

Review

Transient Myeloproliferative Disorder (TMD), Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) in a Child with Noonan Syndrome: Sequential Occurrence, Single Center Experience, and Review of the Literature

Marta Arrabito^{1,2,†}, Nicol Li Volsi^{1,3,†}, Manuela La Rosa⁴, Piera Samperi¹, Giulio Pulvirenti⁵,Emanuela Cannata^{1,2}, Giovanna Russo^{1,2,5}, Andrea Di Cataldo^{1,2,5} and Luca Lo Nigro^{1,4,*}

- ¹ Center of Pediatric Hematology Oncology, Azienda Policlinico di Catania, 95100 Catania, Italy; marta-arrabito@hotmail.it (M.A.); n.livolsi@outlook.it (N.L.V.); psamperi@unict.it (P.S.); e.cannata80@gmail.com (E.C.); diberuss@unict.it (G.R.); adicata@unict.it (A.D.C.)
- ² Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, 95100 Catania, Italy
- ³ School of Medical Genetics, University of Catania, 95100 Catania, Italy
- ⁴ Cytogenetic-Cytofluorimetric-Molecular Biology Lab, Center of Pediatric Hematology Oncology, Azienda Policlinico di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italy; larosa_manuela@libero.it
- ⁵ School of Pediatrics, University of Catania, 95100 Catania, Italy; giulpulv@hotmail.it
- * Correspondence: lonigro@policlinico.unict.it or lucalonigro1968@gmail.com
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Arrabito, M.; Li Volsi, N.; La Rosa, M.; Samperi, P.; Pulvirenti, G.; Cannata, E.; Russo, G.; Di Cataldo, A.; Lo Nigro, L. Transient Myeloproliferative Disorder (TMD), Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) in a Child with Noonan Syndrome: Sequential Occurrence, Single Center Experience, and Review of the Literature. *Genes* **2024**, *15*, 1191. <https://doi.org/10.3390/genes15091191>

Academic Editor: Italia Di Liegro

Received: 16 August 2024

Revised: 5 September 2024

Accepted: 6 September 2024

Published: 10 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant disorder that varies in severity and can involve multiple organ systems. In approximately 50% of cases, it is caused by missense mutations in the PTPN11 gene (12q24.13). NS is associated with a higher risk of cancer occurrence, specifically hematological disorders. Here, we report a case of a child who was diagnosed at birth with a transient myeloproliferative disorder (TMD). After two years, the child developed hyperdiploid B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL), receiving a two-year course of treatment. During her continuous complete remission (CCR), a heterozygous germline mutation in the PTPN11 gene [c.218 C>T (p.Thr73Ile)] was identified. At the age of ten, the child presented with massive splenomegaly, hyperleukocytosis, and thrombocytopenia, resulting in the diagnosis of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). After an initial response to antimetabolite therapy (6-mercaptopurine), she underwent haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and is currently in complete remission. The goal of this review is to gain insight into the various hematological diseases associated with NS, starting from our unique case.

Keywords: Noonan syndrome; children; PTPN11 mutation; acute lymphoblastic leukemia; juvenile myelomonocytic leukemia; hematological diseases

1. Introduction

Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder that varies in severity and can involve multiple organ systems over the patient's entire lifetime. To date, an estimated 1:1000–1:2500 individuals have been identified with NS [1]. This syndrome is characterized by distinctive facial features, e.g., a high forehead; widely spaced eyes with scaled palpebral fissures; low-set and posteriorly rotated ears; short stature; congenital heart disease, such as pulmonary valve stenosis; and delayed psychomotor development (Figure 1). Furthermore, these patients bear a very high tumor-risk during childhood. Indeed, NS is mostly caused by pathogenic variants in the PTPN11 gene that lead to a threefold increase in the risk of malignancy [2]. The principal types of malignancies associated with NS are acute

Revisione

Disturbo mieloproliferativo transitorio (TMD), leucemia linfoblastica acuta (ALL) e leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) in un bambino con sindrome di Noonan: occorrenza sequenziale, esperienza di un singolo centro e revisione della letteratura

MartaArrabito^{1,2,†}, Nicol LiVolsi^{1,3,†}, ManuelaLaRosa⁴, PieraSamperi¹, GiulioPulvirenti⁵,Emanuela Cannata^{1,2}, Giovanna Russo^{1,2,5},  Andrea Di Cataldo^{1,2,5}  e Luca Lo Nigro^{1,4,*} 

- ¹ Centro di Ematologia Oncologica Pediatrica, Azienda Policlinico di Catania, 95100 Catania, Italia; marta-arrabito@hotmail.it (M.A.); n.livolsi@outlook.it (N.L.V.); psamperi@unict.it (P.S.); e.cannata80@gmail.com (E.C.); diberuss@unict.it (G.R.); adicata@unict.it (A.D.C.) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, 95100 Catania, Italia Scuola di Genetica Medica, Università di Catania, 95100 Catania, Italia Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare, Centro di Ematologia Oncologica Pediatrica, Azienda Policlinico di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italia; larosa_manuela@libero.it Facoltà di Pediatria, Università di Catania, 95100 Catania, Italia; giulpulv@hotmail.it Corrispondenza: lonigro@policlinico.unict.it oppure lucalonigro1968@gmail.com
- * Questi autori hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.
- †



Citazione: Arrabito, M.; Li Volsi, N.; La Rosa, M.; Samperi, P.; Pulvirenti, G.; Cannata, E.; Russo, G.; Di Cataldo, A.; Lo Nigro, L. Disturbo mieloproliferativo transitorio (TMD), leucemia linfoblastica acuta (ALL) e leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) in un bambino con sindrome di Noonan: occorrenza sequenziale, esperienza di un singolo centro e revisione della letteratura. *Genes* **2024**, *15*, 1191. <https://doi.org/10.3390/genes15091191>

Academic Editor: Italia Di Liegro

Ricevuto: 16 agosto 2024

Revisionato: 5 settembre

2024 Accettato: 6 settembre

2024 Pubblicato: 10



Copyright: © 2024 degli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo open access distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CCBY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: La sindrome di Noonan (NS) è un disturbo autosomico dominante che varia in gravità e può coinvolgere più sistemi di organi. In circa il 50% dei casi, è causata da mutazioni missense nel gene *PTPN11* (12q24.13). La NS è associata a un rischio più elevato di insorgenza di cancro, in particolare disturbi ematologici. Qui, segnaliamo il caso di una bambina a cui è stata diagnosticata alla nascita una malattia mieloproliferativa transitoria (TMD). Dopo due anni, la bambina ha sviluppato una leucemia linfoblastica acuta iperdiploide a precursori delle cellule B (BCP-ALL), ricevendo un ciclo di trattamento di due anni. Durante la sua remissione completa (CCR), è stata identificata una mutazione germinale eterozigote nel gene *PTPN11* [c.218 C>T (p.Thr73Ile)]. All'età di dieci anni, la bambina si è presentata con splenomegalia massiva, iperleucocitosi e trombocitopenia, con conseguente diagnosi di leucemia mielomonocitica giovanile (JMML). Dopo una risposta iniziale alla terapia antimetabolita (6-mercaptopurina), è stata sottoposta a trapianto di cellule staminali emopoietiche aploidentiche (HSCT) e attualmente è in remissione completa. L'obiettivo di questa revisione è quello di acquisire informazioni sulle varie malattie ematologiche associate alla NS, partendo dal nostro caso.

Parole chiave: sindrome di Noonan; bambini; mutazione *PTPN11*; leucemia linfoblastica acuta; giovanile leucemia mielomonocitica; malattie ematologiche

1. Introduzione

La sindrome di Noonan (NS) è una malattia genetica che varia in gravità e può coinvolgere più sistemi di organi nel corso dell'intera vita del paziente. Ad oggi, si stima che siano stati identificati 1:1000-1:2500 individui con NS [1]. Questa sindrome è caratterizzata da caratteristiche facciali distintive, ad esempio, fronte alta; occhi ampiamente distanziati con rime palpebrali squamose; orecchie basse e ruotate posteriormente; bassa statura; cardiopatia congenita, come stenosi della valvola polmonare; e sviluppo psicomotorio ritardato (Figura 1). Inoltre, questi pazienti hanno un rischio tumorale molto elevato durante l'infanzia. Infatti, la NS è causata principalmente da varianti patologiche nel gene *PTPN11* che portano a un aumento di tre volte del rischio di malignità [2]. I principali tipi di malignità associati alla NS sono acuti

lymphoblastic leukemia (ALL) [3] and solid tumors (glioma, rhabdomyosarcoma, lymphoma) [4]. The diagnosis of NS is established in a proband with suggestive clinical signs and heterozygous pathogenic variations in *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS2*, *SOS1*, or *SOS2* [1] or a heterozygous variant or variants of biallelic pathogens in *LZTR1* identified by molecular genetic testing [5]. Several additional genes associated with an NS phenotype have been identified in fewer than ten individuals. NS is often inherited in an autosomal dominant manner. While many individuals with autosomal dominant NS exhibit a de novo pathogenic variant, an affected parent is recognized in 30% to 40% of families [1]. Prenatal testing and preimplantation genetic testing are possible, especially when NS-related pathogenic variants have been identified in an affected family member [5]. Regarding the proportions attributed to specific pathogenic variants, the *PTPN11* gene is involved in 50% of cases [6], followed by *SOS1* (10–13%) [7]; *LZTR1* (~8%) [6]; *RAF1-RIT1* (5%) [8]; *KRAS* (<5%) [9]; *SOS2* (~4%) [10]; *BRAF-MAP2K1* (<2%) [11]; *MRAS-NRAS-RRAS* (<1%) [12]. Molecular genetic testing approaches may include a combination of gene-targeted testing (multigene panel) and comprehensive genomic testing (exome sequencing or genome sequencing), depending on the phenotype. Individuals with phenotypic features suggestive of NS can be diagnosed using gene-targeted testing. Sometimes, the genetic identification of NS is performed after the diagnosis of the related hematological disorders, as in our case. Ultimately, the goal of this review is to clinically and genetically analyze the various hematological diseases associated with NS, starting with the description of a peculiar case diagnosed in our center. Moreover, based on this single case, we performed a retrospective analysis in order to identify the “real” incidence of NS among children with ALL.

