen via de bloedbaan en in de hersenen een regulerende werking bij het eten (zoals insuline en leptine). Hoe een genmutatie in de Ras/MAPK informatie keten in cellen van weefsels die betrokken zijn bij eten precies de voedingsproblemen veroorzaakt is nog onduidelijk. Gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ, reflux of braken) en vertraagde maaglediging zijn in 44% van de patiënten uit het onderzoek van Shah gevonden. In het onderzoek van Jos Draaisma was dit bij meer dan tweederde van de NSSD kinderen met eetproblemen. Als de peristaltische bewegingen in de maag vertraagd zijn (bijvoorbeeld door een vertraagde zenuw-spier ontwikkeling) en de maag daardoor niet goed kan ledigen, kan dit terugloop van de voeding in de slokdarm (GORZ, reflux, braken) veroorzaken. Hoewel de eetproblemen in de loop van de tijd vaak over kunnen gaan, is het belangrijk om zo snel mogelijk de zure gastro-oesofageale reflux problemen te behandelen. Dit om beschadigingen aan de slokdarm door maagzuur te voorkomen, maar ook omdat negatieve ervaringen (pijn, misselijkheid en braken) al snel door het kind geassocieerd worden met eten en dit het leren eten in de weg kan gaan staan. Dit kan nog verergerd worden door infecties in het KNO gebied, zoals oor- en/of keelontstekingen. Elk van deze problemen, of een combinatie ervan kan bijdragen aan eetproblemen en/of het gaan weigeren van voedsel als gevolg van angst voor negatieve ervaringen, geassocieerd met eten. Soms kan dit leiden tot ARFID (Avoidance Restrictive Food Intake Disorder, ofwel verminderde voedsel intake problemen door weigeren van voeding) een DSM-V erkend psychisch angstprobleem; weigeren van eten vanwege angst voor negatieve gevolgen van voedsel eten (en/of drinken). Als voedingsproblemen bij iemand met een NSSD op latere leeftijd (later dan 1 jaar) ontstaan, ontstaat dit vaak nadat er een operatie heeft plaatsgevonden, of als er specifieke infecties zijn (bijvoorbeeld aan het hart, of het KNO gebied). Dit kan zelfs gebeuren op volwassen leeftijd, zoals beschreven in

een patiënt beschrijving. Ten slotte, hoewel zeldzaam, ook een auto-immuunziekte zoals coeliakie kan eetproblemen veroorzaken bij NSSD patiënten.

De huidige zorgstandaard voor NSSD's in Nederland uit 2014 (gebaseerd op de Engelstalige internationale zorgstandaard voor NSSD patiënten uit 2011) geeft aan de oorzaken van GORZ of vertraagde maaglediging bij NSSD te behandelen volgens de huidige richtlijnen van de European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Een actueler algemeen internationaal advies over het behandelen van (algemene) voedingsproblemen staat beschreven in een Engelstalig artikel van Rosen et al (2018). Doordat oorzaken van voedingsproblemen bij NSSD patiënten mede veroorzaakt lijken te worden door een afwijking in de Ras/MAPK informatie keten in cellen, weefsels en organen betrokken bij het eetproces, kan het geïndiceerd zijn om ook voor voedingsproblemen specifieke adviezen in de zorgstandaard voor kinderen met een NSSD op te stellen. In de algemene richtlijnen wordt bijvoorbeeld het gebruik van ondansetron niet genoemd. Het Expertise Centrum NS van het Radboudumc heeft daarentegen goede ervaringen met het gebruik van ondansetron bij voedingsproblemen bij een gedeelte van de NSSD patiënten die gepaard gaan met spuugproblemen.