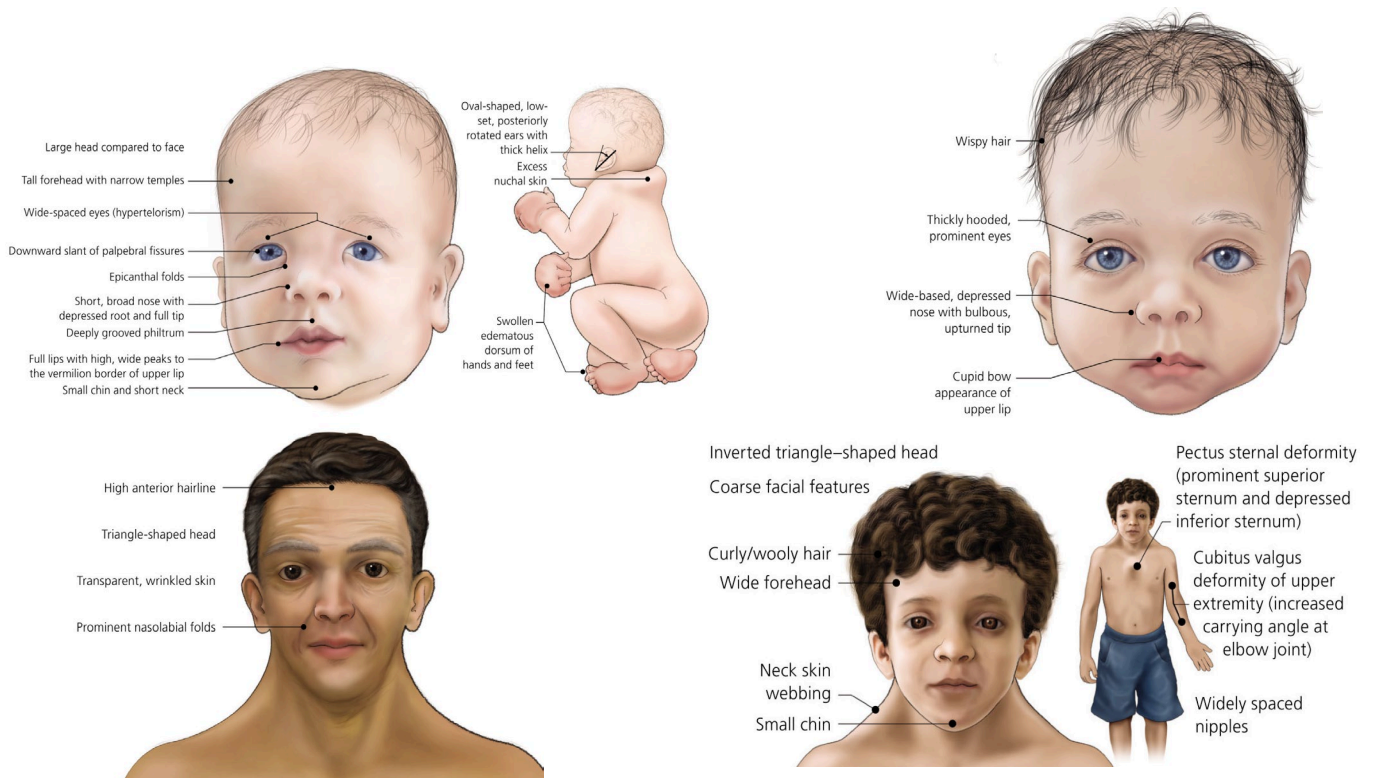


Figure 1. Phenotypical features of Noonan syndrome, adapted from Ref. [13]. Public domain images of Noonan syndrome, from the National Human Genome Research Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA.

leucemia linfoblastica (ALL) [3] e tumori solidi (glioma, rhabdomyosarcoma, linfoma) [4]. La diagnosi di NS viene stabilita in un probando con segni clinici suggestivi e variazioni patologiche eterozigote in *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS2*, *SOS1* o *SOS2* [1] o una variante eterozigote o varianti di patogeni biallelici in *LZTR1* identificati mediante test genetici molecolari [5]. Diversi geni aggiuntivi associati a un fenotipo NS sono stati identificati in meno di dieci individui. La NS è spesso ereditata in modo autosomico dominante. Mentre molti individui con NS autosomico dominante presentano una variante patogena de novo, un genitore affetto viene riconosciuto nel 30% al 40% delle famiglie [1]. Sono possibili test prenatali e test genetici preimpianto, soprattutto quando sono state identificate varianti patogenetiche correlate alla NS in un membro della famiglia affetto [5]. Per quanto riguarda le proporzioni attribuite a specifiche varianti patogenetiche, il gene *PTPN11* è coinvolto nel 50% dei casi [6], seguito da *SOS1* (10-13%) [7]; *LZTR1* (~8%) [6]; *RAF1-RIT1* (5%) [8]; *KRAS* (<5%) [9]; *SOS2* (~4%) [10]; *BRAF-MAP2K1* (<2%) [11]; *MRAS-NRAS-RRAS* (<1%) [12]. Gli approcci dei test genetici molecolari possono includere una combinazione di test mirati ai geni (pannello multigenico) e test genomici completi (sequenziamento dell'esoma o sequenziamento del genoma), a seconda del fenotipo. Gli individui con caratteristiche fenotipiche suggestive di NS possono essere diagnosticati utilizzando test mirati ai geni. Talvolta, l'identificazione genetica della NS viene eseguita dopo la diagnosi dei disturbi ematologici correlati, come nel nostro caso. In definitiva, l'obiettivo di questa revisione è quello di analizzare clinicamente e geneticamente le varie malattie ematologiche associate alla NS, a partire dalla descrizione di un caso peculiare diagnosticato nel nostro centro. Inoltre, sulla base di questo singolo caso, abbiamo eseguito un'analisi retrospettiva al fine di identificare la "reale" incidenza della NS tra i bambini con ALL.

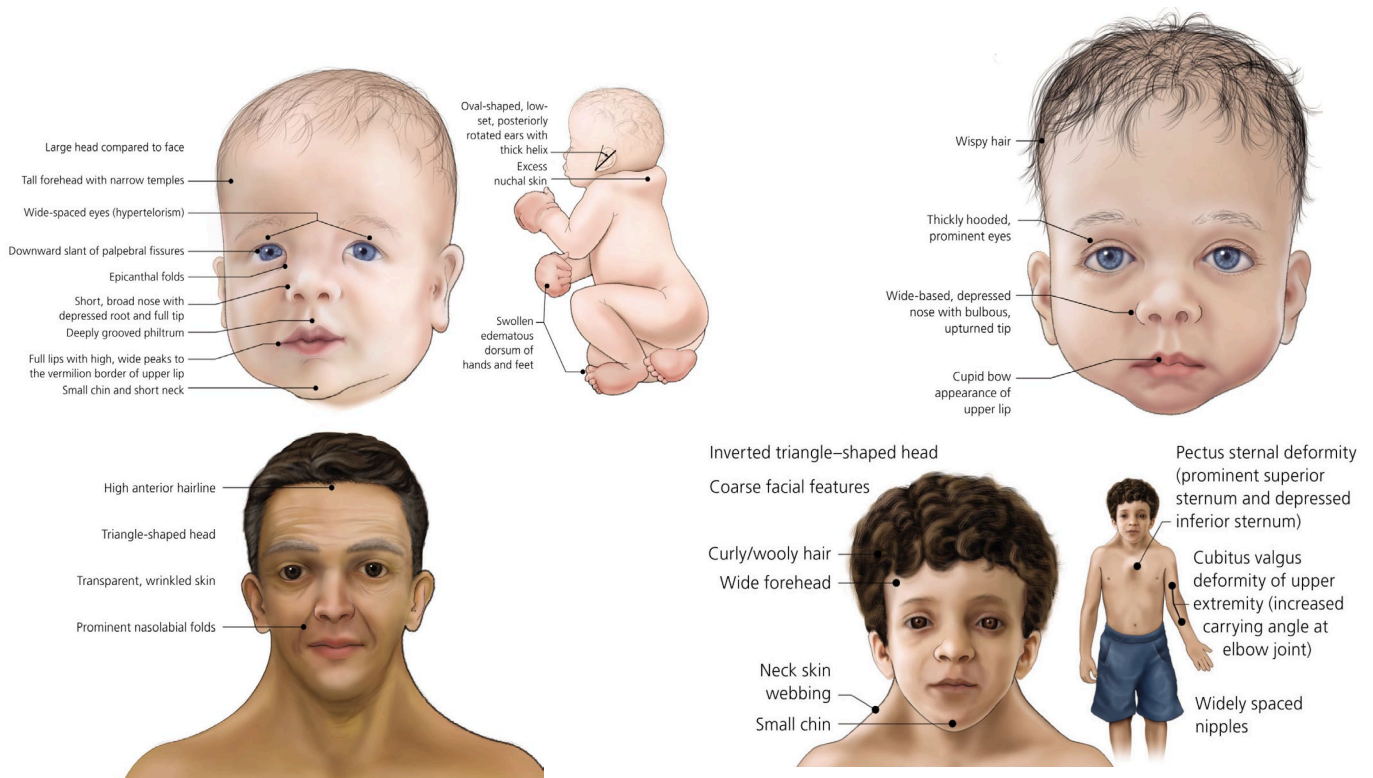


Figura 1. Caratteristiche fenotipiche della sindrome di Noonan, adattate dal Rif. [13]. Immagini di pubblico dominio della sindrome di Noonan, dal National Human Genome Research Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA.

2. Materials and Methods

For the identification of PTPN11 mutations among the children affected by hematological malignancies cited in this manuscript, a next generation sequence (NGS) technology was applied, followed by a Sanger sequencing analysis as the confirmation test. Selection criteria were based only on clinical evaluation (Figure 1).

3. Biological Mechanisms Shared between NS and Hematological Malignancies

In 2001, PTPN11, encoding SHP2, a non-receptor protein tyrosine phosphatase playing a relevant role in intracellular signaling and several developmental processes, was identified as the major Noonan syndrome (NS, MIM: PS163950) disease gene using a positional candidacy approach [14]. In 2003, missense mutations in PTPN11 were discovered as somatic events occurring in juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), as well as in childhood myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) [15], marking a milestone in the development of the understanding of the underlying mechanisms of these hematological malignancies. The main pathway involved in this association is the RAS-MAPK pathway. This signaling cascade flows through the pathway, together with the proteins positively and negatively controlling the cascade; signaling upregulation in RASopathies like NS results from enhanced activity of RAS proteins (i.e., HRAS, KRAS, NRAS, MRAS, RRAS, RRAS2, and RIT1), upstream positive signal transducers and regulators (i.e., SHP2, SOS1, and SOS2), proteins favoring transmission of RAS signaling to downstream transducers (i.e., MRAS, SHOC2, and PPP1CB), and tiers of the MAPK cascade (i.e., BRAF, RAF1, MAP2K1, MAP2K2, and MAPK1) [16]. Signaling upregulation also results from inefficient signaling switch-off operated by multiple feedback mechanisms (i.e., defective/impaired function of CBL, neurofibromin, LZTR1, SPRED1, and SPRED2), leading to an uncontrolled proliferation [16]. All the above listed genes are involved in generating MDS, JMML, AML, and hyperdiploid (HeH) ALL [17].

4. Results (Cases from Center of Pediatric Hematology Oncology in Catania—Italy)

4.1. Case 1

A female child (UPN 1045685) presented at birth with an angiomatous ulcerated neof ormation in the right arm. After the first days of life, she was admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress and sepsis, caused by *Pseudomonas aeruginosa*. During the hospitalization, a skin biopsy of the right arm lesion was performed, and diagnosis of juvenile xanthogranuloma-like Langerhans histiocytosis was made (Table 1). She was also diagnosed with Wolf–Parkinson–White Syndrome. After one month, because of the presence of leukocytosis, thrombocytopenia, and splenomegaly, she was diagnosed with transient myeloproliferative disorder (TMD), juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)-like, which disappeared in a few months without any treatment: the number of CD34pos immature elements (20%) was slightly declined, with a spontaneous increase in platelets (Table 1). At the age of two years, the patient was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL), with common immunophenotype, lack of translocations, and a DNA index > 1 (with hyperdiploidy—HeH ALL) (Table 1). Therefore, the child was enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol [18]. She presented with a good clinical outcome, showing high sensitivity to conventional treatment and no particular side effects or adverse events. She was classified as a prednisone good responder (PGR) and as bone marrow (BM) compatible, with standard risk (SR), at day+15. The detection of minimal residual disease (MRD) during induction indicated that the patient should be assigned to the intermediate risk group (MR). She also received the experimental arm treatment, including nine additional administrations of PEG-asparaginase (Table 1). At the age of seven, the patient's phenotypic features became clearer, a genetic examination was performed (Table 1), and a diagnosis of Noonan syndrome was made (c.218 C>T p.Thr73Ile mutation in the PTPN11 gene in heterozygotes state) (see Figure 2). At the age of ten years, she presented with an increased abdominal circumference associated with abdominal pains. An ultrasound examination was performed, revealing a marked hepatosplenomegaly (LD

2. Materiali e metodi

Per l'identificazione delle mutazioni PTPN11 tra i bambini affetti da neoplasie ematologiche citate in questo manoscritto, è stata applicata una tecnologia di sequenza di nuova generazione (NGS), seguita da un'analisi di sequenziamento Sanger come test di conferma. I criteri di selezione si basavano solo sulla valutazione clinica (Figura 1).

3. Meccanismi biologici condivisi tra NS e neoplasie ematologiche

Nel 2001, PTPN11, che codifica SHP2, una proteina tirosina fosfatasi non recettoriale che gioca un ruolo rilevante nella segnalazione intracellulare e in diversi processi di sviluppo, è stato identificato come il gene della malattia principale della sindrome di Noonan (NS, MIM: PS163950) utilizzando un approccio di candidatura posizionale [14]. Nel 2003, mutazioni missense in PTPN11 sono state scoperte come eventi somatici che si verificano nella leucemia mielomonocitica giovanile (JMML), così come nelle sindromi mielodisplastiche infantili (MDS) e nella leucemia mieloide acuta (AML) [15], segnando una pietra miliare nello sviluppo della comprensione dei meccanismi sottostanti queste neoplasie ematologiche. Il percorso principale coinvolto in questa associazione è il percorso RAS-MAPK. Questa cascata di segnalazione scorre attraverso il percorso, insieme alle proteine che controllano positivamente e negativamente la cascata; La regolazione positiva della segnalazione nelle RASopatie come la NS deriva dall'attività aumentata delle proteine RAS (ad esempio, HRAS, KRAS, NRAS, MRAS, RRAS, RAS2 e RIT1), dei trasduttori e regolatori del segnale positivo a monte (ad esempio, SHP2, SOS1 e SOS2), delle proteine che favoriscono la trasmissione della segnalazione RAS ai trasduttori a valle (ad esempio, MRAS, SHOC2 e PPP1CB) e dei livelli della cascata MAPK (ad esempio, BRAF, RAF1, MAP2K1, MAP2K2 e MAPK1) [16]. La regolazione positiva della segnalazione deriva anche dall'inefficiente spegnimento della segnalazione azionato da molteplici meccanismi di feedback (ad esempio, funzione difettosa/compromessa di CBL, neurofibromina, LZTR1, SPRED1 e SPRED2), che porta a una proliferazione incontrollata [16]. Tutti i geni sopra elencati sono coinvolti nella generazione di MDS, JMML, AML e leucemia linfoblastica acuta iperdiploide (HeH) [17].

4. Risultati (Casi del Centro di Ematologia Oncologica Pediatrica di Catania—Italia)

4.1. Caso 1

Una bambina (UPN 1045685) si è presentata alla nascita con una neoformazione ulcerata angiomatosa nel braccio destro. Dopo i primi giorni di vita, è stata ricoverata in terapia intensiva neonatale per difficoltà respiratoria e sepsi, causate da *Pseudomonas aeruginosa*. Durante il ricovero, è stata eseguita una biopsia cutanea della lesione del braccio destro ed è stata fatta diagnosi di istiocitosi di Langherans giovanile simile a xantogranuloma (Tabella 1). Le è stata anche diagnosticata la sindrome di Wolf-Parkinson-White. Dopo un mese, per la presenza di leucocitosi, trombocitopenia e splenomegalia, le è stata diagnosticata una malattia mieloproliferativa transitoria (TMD), simile alla leucemia mielomonocitica giovanile (JMML), scomparsa in pochi mesi senza alcun trattamento: il numero di elementi immaturi CD34pos (20%) era leggermente diminuito, con un aumento spontaneo delle piastrine (Tabella 1). All'età di due anni, alla paziente è stata diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta (ALL), con immunofenotipo comune, assenza di traslocazioni e un indice di DNA > 1 (con iperdiploidia—Alleanza HeH) (Tabella 1). Pertanto, la bambina è stata arruolata nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 [18]. Ha presentato un buon esito clinico, mostrando un'elevata sensibilità al trattamento convenzionale e nessun particolare effetto collaterale o evento avverso. È stata classificata come una buona risponditrice al prednisone (PGR) e come midollo osseo (BM) compatibile, con rischio standard (SR), al giorno +15. Il rilevamento della malattia residua minima (MRD) durante l'induzione ha indicato che la paziente doveva essere assegnata al gruppo di rischio intermedio (MR). Ha anche ricevuto il trattamento sperimentale, comprese nove somministrazioni aggiuntive di PEG-asparaginasi (Tabella 1). All'età di sette anni, le caratteristiche fenotipiche della paziente sono diventate più chiare, è stato eseguito un esame genetico (Tabella 1) ed è stata fatta una diagnosi di sindrome di Noonan (mutazione c.218 C>T p.Thr73Ile nel gene PTPN11 in stato eterozigote) (vedere Figura 2). All'età di dieci anni, ha presentato un aumento della circonferenza addominale associato a dolori addominali. È stato eseguito un esame ecografico, che ha rivelato una marcata epatosplenomegalia (LD

190 mm) and mild peritoneal effusion in perisplenic and perihepatic region. The blood count showed leukocytosis (WBC 64,000/mmc) and thrombocytopenia (PLT 24,000/mmc). A cytofluorimetric analysis of the peripheral blood presented an increase in the myeloid immature cells (9%). Therefore, a diagnosis of JMML [hyperleukocytosis, presence of monocytes, elevated levels of Fetal Hemoglobin (Hb-F)], characterized by splenomegaly and thrombocytopenia, was made (Table 1) [1]. The patient was treated with 6-mercaptopurine (starting dose: 25 mg/die) recommending her for an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), considered the treatment of choice in children with JMML. Two months later, a follow-up BM evaluation showed a decrease in the percentage of the blast cells, but after this initial response to therapy, a recurrence of leukocytosis associated with thrombocytopenia and splenomegaly occurred. A cytofluorimetric analysis of the peripheral blood showed the presence of 10% immature cells (WBC 22,850/mmc). Therefore, due to the lack of an HLA-compatible donor, even using the international registry, she underwent an haploidentical stem cells transplantation (Haplo-SCT) from her father, according to the Baltimore protocol (Table 1) [19]. Now, the patient is twelve years old and is in good clinical condition following monthly hematologic controls, with no signs of any hematological disease. Based on this case experience, we performed a retrospective analysis of 300 cases with ALL diagnosed using three consecutive protocols, identifying two additional cases with NS and ALL.

Table 1. Summary of chronological events occurring in **Case 1 (UPN 1045685)** over her lifetime.