(2) Problemen met eetvaardigheden

Problemen met vaardigheden om te eten kunnen zijn: zuigproblemen bij het drinken van melk (jonge baby's) bij zowel borst- als flesvoeding, eten met een lepel, drinken uit een beker, bijten en kauwen. In NSSD's, kan een combinatie van factoren de ontwikkeling van goede eetvaardigheden verstoren. Er zijn twee groepen te onderscheiden. De eerste groep doet te weinig ervaring op met eten door ziekte of operaties. Hierdoor eten deze kinderen bijvoorbeeld slordig, eten te weinig, hebben te weinig controle over effectief eet- en drinkgedrag of een verminderd tastvermogen in het mondgebied. Ook verminderde spiercontrole kan hierbij een rol spelen. De tweede groep doet te weinig ervaring op door voortdurende kokhalsreflexen door vertraagde ontwikkeling van betrokken zenuwbanen. Deze voortdurende negatieve ervaring kan voedsel vermijdingsgedrag in de hand werken.

Beide groepen kunnen baat hebben door glad voedsel te eten (vast voedsel pureren), speciaal bestek of aangepaste spenen te gebruiken. Behandelingen om effectiever eetgedrag te ontwikkelen zijn bijvoorbeeld motor learning play interventies (spelenderwijs leren eten) door een logopedist of een ergotherapeut. Maar ook gedrags- of psychotherapie gebaseerd op CET ('Cue Exposure Therapy'), bedoeld om vermijdingsgedrag uit te laten doven, door langzaam positieve eetervaringen op te doen en de angst voor het eten te doen verminderen. Eettherapie moet haalbaar en veilig zijn met voldoende intake voor een gezond BMI en mogelijkheid tot groei. Daarnaast moet de behandeling gericht zijn op eetgedrag dat past bij de leeftijd en het ontwikkelingsniveau. Bij complexe langdurige problemen is soms intensieve multidisciplinaire behandeling nodig.

(3) Problemen met voeding en voedingsbehoefte

Zowel energie aanvoer als het energie verbruik beïnvloeden een gezonde energie balans in een lichaam. Energie aanvoer wordt bepaald door het soort en de hoeveelheid voeding die wordt binnengekregen. Het energie verbruik wordt bepaald door de stofwisselings- of verbrandingssnelheid, het verbruik van energie in rust (basaal metabolisme), de hoeveelheid beweging en het vermogen om energie op te slaan in spieren, vet en botten. Voedingsproblemen,

waardoor er een verminderde intake van voedsel is, kunnen een verhoogde behoefte aan voedsel (bijvoorbeeld een versnelde stofwisseling of verhoogde verbranding) maskeren. Verschillende onderzoeken hebben een lage BMI aangetoond bij NSSD's. Een onderzoek aan acht NS-LAH (SHOC2) patiënten lieten allemaal een 'failure to thrive' zien. Evenals een recent gepubliceerde patiënt beschrijving over een NS-LAH patiënt met een significant verhoogde energiebehoefte, voedingsproblemen en een vastgestelde ARFID. Een onderzoek van Da Silva (2016) toonde een algemene verlaging van het BMI aan bij andere NSSD's met een grootste vermindering in *SHOC2* en *KRAS* varianten. Een ander onderzoek aan NS-ML patiënten liet een verminderd BMI zien, door verminderd vetweefsel ten opzichte van een gemiddelde populatie. Ook onderzoek van Malaquias et al (2012) liet een lager BMI zien in NSSD patiënten met een leeftijd van 7 tot 17 jaar, terwijl hun dieet niet afweek van dat van een gemiddelde populatie. Hieruit concludeerden zij dat NSSD patiënten vermoedelijk een hogere verbrandingssnelheid in rust (REE / 'resting energy expenditure') hebben dan andere mensen. Zij vroegen zich af of een NSSD de stofwisselingsnelheid en energieopslag zou kunnen beïnvloeden. Dit omdat de Ras/MAPK informatie keten betrokken is bij de productie van zowel insuline als leptine (twee stofwisselingshormonen) en verstoringen in deze productie (door een verstoorde Ras/MAPK informatie keten) de stofwisseling kan beïnvloeden.