Age	Type of Alteration	Management
At birth	Neoformation diagnosed, with juvenile xantogranuloma-like Langherans histiocytosis	No treatment
First week	Respiratory distress and sepsis caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ventilatory support and intravenous antibiotic therapy
First Month	Leukocytosis and splenomegaly diagnosed as transient myeloproliferative disorder (TMD)	Spontaneous recovery
Second Year	B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)	AIEOP-BFM ALL 2009 protocol
Seventh Year	Genetic characterization of Noonan syndrome by identification of germline PTPN11 mutation	No treatment
Tenth Year	Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)	6-mercaptopurine (final dose 50 mg/die)
Eleventh Year	Treatment failure characterized by hyperleukocytosis associated with thrombocytopenia and splenomegaly	Haploidentical stem cell transplantation (father as donor)

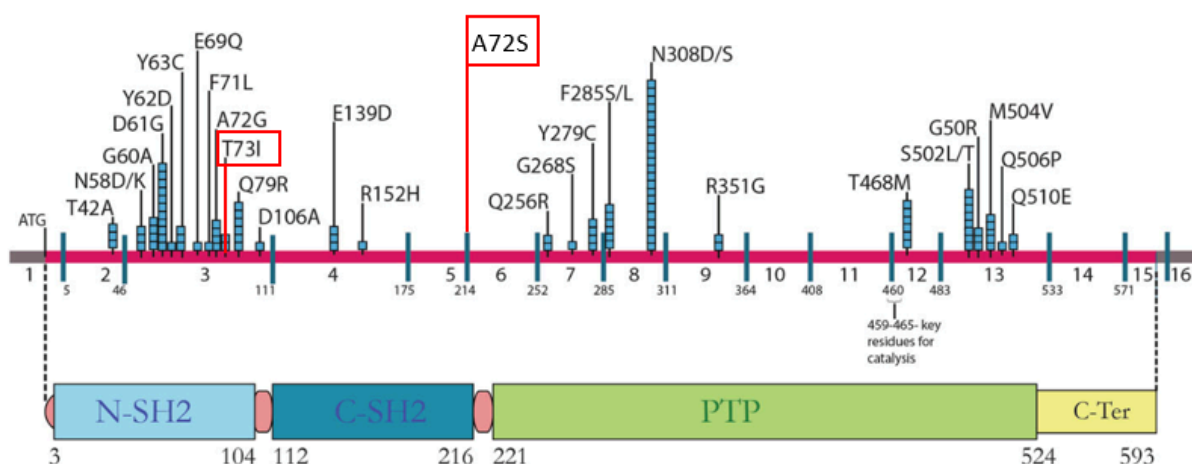


Figure 2. Location of PTPN11 pathogenic variants shown, along with exons and SHP-2 functional protein domains [20]. The red variants represent two of the three mutations detected in our patients (Cases 1 and 2, respectively).

190 mm) e lieve versamento peritoneale in regione perisplenica e periepatica. L'emocromo ha mostrato leucocitosi (WBC 64.000/mmc) e trombocitopenia (PLT 24.000/mmc). Un'analisi citofluorimetrica del sangue periferico ha mostrato un aumento delle cellule mieloidi immature (9%). Pertanto, è stata fatta diagnosi di JMML [iperleucocitosi, presenza di monociti, livelli elevati di emoglobina fetale (Hb-F)], caratterizzata da splenomegalia e trombocitopenia (Tabella 1) [1]. La paziente è stata trattata con 6-mercaptopurina (dose iniziale: 25 mg/die) raccomandandole un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT), considerato il trattamento di scelta nei bambini con JMML. Due mesi dopo, una valutazione BM di follow-up ha mostrato una diminuzione della percentuale di cellule blastiche, ma dopo questa risposta iniziale alla terapia, si è verificata una recidiva di leucocitosi associata a trombocitopenia e splenomegalia. Un'analisi citofluorimetrica del sangue periferico ha mostrato la presenza del 10% di cellule immature (WBC 22.850/mmc). Pertanto, a causa della mancanza di un donatore HLA compatibile, anche utilizzando il registro internazionale, è stata sottoposta a un trapianto di cellule staminali aploidentiche (Haplo-SCT) dal padre, secondo il protocollo di Baltimora (Tabella 1) [19]. Ora, la paziente ha dodici anni ed è in buone condizioni cliniche a seguito di controlli ematologici mensili, senza segni di alcuna malattia ematologica. Sulla base di questa esperienza di casi, abbiamo eseguito un'analisi retrospettiva di 300 casi con ALL diagnosticati utilizzando tre protocolli consecutivi, identificando altri due casi con NS e ALL.

Tabella Riepilogo cronologico degli eventi accaduti in **Caso 1 (UPN 1045685)** nel corso della sua vita.

Età	Tipo di alterazione	Gestione
Alla nascita	Neoformazione diagnosticata, con istiocitosi di Langherans giovanile simile a xantogranuloma	Nessun trattamento Supporto
Prima settimana	Difficoltà respiratoria e sepsi causate da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Leucocitosi e splenomegalia diagnosticate come disordine mieloproliferativo transitorio (TMD)	ventilatorio e terapia antibiotica endovenosa Recupero spontaneo
Primo mese	Leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B (BCP-ALL) Caratterizzazione genetica della sindrome di Noonan mediante identificazione della mutazione germinale PTPN11	Protocollo AIEOP-BFM ALL 2009
Secondo anno	Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) Fallimento del trattamento caratterizzato da iperleucocitosi associata a trombocitopenia e splenomegalia	Nessun trattamento
Settimo anno		6-mercaptopurina (dose finale 50 mg/die) Trapianto di cellule staminali aploidentiche (padre come donatore)
Decimo anno		

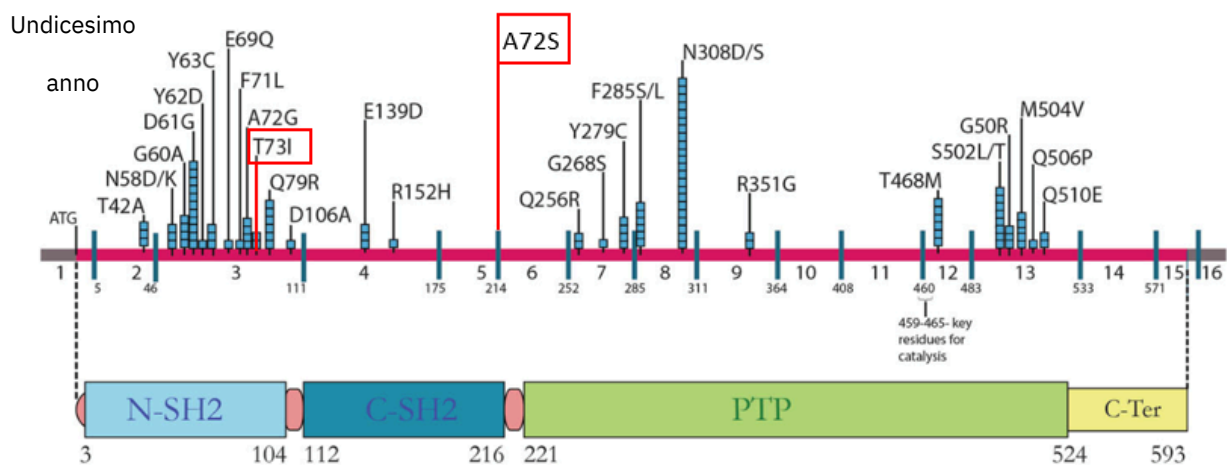


Figura 2. Posizione delle varianti patologiche PTPN11 mostrate, insieme agli esoni e ai domini proteici funzionali SHP-2 [20]. Le varianti rosse rappresentano due delle tre mutazioni rilevate nei nostri pazienti (rispettivamente casi 1 e 2).

4.2. Case 2 (UPN 1021127)

As in the previous case, the patient received the diagnosis of NS after the occurrence of ALL. At 6 years old, she underwent surgery for pulmonary valve stenosis. Six years later, she received a diagnosis of BCP-ALL, presenting with vertebral osteolysis. She displayed the following ALL biological features: common immunophenotype, lack of translocations, and a DNA index > 1 (HeH ALL). Therefore, the child was enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2000 protocol. Due to the presence of mild cardiomyopathy, a dose reduction of anthracyclines during the induction and re-induction phases was administered. At the end of induction, the detection of MRD indicated that she be assigned to the intermediate risk (MR) group. The treatment was completed after two years, without any particular side effects. She is currently in good clinical conditions, so far. At 14 years old, due to the detection of specific phenotypic features, such as the cardiopathy, a genetic assessment was performed, and a diagnosis of NS was determined by identifying a new PTPN11 mutation (c.[214G>T]-(p.[Ala72Ser]) (see Figure 2).

4.3. Case 3 (UPN 1052079)

Unlike the other two cases, this child received the diagnosis of NS during the first months of life (germline PTPN11 mutation), before developing ALL, because of the presence of typical facial features and pulmonary valve stenosis. At two years old, a diagnosis of B-cell precursor (BCP)-ALL was made. At the onset, we surprisingly found the same biological features as those noted in the previous cases: in particular, cytogenetic analysis showed a hyperdiploid karyotype. The child was enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol [18]. He showed a good prednisone response after 8 days of treatment, and the evaluation of BM at day + 15 was compatible with SR. At day + 33, a complete remission (CR) was reached, but during the induction–consolidation phase, a severe adverse event occurred, and the patient died from a Staphylococcus-related sepsis.

This rate of occurrence could identify NS as the second most common genetic disease, after Down syndrome, associated with a high predisposition to BCP-ALL. Furthermore, the presence of hyperdiploidy in all three reported cases highlighted the strong association between the expression of a hyperdiploid karyotype and the genetic aberration in the PTPN11 gene, which has been detected in non-NS cases with somatic PTPN11-mutated ALL.

5. Discussion

Noonan syndrome (NS) could be associated with many diseases, including both hematological disorders and/or solid tumors, sharing the same mutation or a different one. Some interesting cases or series developed in the context of NS, as noted in the literature, are reported here.