Ander onderzoek bij patiënten met CS toonde aan dat er sprake was van verhoogde rustmetabolisme en verhoogde calorie-intake vergeleken met een gemiddelde populatie. Dit groeiende bewijs voor het vermoeden dat een pathogeen onderdeel van de Ras/MAPK informatie keten kan zorgen voor een verhoogde stofwisselingsnelheid en dus een verhoogde intakebehoefte en een veranderde spier/vet verhouding, maakt voedingsproblemen bij NSSD patiënten extra belangrijk. Dit omdat zij niet alleen te maken kunnen hebben met een verminderde intake van voeding door eetproblemen, maar daarnaast ook met een verhoogde behoefte aan voeding door een verhoogde stofwisselingsnelheid.

Soms wordt ouders (medisch of anderszins) geadviseerd de eetproblemen op te lossen door hongerprovocatie door middel van het natuurlijk laten ontstaan van hongergevoelens bij het kind. Omdat kinderen met een NSSD een hogere stofwisselingsnelheid kunnen hebben, de productie van stofwisselingshormonen anders kunnen zijn en ook hongergevoelens zouden kunnen afwijken van gezonde kinderen, kan deze aanpak anders uitpakken dan bij kinderen zonder NSSD en tot een verminderd BMI leiden. Om deze reden dient extra goed nagedacht worden over honger-provocatie bij kinderen met NSSD.

(4) Psychosociale processen die bijdragen tot voedingsproblemen

Er zijn twee psychosociale processen die bij kunnen dragen aan voedingsproblemen. Vanuit het kind bezien kunnen negatieve ervaringen rondom eten (zoals kokhalzen, overgeven, pijn of het gevoel krijgen onder druk te worden gezet) bijdragen aan negatieve associaties (herinneringen en/of gevoelens) bij het eten. Een kind kan hierdoor gedrag ontwikkelen om te voorkomen dat het eten binnenkrijgt. Als dit steeds opnieuw lukt, kan dit gedrag versterkt worden en leiden tot voedselweigeringsgedrag. Vanuit ouders of verzorgers bezien, kan het ontstaan van voedselweigeringsgedrag bij het kind, tot onzekerheid en bezorgdheid bij ouders leiden. Dit kan zorgen voor gestreste of dysfunctionele situaties tijdens het eten. Daarnaast kunnen ouders / verzorgers ook de indruk hebben dat de eetproblemen te complex zijn (en de angst om te eten bij het kind te groot is) om binnen het gezin te kunnen oplossen. Als het kind bijvoorbeeld met sondevoeding kan worden gevoed, kunnen zij ervoor kiezen de eetproblemen niet te verergeren en te wachten totdat gespecialiseerde multidisciplinaire behandeling beschikbaar en haalbaar is. Deze

voorbeelden geven aan dat het belangrijk is om voldoende aandacht te geven aan de gevoelens en overtuigingen van ouders/verzorgers en van het kind. Als de oorzaak voor de eetproblemen te complex blijkt voor de ouders/verzorgers om zelf op te lossen, dan moet dit serieus genomen worden. (Intensieve) cognitieve gedragstherapie kan nodig zijn om intake volume en variëteit te verbeteren. Dat een dergelijke aanpak succesvol kan zijn, wordt onderbouwd door een meta-analyse van 11 onderzoeken die behandelingsprogramma's voor kinderen met voedingsproblemen, veroorzaakt door angst om te eten, zoals bij ARFID, uit 2017 (Sharp et al). De meeste van deze kinderen ervoeren naast de voedingsproblemen ook andere medische problemen. De effectiviteit van een dergelijke aanpak, waarin vaak elementen van cognitieve gedragstherapie waren opgenomen, lag op 71% succes. Ook een analyse van ouder/verzorger-kind interactie maakte vaak deel uit van de behandeling. Vaak ook werd een multidisciplinair team ingezet voor poliklinische behandeling, in plaats van enkele keren of 1x per week. Kerndisciplines binnen dit soort teams zijn vaak psychologen, diëtisten, artsen, logopedisten en ergotherapeuten. Het succes van de behandeling werd gemeten aan de hand van het kunnen verwijderen van sondevoeding.

Conclusie: Voedingsproblemen komen voor in meer dan 50% van de kinderen met een NSSD. Ongeveer de helft hiervan wordt sondevoedingsafhankelijk. Zo lang de voedingsproblemen bestaan, kan dit een forse impact hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt, maar ook op de rest van het gezin. Door de problemen op te splitsen in 4 deelgebieden, kunnen deze gerichter behandeld worden. Voedingsproblemen lijken medisch veroorzaakt te worden door voortbewegingsproblemen in het maag-darmstelsel en kunnen tot in volwassenheid voorkomen. Ook kunnen ze gepaard gaan met hartproblemen, veel ontstekingen en voeding gerelateerde problemen zoals een verhoogde stofwisselingsnelheid met bijbehorend verhoogde intakebehoefte. Voedingsproblemen kunnen daarnaast veroorzaakt worden door problemen met (het aanleren) van effectieve vaardigheden om te eten en te drinken en door psychosociale problemen, zoals angst om te eten door negatieve ervaringen zoals reflux, kokhalzen en pijn. Al deze aspecten maken voedingsproblemen complex en vragen soms om een multidisciplinaire behandeling, waarbij expertise nodig kan zijn van gedragspsychologen, logopedisten, diëtisten, artsen en ergotherapeuten. Om de precieze relatie tussen een NSSD en het ontwikkelen van voedingsproblemen te kunnen achterhalen en daarmee effectievere behandelingen te kunnen inzetten is nog veel onderzoek nodig.

Nadere specificaties: bijdragen van de auteurs, beschikbaarheid van data en overige verklaringen zie originele artikel.

Referenties van het originele artikel

1. Grant, A.R.; Cushman, B.J.; Cave, H.; Dillon, M.W.; Gelb, B.D.; Gripp, K.W.; Lee, J.A.; Mason-Suares, H.; Rauen, K.A.; Tartaglia, M.; et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum. Mutat.* 2018, 39, 1485–1493.
2. van der Burgt, I. Noonan syndome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007, 14, 2–4.
3. Tartaglia, M.; Mehler, E.L.; Goldberg, R.; Zampino, G.; Brunner, H.G.; Kremer, J.; van der Burgt, I.; Crosby, A.H.; Ion, A.; Jeffery, S.; et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, causing Noonan syndrome. *Nat. Genet.* 2001, 29, 465–468.