5.1. Noonan Syndrome and Transient Myeloproliferative Disorder (TMD)

The most common hematopoietic disease in patients with NS is TMD, which is mainly diagnosed in the neonatal period or early infancy (Table 2) and is found in up to 10% of all NS cases, as reported by Niemeyer et al. [21]. Even though this is considered a benign disorder, some children could later develop JMML. Based on an unpublished observational study by the European Working Group of Myelodysplasia (MDS) and Severe Aplastic Anemia (SAA) in children (EWOG-MDS/SAA), up to 30% of children with NS and severe TMD die because of myeloid-proliferation associated with their other clinical problems. Almost all patients with NS and TMD show mutations in the PTPN11 gene [15]. This mutation causes a gain-of-function (gof) effect. Since 2002, cases of transient abnormal myelopoiesis have been described. Ferraris et al. reported on the case of a baby diagnosed with NS based on clinical and echocardiographic characteristics and who presented hepatosplenomegaly, hyperleukocytosis, and anemia at the age of 2 months [22]. Thus, a bone marrow aspirate was performed that showed myelomonocytic hyperplasia, hyper-eosinophilia, and maturation dysplasias, excluding a malignant hematological disease. No translocations or chromosomal alterations were found. Two months later, the cell counts

4.2. Caso 2 (UPN 1021127)

Come nel caso precedente, il paziente ha ricevuto la diagnosi di NS dopo l'insorgenza di ALL. A 6 anni è stata sottoposta a intervento chirurgico per stenosi della valvola polmonare. Sei anni dopo ha ricevuto una diagnosi di BCP-ALL, con osteolisi vertebrale. Ha mostrato le seguenti caratteristiche biologiche ALL: immunofenotipo comune, assenza di traslocazioni e un indice di DNA > 1 (HeH ALL). Pertanto, la bambina è stata arruolata nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000. A causa della presenza di cardiomiopia lieve, è stata somministrata una riduzione della dose di antracicline durante le fasi di induzione e reinduzione. Al termine dell'induzione, il rilevamento di MRD ha indicato che sarebbe stata assegnata al gruppo a rischio intermedio (MR). Il trattamento è stato completato dopo due anni, senza particolari effetti collaterali. Attualmente è in buone condizioni cliniche, finora. All'età di 14 anni, a causa del rilevamento di caratteristiche fenotipiche specifiche, come la cardiopatia, è stata eseguita una valutazione genetica e una diagnosi di NS è stata determinata identificando una nuova mutazione PTPN11 (c.[214G>T]-(p.[Ala72Ser]) (vedi Figura 2).

4.3. Caso 3 (UPN 1052079)

A differenza degli altri due casi, questo bambino ha ricevuto la diagnosi di NS durante la prima mesodivisione germinale. Si è sviluppato la leucemia linfoblastica acuta (LLA), a causa della presenza di caratteristiche facciali tipiche e stenosi della valvola polmonare. A due anni è stata fatta diagnosi di B-cell precursor (BCP)-ALL. All'esordio, abbiamo sorprendentemente trovato le stesse caratteristiche biologiche di quelle notate nei casi precedenti: in particolare, l'analisi citogenetica ha mostrato un cariotipo iperdiploide. Il bambino è stato arruolato nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 [18]. Ha mostrato una buona risposta al prednisone dopo 8 giorni di trattamento e la valutazione del BM al giorno + 15 era compatibile con SR. Al giorno + 33 è stata raggiunta una remissione completa (CR), ma durante la fase di induzione-consolidamento si è verificato un evento avverso grave e il paziente è morto per una sepsi correlata allo *Staphylococcus*.

Questo tasso di occorrenza potrebbe identificare la NS come la seconda malattia genetica più comune, dopo la sindrome di Down, associata a un'elevata predisposizione alla BCP-ALL. Inoltre, la presenza di iperdiploidia in tutti e tre i casi segnalati ha evidenziato la forte associazione tra l'espressione di un cariotipo iperdiploide e l'aberrazione genetica nel gene PTPN11, che è stata rilevata nei casi non-NS con ALL somatica con mutazione PTPN11.

5. Discussion

La sindrome di Noonan (NS) potrebbe essere associata a molte malattie, tra cui entrambe patologie ematologiche e/o tumori solidi, che condividono la stessa mutazione o una diversa. Vengono qui riportati alcuni casi o serie interessanti sviluppati nel contesto della NS, come riportato in letteratura.

5.1. Sindrome di Noonan e disturbo mieloproliferativo transitorio (TMD)

La malattia emopoietica più comune nei pazienti con NS è il TMD, che è principalmente diagnosticata nel periodo neonatale o nella prima infanzia (Tabella 2) e si riscontra fino al 10% di tutti i casi di NS, come riportato da Niemeyer et al. [21]. Sebbene questa sia considerata una malattia benigna, alcuni bambini potrebbero in seguito sviluppare JMML. Sulla base di uno studio osservazionale non pubblicato dell'European Working Group of Myelodysplasia (MDS) and Severe Aplastic Anemia (SAA) in children (EWOG-MDS/SAA), fino al 30% dei bambini con NS e TMD grave muore a causa della proliferazione mieloide associata ad altri problemi clinici. Quasi tutti i pazienti con NS e TMD mostrano mutazioni nel gene PTPN11 [15]. Questa mutazione causa un effetto di guadagno di funzione (gof). Dal 2002 sono stati descritti casi di mielopoiesi anomala transitoria. Ferraris et al. riportato il caso di un neonato diagnosticato con NS in base alle caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche e che presentava epatosplenomegalia, iperleucocitosi e anemia all'età di 2 mesi [22]. Pertanto, è stato eseguito un aspirato midollare che ha mostrato iperplasia mielomonocitaria, ipereosinofilia e displasie di maturazione, escludendo una malattia ematologica maligna. Non sono state trovate traslocazioni o alterazioni cromosomiche. Due mesi dopo, i conteggi delle cellule

and hepatosplenomegaly returned to the normal range [22]. Nemcikova et al. reported on the case of a patient with NS and TMD harboring a novel heterozygous mutation of the RIT1 gene. At 7 months of age, the child was diagnosed with an iron deficiency anemia based on pallor, leukopenia, and neutropenia. He was treated with martial therapy and recovered from the anemia. After 3 months, following a severe viral pulmonary infection complicated by bacterial and fungal superinfection, leukopenia with thrombocytopenia were still evident, along with hepatosplenomegaly. The morphology of the bone marrow aspirate showed myeloid hyperplasia (42.8%) associated with the presence of 4.8% blasts and 6.8% monocytes, suggesting a myeloproliferative syndrome. The cytogenetic analysis reported a normal [46,XY] karyotype. Following the administration of steroid therapy and after several weeks, the hepatosplenomegaly and myeloproliferative syndrome resolved. Furthermore, due to facial dysmorphism, a genetic disorder was suspected, and a molecular genetic test for the causal genes of RASopathies (PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, CBL, RRAS, and SHOC2) was performed. The analysis showed missense substitution in heterozygous c.69A>T in exon 2 of the RIT1 (NM_006912.5) gene, with consequent amino acid change p.Lys23Asn, but this variant has not been found in his parents [23]. In 2011, Bastida et al. reported two cases of NS and TMD. In the first case, a three-month-old infant, diagnosed with NS at birth based on facial dysmorphisms, was described [24]. An analysis of the peripheral blood detected 10.8 g/dL of hemoglobin, leukocytosis with monocytosis, and 10% fetal hemoglobin (HbF) associated with hepatosplenomegaly. A molecular analysis identified a de novo missense mutation (F285S) in exon 8 of the PTPN11 gene. The child underwent periodic hematological follow-up, and his blood cell count gradually returned to the normal range after 24 months [24]. The second case concerns a baby diagnosed at birth with NS due to facial dysmorphism, who at 22 days of age exhibited hyperleukocytosis with 11% monocytes, a normal platelet count, and normal hemoglobin values but a percentage of HbF close to 98%. The bone marrow analysis showed 10% mature cells and 15% monocytes. Molecular analysis revealed a mutation (D61G) in exon 3 of the PTPN11 gene. After 2 years of follow-up, he showed normal cell counts [24]. In a paper published in 2017, O'Halloran et al. described a patient with transient JMML and NS with a PTPN11 mutation who subsequently developed a monosomy of chromosome 7 [25]. At birth, this baby presented with dysmorphic features suggestive of RASopathy and associated with splenomegaly. Thus, microarrays were performed, revealing a heterozygous germline missense mutation in exon 13 of PTPN11 Ser502Leu, confirming the diagnosis of NS. During the first days of life, she showed 16,300/mm³ leukocytes, 126,000/mm³ platelets, hemoglobin levels of 15.2 g/dL, and 10–11% myeloblasts. Conventional karyotyping and FISH revealed monosomy 7 in the peripheral blood; however, buccal swabs and skin biopsies did not detect monosomy 7, suggesting a somatic subclonal lesion limited to the hematopoietic compartment [25]. A bone marrow biopsy at 6 weeks of age showed trilineage dysplasia, with 9% myeloblasts and peripheral leukocytosis with absolute monocytosis. A cytogenetic analysis showed monosomy 7 in 74% of cells. Another bone marrow evaluation was performed at 5 months of age, revealing hypercellularity with similar morphology and 7% blasts. Given the persistence of splenomegaly, absolute monocyte counts of 2280/mm³, 9% blasts, PTPN11 mutation, monosomy 7, circulating myeloid precursors, and WBC 16,300/mm³, a diagnosis of JMML was made, and bone marrow transplant was considered as the treatment of choice. However, a spontaneous resolution of JMML occurred. Therefore, it was decided to follow the patient with a wait-and-watch strategy, performing blood tests every 4 months and annual bone marrow biopsies. Although the criteria for JMML were unmet, the monosomy of chromosome 7 persisted [25].