4. Goday, P.S.; Huh, S.Y.; Silverman, A.; Lukens, C.T.; Dodrill, P.; Cohen, S.S.; Delaney, A.L.; Feuling, M.B.; Noel, R.J.; Gisel, E.; et al. Pediatric feeding disorder: Consensus definition and conceptual framework. *J. Pediatr. Gast. Nutr.* 2019, 68, 124–129.
5. Coppens, C.H.; van den Engel-Hoek, L.; Scharbatke, H.; de Groot, S.A.F.; Draaisma, J.M.T. Dysphagia in children with repaired oesophageal atresia. *Eur. J. Pediatr.* 2016, 175, 1209–1217.
6. American Psychiatric Association. Feeding and eating disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2013.
7. Milano, K.; Chatoor, I.; Kerzner, B. A functional approach to feeding difficulties in children. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019, 21, 51.
8. Kerzner, B.; Milano, K.; MacLean, W.C.; Berall, G.; Stuart, S.; Chatoor, I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics* 2015, 135, 344–345.
9. Digilio, M.C.; Lepri, F.; Baban, A.; Dentici, M.L.; Versacci, P.; Capolino, E.; Ferese, R.; de Luca, A.; Tartaglia, M.; Marino, B.; et al. RASopathies: Clinical diagnosis in the first year of life. *Mol. Syndromol.* 2011, 1, 282–289.
10. Sharland, M.; Burch, M.; McKenna, W.M.; Patton, M.A. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch. Dis. Child* 1992, 67, 178–183.
11. Shah, N.; Rodriguez, D.; St Louis, D.; Lindley, K.; Milla, P.J. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch. Dis. Child* 1999, 81, 28–31.
12. Shaw, A.C.; Kalidas, K.; Crosby, A.H.; Jeffery, S.; Patton, M.A. The natural history of Noonan syndrome: A long term study. *Arch. Dis. Child* 2007, 92, 128–132.
13. Allanson, J.E.; Anneren, G.; Aoki, Y.; Armour, C.M.; Bondeson, M.-L.; Cave, H.; Gripp, K.W.; Kerr, B.; Nystrom, A.-M.; Sol-Church, K.; et al. cardio-facio-cutaneous syndrome: Does genotype predict phenotype? *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2011, 157, 129–135.
14. Croonen, E.A.; Draaisma, J.M.T.; van der Burgt, I.; Roeleveld, N.; Noordam, C. First-year growth in children with Noonan syndrome: Associated with feeding problems? *Am. J. Med. Genet. A* 2018, 176, 951–958.
15. Draaisma, J.M.T.; Drossaers, J.; van den Engel-Hoek, L.; Leenders, E.; Geelen, J. Young children with Noonan syndrome: Evaluation of feeding problems. *Eur. J. Pediatr.* 2020, 179, 1683–1688.
16. Yart, A.; Edouard, T. Noonan syndrome: An update on growth and development. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018, 25, 67–73.
17. da Silva, F.M.; Jorge, A.A.; Malaquias, A.; da Costa Pereira, A.; Yamamoto, G.L.; Kim, C.A.; Bertola, D. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am. J. Med. Genet. A* 2016, 170A, 1525–1531.
18. Smpokou, P.; Tworog-Dube, E.; Kucherlapati, R.S.; Roberts, A.E. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2012, 158A, 3106–3111.
19. Edwards, S.T.; Cocjin, J.; Theut, S.B.; Rivard, D.; Sherman, A.K.; Friesen, C.A. A comparison of the diagnosis of gastroparesis in 4h pediatric gastric emptying studies vs 2 h studies. *MC Gastroenterol.* 2019, 19, 26.

20. Gupta, R.; Chogle, A. Gastrointestinal manifestations of Noonan syndrome. In *Noonan Syndrome: Characteristics and Interventions*; Bhangoo, A., Ed.; Academic Press: London, UK, 2019; pp. 85–92.
21. Rosen, R.; Vandenplas, Y.; Singendonk, M.; Cabana, M.; di Lorenzo, C.; Gottrand, F.; Gupta, S.; Langendam, M.; Staiano, A.; Thapar, N.; et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018, 66, 516–554.
22. van Trier, D.C.; van Nierop, J.; Draaisma, J.M.T.; van der Burgt, I.; Kunst, H.; Croonen, E.A.; Admiraal, R.J.C. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015, 79, 874–878.
23. Heimrich, K.G.; Guehne, F.; Schulz, S.; Mutschke, S.; Stallmach, A.; Rueddel, J. Gastroparesis in Noonan syndrome. *Z. Gastroenterol.* 2017, 55, 145–148.
24. Quaid, C.R.; Carvalho, J.F.; da Silva, C.A.; Bueno, C.; Brasil, A.S. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am. J. Med. Genet. A* 2012, 158A, 1077–1082.
25. van den Engel-Hoek, L.; Harding, C.; van Gerven, M.; Cockerill, H. Pediatric feeding and swallowing rehabilitation: An overview. *J. Pediatric Rehabil. Med.* 2017, 10, 95–105. [CrossRef] [PubMed] *J. Clin. Med.* 2022, 11, 7549 of 9
26. Cooper-Brown, L.; Copeland, S.; Dailey, S.; Downey, D.; Petersen, M.C.; Stimson, C.; Van Dyke, D.C. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2008, 14, 147–157.
27. Jadcherla, S.R.; Peng, J.; Moore, R.; Saavedra, J.; Shepherd, E.; Fernandez, S.; Erdman, S.H.; DiLorenzo, C. Impact of Personalized Feeding Program in 100 NICU Infants: Pathophysiology-based Approach for better outcomes. *Hepatol. Nutr.* 2012, 54, 62–71.
28. Dard, L.; Bellance, N.; Lacombe, D.; Rossignol, R. RAS signalling in energy metabolism and rare human diseases. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2018, 1859, 845–867.
29. Tajan, M.; Paccoud, R.; Branka, S.; Edouard, T.; Yart, A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr. Rev.* 2018, 39, 676–700.
30. Noronha, R.M.; Villares, S.M.F.; Torres, N.; Quedas, E.P.S.; Homma, T.K.; Albuquerque, E.V.A.; Moraes, M.B.; Funari, M.F.A.; Bertola, D.R.; Jorge, A.A.L.; et al. Noonan syndrome patients beyond the obvious phenotype: A potential unfavorable metabolic profile. *Am. J. Med. Genet. A* 2021, 185, 774–780.
31. Komatsuzaki, S.; Aoki, Y.; Niihori, T.; Okamoto, N.; Hennekam, R.C.; Hopman, S.; Ohashi, H.; Mizuno, S.; Watanabe, Y.; Kamasaki, H.; et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *Hum. Genet.* 2010, 55, 801–809.
32. Tiemens, D.K.; vanWegberg, A.M.J.; van Druten, D.A.H.; Draaisma, J.M.T. High energy expenditure in a patient with feeding problems and Noonan syndrome spectrum disorder. *BMJ Case Rep.* 2022;15:e247513. doi:10.1136/bcr-2021-247513
33. Tajan, M.; Batut, A.; Cadoudal, T.; Deleruyelle, S.; Le Gonidec, S.; Saint Laurent, C.; Vomscheid, M.; Wanecq, E.; Tréguer, K.; De Rocca Serra-Nédélec, A.; et al. LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, E4494–E4503.