e l'epatosplenomegalia è tornata nella norma [22]. Nemcikova et al. hanno riportato il caso di un paziente con NS e TMD che ospitava una nuova mutazione eterozigote del gene RIT1. A 7 mesi di età, al bambino è stata diagnosticata un'anemia sideropenica basata su pallore, leucopenia e neutropenia. È stato curato con terapia marziale e si è ripreso dall'anemia. Dopo 3 mesi, a seguito di una grave infezione polmonare virale complicata da superinfezione batterica e fungina, erano ancora evidenti leucopenia con trombocitopenia, insieme all'epatosplenomegalia. La morfologia dell'aspirato midollare ha mostrato iperplasia mieloide (42,8%) associata alla presenza del 4,8% di blasti e del 6,8% di monociti, suggerendo una sindrome mieloproliferativa. L'analisi citogenetica ha riportato un cariotipo normale [46,XY]. Dopo la somministrazione di terapia steroidea e dopo diverse settimane, l'epatosplenomegalia e la sindrome mieloproliferativa si sono risolte. Inoltre, a causa del dismorfismo facciale, è stato sospettato un disturbo genetico ed è stato eseguito un test genetico molecolare per i geni causali delle RASopatie (PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, CBL, RRAS e SHOC2). L'analisi ha mostrato una sostituzione missense nell'eterozigote c.69A>T nell'esone 2 del gene RIT1 (NM_006912.5), con conseguente cambiamento dell'amminoacido p.Lys23Asn, ma questa variante non è stata trovata nei suoi genitori [23]. Nel 2011, Bastida et al. hanno segnalato due casi di NS e TMD. Nel primo caso è stato descritto un neonato di tre mesi, diagnosticato con NS alla nascita sulla base di dismorfismi facciali [24]. Un'analisi del sangue periferico ha rilevato 10,8 g/dL di emoglobina, leucocitosi con monocitosi e il 10% di emoglobina fetale (HbF) associata a epatosplenomegalia. Un'analisi molecolare ha identificato una mutazione missense de novo (F285S) nell'esone 8 del gene PTPN11. Il bambino è stato sottoposto a periodici controlli ematologici e la sua conta delle cellule del sangue è gradualmente tornata alla normalità dopo 24 mesi [24]. Il secondo caso riguarda un neonato diagnosticato alla nascita con NS per dismorfismi facciali, che a 22 giorni di età presentava iperleucocitosi con l'11% di monociti, una normale conta piastrinica e valori normali di emoglobina ma una percentuale di HbF vicina al 98%. L'analisi del midollo osseo ha mostrato il 10% di cellule mature e il 15% di monociti. L'analisi molecolare ha rivelato una mutazione (D61G) nell'esone 3 del gene PTPN11. Dopo 2 anni di follow-up, ha mostrato conteggi cellulari normali [24]. In un articolo pubblicato nel 2017, O'Halloran et al. hanno descritto un paziente con JMML transitoria e NS con una mutazione PTPN11 che ha successivamente sviluppato una monosomia del cromosoma 7 [25]. Alla nascita, questo bambino presentava caratteristiche dismorfiche suggestive di RASopatia e associate a splenomegalia. Pertanto, sono stati eseguiti microarray, rivelando una mutazione missense della linea germinale eterozigote nell'esone 13 di PTPN11 Ser502Leu, confermando la diagnosi di NS. Nei primi giorni di vita, presentava 16.300/mmc di leucociti, 126.000/mmc di piastrine, livelli di emoglobina pari a 15,2 g/dL e 10-11% di mieloblasti. Il cariotipo convenzionale e la FISH hanno rivelato la monosomia 7 nel sangue periferico; tuttavia, i tamponi buccali e le biopsie cutanee non hanno rilevato la monosomia 7, suggerendo una lesione subclonale somatica limitata al compartimento ematopoietico [25]. Una biopsia del midollo osseo a 6 settimane di età ha mostrato displasia trilineare, con il 9% di mieloblasti e leucocitosi periferica con monocitosi assoluta. Un'analisi citogenetica ha mostrato la monosomia 7 nel 74% delle cellule. Un'altra valutazione del midollo osseo è stata eseguita a 5 mesi di età, rivelando ipercellularità con morfologia simile e blasti al 7%. Data la persistenza della splenomegalia, conteggi assoluti dei monociti pari a 2280/mmc, blasti al 9%, mutazione PTPN11, monosomia 7, precursori mieloidi circolanti e WBC 16.300/mmc, è stata fatta una diagnosi di JMML e il trapianto di midollo osseo è stato considerato come trattamento di scelta. Tuttavia, si è verificata una risoluzione spontanea della JMML. Pertanto, è stato deciso di seguire il paziente con una strategia di attesa e osservazione, eseguendo esami del sangue ogni 4 mesi e biopsie annuali del midollo osseo. Sebbene i criteri per la JMML non fossero soddisfatti, la monosomia del cromosoma 7 persisteva [25].

Table 2. Cases of NS associated with transient myeloproliferative disease (TMD), as cited in the literature.

References	Case (Gender and Age)	Type of Clinical Aberration	Genetic Aberration
Ferraris et al. [22]	Male—2 months old	Transient Abnormal Myelopoiesis	Not identified
Kratz et al. [4]	Male—10 months old	Leukopenia and TMD	c.69A>T (p. Lys23Asn) in RIT1
Bastida et al. [24]	Male—3 months old	TMD	(F285S) in exon 8 of the PTPN11 gene
Bastida et al. [24]	Male—22 days old	TMD	(D61G) in exon 3 of the PTPN11 gene
O'Halloran et al. [25]	At birth	Transient JMML and monosomy 7	Ser502Leu in PTPN11 gene

5.2. Noonan Syndrome (NS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML)

JMML is a rare and aggressive myelodysplastic neoplasm of early childhood, associated with excessive monocytic and macrophage proliferation. Subjects affected by JMML present splenomegaly, monocytosis, anemia, thrombocytopenia, and an elevated fetal hemoglobin (HbF) rate. In patients with NS, there is a high risk of developing several types of childhood cancers, including JMML [26] (Table 3). Roughly, 90% of children with JMML show mutations in one of the following five genes: PTPN11, NRAS, KRAS, NF1, or CBL. Because of the size and complexity of the NF1 gene, the diagnosis of NF1 in children with JMML was previously based on the presence of six or more café-au-lait spots and an affected parent. A heterozygous mutation can occur in the PTPN11 and RAS genes, either at the somatic or germline level. Consequently, genetic screenings of leukemic cells have to be followed by studies in non-hematopoietic tissue such as fibroblasts, nail cells, hair bulbs, or buccal epithelial cells [21]. In general, in NS, JMML exhibits a more benign course. The associated variants are different from the somatic pathogenic variants in PTPN11-associated JMML, which, when present as germline variants, are associated with neonatal-lethal NS [27]. In 1999, Choong et al. described the overall life condition of an infant, born at the 28th week, who presented at birth with phenotypic characteristics attributable to NS. Furthermore, at birth splenomegaly, thrombocytopenia, and leukocytosis (with increased percentage of monocytes) were observed. A bone marrow analysis was then performed, establishing the diagnosis of JMML. The baby suffered from chronic respiratory infections, which led to death at the age of four months [28]. Cheong et al. described an infant patient, born at 36 weeks of gestation, who presented clinical characteristics compatible with a diagnosis of NS at birth. At approximately 1 week of age, he presented hepatosplenomegaly with anemia, thrombocytopenia, leukocytosis (with monocytosis), and 2–6% blasts. JMML was demonstrated in a subsequent bone marrow aspirate. A molecular analysis showed a PTPN11 mutation, with a C-T substitution at nucleotide 218. Despite the effort to arrange a bone marrow transplantation, the patient died at the age of 10 weeks due to respiratory failure [29]. Ortiz et al. also described a case of JMML in NS featuring an alteration at the KRAS2 gene level. The study was conducted on an adolescent (16 years old) with a history of splenomegaly, lymphadenopathy, short stature, and delayed sexual development, presenting with abdominal distension, orthopnea, and night sweats. Upon careful analysis, it was observed that he displayed numerous characteristics that clinically suggested NS. In terms of blood tests, he showed a normal leukocyte count, with monocytosis, anemia, and thrombocytopenia; the bone marrow aspirate showed marked hypercellularity and monocytes between 5 to 6%, with myeloblast levels at less than 2%. A splenectomy was then performed. The patient subsequently died. Following the patient's death, a genetic analysis showed a missense mutation in codon 13 of the KRAS2 gene, confirming the diagnosis of NS and JMML [30]. Furthermore, a retrospective project, conducted by Strullu M. et al. in 2014, analyzed a group of 1550 patients diagnosed with NS; 641 of them (41%) revealed a PTPN11 mutation. Among these 641 patients, 621 did not meet the criteria for a diagnosis of JMML; however, 16 of these presented myeloproliferative characteristics (605 did not), and 20 out of 621 manifested the criteria for a diagnosis of JMML in NS [26].

Tabella 2. Casi di NS associati a malattia mieloproliferativa transitoria (TMD), come citati in letteratura.

Riferimenti	Caso (genere ed età)	Tipo di aberrazione clinica	Aberrazione genetica
	Maschio—2 mesi	TransitoriaAnomala	
Ferraris et al. [22]	Maschio—10 mesi	Mielopoiesi	Non
Kratz et al. [4]	Maschio—3 mesi	Leucopenia e TMD TM	
Bastida et al. [24]	Maschio—22 giorni	D TM	c.69A>T (Gln>Asn) Rit1
Bastida et al. [24]	Alla nascita	D Tr ansitoriaJMML e m	(F285S) nell'esone 8PTPN11 gen del(D61G) nell'esone PTPN11 e
O'Halloran et al. [25]		onosomia 7	Ser502Leu inPTPN11 gen e

5.2. Sindrome di Noonan (NS) e leucemia mielomonocitica giovanile

La JMML è una neoplasia mielodisplastica rara e aggressiva della prima infanzia, associata a eccessiva proliferazione di monociti e macrofagi. I soggetti affetti da JMML presentano splenomegalia, monocitosi, anemia, trombocitopenia e un elevato tasso di emoglobina fetale (HbF). Nei pazienti con NS, vi è un rischio elevato di sviluppare diversi tipi di tumori infantili, tra cui la JMML [26] (Tabella 3). Approssimativamente, il 90% dei bambini con JMML mostra mutazioni in uno dei seguenti cinque geni: PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 o CBL. A causa delle dimensioni e della complessità del gene NF1, la diagnosi di NF1 nei bambini con JMML era precedentemente basata sulla presenza di sei o più macchie caffelatte e di un genitore affetto. Una mutazione eterozigote può verificarsi nei geni PTPN11 e RAS, sia a livello somatico che germinale. Di conseguenza, gli screening genetici delle cellule leucemiche devono essere seguiti da studi su tessuti non emopoietici come fibroblasti, cellule ungueali, bulbi piliferi o cellule epiteliali buccali [21]. In generale, nella NS, la JMML mostra un decorso più benigno. Le varianti associate sono diverse dalle varianti patogene somatiche nella JMML associata a PTPN11, che, quando presenti come varianti germinali, sono associate alla NS neonatale letale [27]. Nel 1999, Choong et al. hanno descritto le condizioni di vita complessive di un neonato, nato alla 28a settimana, che presentava alla nascita caratteristiche fenotipiche attribuibili alla NS. Inoltre, alla nascita sono state osservate splenomegalia, trombocitopenia e leucocitosi (con percentuale aumentata di monociti). È stata quindi eseguita un'analisi del midollo osseo, stabilendo la diagnosi di JMML. Il bambino soffriva di infezioni respiratorie croniche, che hanno portato alla morte all'età di quattro mesi [28]. Cheong et al. hanno descritto un paziente neonato, nato a 36 settimane di gestazione, che presentava caratteristiche cliniche compatibili con una diagnosi di NS alla nascita. A circa 1 settimana di età, presentava epatosplenomegalia con anemia, trombocitopenia, leucocitosi (con monocitosi) e blasti al 2-6%. La JMML è stata dimostrata in un successivo aspirato del midollo osseo. Un'analisi molecolare ha mostrato una mutazione PTPN11, con una sostituzione C-T al nucleotide 218. Nonostante lo sforzo di organizzare un trapianto di midollo osseo, il paziente è morto all'età di 10 settimane a causa di insufficienza respiratoria [29]. Ortiz et al. hanno anche descritto un caso di JMML in NS caratterizzato da un'alterazione a livello del gene KRAS2. Lo studio è stato condotto su un adolescente (16 anni) con una storia di splenomegalia, linfoadenopatia, bassa statura e sviluppo sessuale ritardato, che presentava distensione addominale, ortopnea e sudorazioni notturne. Dopo un'analisi attenta, è stato osservato che mostrava numerose caratteristiche che clinicamente suggerivano NS. In termini di esami del sangue, mostrava una normale conta leucocitaria, con monocitosi, anemia e trombocitopenia; l'aspirato midollare mostrava una marcata ipercellularità e monociti tra il 5 e il 6%, con livelli di mieloblasti inferiori al 2%. È stata quindi eseguita una splenectomia. Il paziente è successivamente deceduto. Dopo la morte del paziente, un'analisi genetica ha mostrato una mutazione missense nel codone 13 del gene KRAS2, confermando la diagnosi di NS e JMML [30]. Inoltre, un progetto retrospettivo, condotto da Strullu M. et al. nel 2014, ha analizzato un gruppo di 1550 pazienti diagnosticati con NS; 641 di questi (41%) hanno rivelato una mutazione PTPN11. Tra questi 641 pazienti, 621 non soddisfacevano i criteri per una diagnosi di JMML; tuttavia, 16 di questi presentavano caratteristiche mieloproliferative (605 no), e 20 su 621 manifestavano i criteri per una diagnosi di JMML in NS [26].

Table 3. Cases of NS associated with JMML, as cited in the literature.

Reference	Case	Type of Hematological Malignancy	Genetic Aberration
Choong et al. [28]	At birth	JMML	Not specified
Cheong, J.L. et al. [29]	At birth	JMML	
Ortiz et al. [30]	16 years old	JMML	PTPN 11 mutation C-T substitution at 218
Strullu, M. et al. [26]	20 cases	JMML	KRAS 2 missense mutation at codon 13 (Gly-Cys) See reference [26]

5.3. Noonan Syndrome (NS) and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

As previously mentioned, a germline mutation of the PTPN11 gene has been detected in the development of almost 50% of NS cases [14]. This gene encodes for SHP-2, a phosphatase protein that is involved in the regulation of the intracellular signaling activity and which is required for the activation of the RAS/MAPK cascade. The over-activation of SHP-2 due to a mutation in the PTPN11 gene has been shown to be associated with some hematological malignancies such as B-cell precursor (BCP) ALL as a somatic aberration in 7% of cases [31]. Thus, PTPN11 mutations are not only associated with the occurrence of NS as germline aberrations, but they also play an important role in the development of ALL. BCP-ALL, although less frequently than JMML, has been reported in some cases of NS. This association was first described in 1993 by Piombo et al. They presented an unrecognized NS case of a 30-month-old male who developed BCP-ALL and died of relapse after having achieved a complete remission. The first explanation of this association was related to a similar finding in the pathogenesis of the NF1 [32]. Yamamoto et al. explored the prevalence of mutations in the PTPN11, RAS, and FLT3 genes in diagnostic samples from 95 Japanese children with ALL and identified missense mutations of PTPN11 in exon 3 and 8 in six children with BCP-ALL and NS. The same mutation in 922 A>G (N308D) was detected in both NS and BCP-ALL [33]. Furthermore, it has been reported that patients with BCP-ALL carrying somatic mutations in PTPN11 more frequently presented a hyperdiploid (HeH) karyotype than did those without PTPN11 mutations [34]. A possible explanation for this finding could be that hyperdiploid clones may show the amplification mutant PTPN11 allele but not the normal PTPN11 allele, and this might over-activate the SHP-2 protein to a level promoting leukemogenesis. Moreover, the association of HeH ALL and NS is underestimated, based on our retrospective evaluation: among 302 cases of ALL, we found 3 cases of HeH and NS. For this reason, we hypothesized that NS is the second most common genetic disease predisposed to the development of ALL, after Down syndrome. NS has also been associated with the simultaneous occurrence of ALL and JMML in the same patient, as reported by Pauli et al. They presented a girl with NS harboring a PTPN11 germline mutation c.417 G>C (p.E139D) who developed BCP-ALL at 16 months of age; during remission, at 4 years of age, JMML was diagnosed. A germline mutation in a heterozygous state was detected through the molecular genetic analysis of the lymphoblasts performed at the onset of ALL, while in the myelomonocytic blasts associated with JMML, the mutation p.E139D was identified to be in a homozygous state due to a uniparental disomy. Based on these findings, the pathogenesis of ALL and JMML in this patient is related to different mechanisms due to the occurrence of somatically acquired secondary chromosomal abnormalities [35]. While NS is frequently associated with BCP-ALL, T-lineage ALL is less common. One of the few cited cases was described by Kaya et al. A 9-year-old boy was diagnosed with medium-risk T-ALL while receiving growth hormone (GH) therapy for the treatment of short stature due to NS. At the end of treatment, he maintained the complete remission [36]. Germline mutations in the PTPN11 gene cause NS, as well as other syndromes such as LEOPARD syndrome (LS), an uncommon congenital disorder characterized by multiple lentigines, cardiac involvement, facial dysmorphism, retardation of growth, and deafness. The difference between the two syndromes is related to the exons in which the mutation is located: the two most frequent mutations found in LS are the heterozygous missense mutations Y279C in exon 7 and T468M in exon 12.

Tabella Casi di NS associati a JMML, citati in letteratura.**3.**

Riferimento	Caso	Tipo di neoplasia ematologica	Aberrazione genetica
Choong et al. [28]	Alla nascita	JMML JMML JMML	Non specificato
Cheong, J.L. et al. [29]	Alla nascita	JMML	PTPN 11 mutazione sostituzione C-T a 218
Ortiz et al. [30]	16 anni 20	JMML	2 mutazione missense al codone 13 (Gly- KRAS Cys)
Strullu, M. et al. [26]	casi		Vedi riferimento [26]

5.3. Sindrome di Noonan (NS) e leucemia linfoblastica acuta (ALL)

Come accennato in precedenza, la mutazione della PTPN11 gene has been detected nello sviluppo quasi il 50% dei casi di NS [14]. Questo gene codifica per SHP-2, una proteina fosfatasi coinvolta nella regolazione dell'attività di segnalazione intracellulare e necessaria per l'attivazione della cascata RAS/MAPK. È stato dimostrato che l'iperattivazione di SHP-2 dovuta a una mutazione nel gene PTPN11 è associata ad alcune neoplasie ematologiche come la leucemia linfoblastica acuta a precursori delle cellule B (BCP) come aberrazione somatica nel 7% dei casi [31]. Pertanto, le mutazioni PTPN11 non sono solo associate al verificarsi di NS come aberrazioni della linea germinale, ma svolgono anche un ruolo importante nello sviluppo di LLA. La LLA BCP, sebbene meno frequentemente della LLA JMML, è stata segnalata in alcuni casi di NS. Questa associazione è stata descritta per la prima volta nel 1993 da Piombo et al. Hanno presentato un caso di NS non riconosciuto di un maschio di 30 mesi che ha sviluppato BCP-ALL ed è morto di ricaduta dopo aver raggiunto una remissione completa. La prima spiegazione di questa associazione era correlata a un risultato simile nella patogenesi della NF1 [32]. Yamamoto et al. hanno esplorato la prevalenza di mutazioni nei geni PTPN11, RAS e FLT3 in campioni diagnostici di 95 bambini giapponesi con ALL e hanno identificato mutazioni missense di PTPN11 nell'esone 3 e 8 in sei bambini con BCP-ALL e NS. La stessa mutazione in 922 A>G (N308D) è stata rilevata sia in NS che in BCP-ALL [33]. Inoltre, è stato riportato che i pazienti con BCP-ALL portatori di mutazioni somatiche in PTPN11 presentavano più frequentemente un cariotipo iperdiploide (HeH) rispetto a quelli senza mutazioni PTPN11 [34]. Una possibile spiegazione di questa scoperta potrebbe essere che i cloni iperdiploidi possono mostrare l'allele mutante di amplificazione PTPN11 ma non l'allele normale PTPN11, e questo potrebbe sovra-attivare la proteina SHP-2 a un livello che promuove la leucemogenesi. Inoltre, l'associazione di HeH ALL e NS è sottostimata, in base alla nostra valutazione retrospettiva: tra 302 casi di ALL, abbiamo trovato 3 casi di HeH e NS. Per questo motivo, abbiamo ipotizzato che NS sia la seconda malattia genetica più comune predisponente allo sviluppo di ALL, dopo la sindrome di Down. NS è stata anche associata alla comparsa simultanea di ALL e JMML nello stesso paziente, come riportato da Pauli et al. Hanno presentato una ragazza con NS che ospitava una mutazione germinale PTPN11 c.417 G>C (p.E139D) che ha sviluppato BCP-ALL a 16 mesi di età; durante la remissione, a 4 anni di età, è stata diagnosticata JMML. Una mutazione della linea germinale in stato eterozigote è stata rilevata attraverso l'analisi genetica molecolare dei linfoblasti eseguita all'esordio della LLA, mentre nei blasti mielomonocitici associati alla JMML, la mutazione p.E139D è stata identificata come in stato omozigote a causa di una disomia uniparentale. Sulla base di questi risultati, la patogenesi della LLA e della JMML in questo paziente è correlata a meccanismi diversi dovuti al verificarsi di anomalie cromosomiche secondarie acquisite somaticamente [35]. Mentre la NS è frequentemente associata alla LLA BCP, la LLA T-lineage è meno comune. Uno dei pochi casi citati è stato descritto da Kaya et al. A un bambino di 9 anni è stata diagnosticata una LLA T a rischio medio durante la terapia con ormone della crescita (GH) per il trattamento della bassa statura dovuta alla NS. Alla fine del trattamento, ha mantenuto la remissione completa [36]. Le mutazioni germinali nel gene PTPN11 causano la NS, così come altre sindromi come la sindrome di LEOPARD (LS), un raro disturbo congenito caratterizzato da lentiggini multiple, coinvolgimento cardiaco, dismorfismi facciali, ritardo della crescita e sordità. La differenza tra le due sindromi è correlata agli esoni in cui è localizzata la mutazione: le due mutazioni più frequenti riscontrate nella LS sono le mutazioni eterozigoti missense Y279C nell'esone 7 e T468M nell'esone 12.