34. Malaquias, A.C.; Brasil, A.S.; Pereira, A.C.; Arnhold, I.J.; Mendonca, B.B.; Bertola, D.R.; Jorge, A.A. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am. J. Med. Genet. A* 2012, 158A, 2700–2706.
35. Leoni, C.; Onesimo, R.; Giorgio, V.; Diamanti, A.; Giorgio, D.; Martini, L.; Rossodivita, A.; Tartaglia, M.; Zampino, G. Understanding growth failure in Costello syndrome: Increased resting energy expenditure. *J. Pediatr.* 2016, 170, 322–324.
36. Borowitz, K.C.; Borowitz, S. Feeding problems in infants and children: Assessment and etiology. *Pediatr. Clin. N Am.* 2018, 65, 59–72.
37. Kerwin, M.E. Pediatric feeding problems: A behavior analytic approach to assessment and treatment. *Behav. Anal. Today* 2003, 4, 162–176.
38. Silverman, A.H. Behavioral Management of Feedings Disorders of Childhood. *Ann. Nutr. Metab.* 2015, 66 (Suppl. 5), 33–42.
39. Daniels, L.A. Feeding Practices and Parenting: A Pathway to Child Health and Family Happiness. *Ann. Nutr. Metab.* 2019, 74 (Suppl. 2), 29–42.
40. Krom, H.; De Meij, T.G.J.; Benninga, M.A.; van Dijk-Lokkart, E.M.; Engels, M.; Kneepkens, C.M.F.; Kuiper-Cramer, L.; Otten, M.-A.G.M.; van der Sluijs Veer, L.; Stok-Akerboom, A.M.; et al. Long term efficacy of clinical hunger provocation to wean feeding tube dependent children. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 2863–2871.
41. Thomas, J.J.; Lawson, E.A.; Micali, N.; Misra, M.; Deckersbach, T.; Eddy, K.T. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Three-Dimensional Model of Neurobiology with Implications for Etiology and Treatment. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017, 19, 54
42. Sharp, W.G.; Volkert, V.M.; Scahill, L.; McCracken, C.E.; McElhanon, B. A systematic review and meta-analysis of intensive multidisciplinary intervention for pediatric feeding disorders: How standard is the standard of care? *J. Pediatr.* 2017, 181, 116–124.