Instead, NS mutations are clustered in exons 3 and 8, respectively. Laux et al. presented the case of an 8-year-old girl with LS who developed B-ALL (Table 4) [37]. So far, whether and how this type of mutation can affect the risk of developing hematologic malignancies still needs to be clarified. The PTPN11 gene is mainly involved in the development of NS, but is not the only gene involved; in recent years, novel genes have been described relating to NS, including RRAS, RASA2, LZTR1, SOS2, A2ML1, and PPP1CB. Chinton et al. studied 14 patients with NS and the germline variants in the LZTR1 gene. Among them, 50% presented heart defects and neurodevelopmental delay or learning disabilities, 21% displayed short stature, and one patient developed ALL, showing that leukemia could also be present with other mutations occurring in NS [38].

Table 4. Cases of NS associated with ALL, as cited in the literature.

References	Cases	Type of Hematological Malignancy	Genetic Aberration
Piombo et al. [32]	30-month-old	BCP-ALL	PTPN11 mutation not specified
Yamamoto et al. [33]	6 out of 95 children	BCP-ALL	
Laux et al. [37]	8-year-old	BCP-ALL ^	922A>G (N308D) in PTPN11
Pauli et al. [35]	4-year-old	BCP-ALL and JMML	c.836 A>G, in exon 7 in PTPN11
Sakamoto et al. [34]	6-year-old	BCP-ALL	c.417 G>C (p.E139D) PTPN11
Chinton et al. [38]	3-year-old	BCP-ALL	ci922 A>G; (p. N308D) in PTPN11
Kaya et al. [36]	9-year-old	T-ALL	c.742 G>A (p. Gly248Arg) in LZTR1 1502 G>A (p. Arg501Lys) in PTPN11

^ = in a case with LEOPARD syndrome.

5.4. Noonan Syndrome (NS) and Other Malignancies

The association between NS and hematologic malignancies is relevant, but this relationship could also extend to solid tumors. The majority of solid cancers occurring in NS patients includes rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, and glioma [4]. Some of these tumors carried uncommon mutations or presented with unusual diagnoses (Table 5). Cianci et al. reported the association between Burkitt lymphoma and NS due to an RAF1 gene mutation [39]. The RAF1 gene mutations show low incidence, accounting for 5–10% of NS cases, with many patients presenting with hypertrophic cardiomyopathy as a specific cardiologic feature. The reported patient was diagnosed with NS at 5 months of age, and when he was 7 years old, he manifested a t(8;14) positive Burkitt lymphoma. He achieved complete remission, without any side effects related to the chemotherapy [39]. Also in the field of lymphoma, Avery et al. described a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NS/LAH), caused by a germline mutation in SHOC2, who presented with cutaneous T-cell lymphoma [40]. This mutation is very rare in NS and account for 1,5% of NS cases [40]. It is not only associated with NS but also with this uncommon disorder, presenting with additionally ectodermal abnormalities, e.g., thin loose anagen hair, cutaneous hyperpigmentation, palmar/plantar wrinkling, hyper-elastic skin, and atopic dermatitis. Indeed, the SHOC2 gene modulates the RAS/MAPK signaling pathway but also the proliferation and differentiation of epithelial stem cells in the skin and hair follicles, thus suggesting the association with cutaneous lymphoma as well [40]. Another rare association is a link with colorectal cancer. Prasad et al. reported the case of girl diagnosed with NS associated with a germline mutation SOS1 gene, who, at 14 years of age, presented with colon adenocarcinoma, without any association with other hereditary cancer syndromes [41]. Tumor analysis revealed three mutations: one germline (SOS1 pathogenic for NS) and two somatic (a TP53 missense mutation and NCOR1 nonsense mutations). A possible explanation of this case is that the Ras signaling pathway has been shown to play an important role in the pathogenesis of adult colorectal cancer (CRC), and some of the same somatically mutated genes causing adult CRC could be mutated in the germline of many cancer-predisposition syndromes. The RAS/MAPK pathways are also implicated in the development of sporadic low-grade glial tumors comprising disembryoplastic neuroepithelial tumors (DNETs). DNETs typically present as rare, solitary, benign, WHO grade 1,

Invece, le mutazioni NS sono raggruppate rispettivamente negli esoni 3 e 8. Laux et al. hanno presentato il caso di una bambina di 8 anni con LS che ha sviluppato B-ALL (Tabella 4) [37]. Finora, se e come questo tipo di mutazione possa influenzare il rischio di sviluppare neoplasie ematologiche deve ancora essere chiarito. Il gene PTPN11 è principalmente coinvolto nello sviluppo di NS, ma non è l'unico gene coinvolto; negli ultimi anni sono stati descritti nuovi geni relativi a NS, tra cui RRAS, RASA2, LZTR1, SOS2, A2ML1 e PPP1CB. Chinton et al. hanno studiato 14 pazienti con NS e le varianti germinali nel gene LZTR1. Tra questi, il 50% presentava difetti cardiaci e ritardo neuroevolutivo o difficoltà di apprendimento, il 21% mostrava bassa statura e un paziente aveva sviluppato leucemia linfoblastica acuta, dimostrando che la leucemia potrebbe essere presente anche con altre mutazioni che si verificano nella NS [38].

Tabella4 Casi di NS associati a LLA, citati in letteratura.

Riferimenti	Casi	Tipo di neoplasia ematologica	Aberrazione genetica
Piombo et al. [32]	30 mesi 6 bambini	BCP-ALL BCP-ALL BCP-	Mutazione PTPN11 non specificata
Yamamoto et al. [33]	su 95 8 anni 4 anni	ALL ^ BCP-ALL e JMML	922A>G (N308D) in PTPN11
Laux et al. [37]	6 anni 3 anni 9 anni	BCP-ALL BCP-ALL T-ALL	c.836 A>G, nell'esonePTPN11
Pauli et al. [35]			7 in c.417 G>CPTPN11
Sakamoto et al. [34]			c.1217A>G (p. N308D) in PTPN11
Chinton et al. [38]			c.742 G>A (p. Gly248Arg) in LZTR1
Kaya et al. [36]			1502 G>A (pag. Arg501Lys) PTPN11

^ = in un caso con sindrome LEOPARD.

5.4. Sindrome di Noonan (NS) e altre neoplasie

L'associazione tra NS e neoplasie ematologiche è rilevante, ma questa relazione potrebbe estendersi anche ai tumori solidi. La maggior parte dei tumori solidi che si verificano nei pazienti con NS include rhabdomyosarcoma, neuroblastoma e glioma [4]. Alcuni di questi tumori presentavano mutazioni non comuni o presentavano diagnosi insolite (Tabella 5).

Cianci et al. hanno riportato l'associazione tra linfoma di Burkitt e NS dovuta a una mutazione del gene RAF1 [39]. Le mutazioni del gene RAF1 mostrano una bassa incidenza, rappresentando il 5-10% dei casi di NS, con molti pazienti che presentano cardiomiopatia ipertrofica come caratteristica cardiologica specifica. Il paziente riportato è stato diagnosticato con NS all'età di 5 mesi e quando aveva 7 anni ha manifestato un linfoma di Burkitt t(8;14) positivo. Ha raggiunto la remissione completa, senza effetti collaterali correlati alla chemioterapia [39]. Sempre nel campo del linfoma, Avery et al. hanno descritto un paziente con sindrome di tipo Noonan con capelli anagen lassi (NS/LAH), causata da una mutazione germinale in SHOC2, che presentava un linfoma cutaneo a cellule T [40]. Questa mutazione è molto rara nella NS e rappresenta l'1,5% dei casi di NS [40]. Non è solo associata alla NS ma anche a questo raro disturbo, che si presenta con anomalie ectodermiche aggiuntive, ad esempio, capelli sottili e lassi in anagen, iperpigmentazione cutanea, rughe palmari/plantari, pelle iperelastica e dermatite atopica.

Infatti, il gene SHOC2 modula il percorso di segnalazione RAS/MAPK ma anche la proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali epiteliali nella pelle e nei follicoli piliferi, suggerendo così anche l'associazione con il linfoma cutaneo [40]. Un'altra rara associazione è un collegamento con il cancro del colon-retto. Prasad et al. hanno riportato il caso di una ragazza a cui era stata diagnosticata una NS associata a una mutazione germinale del gene SOS1, che, all'età di 14 anni, si è presentata con un adenocarcinoma del colon, senza alcuna associazione con altre sindromi tumorali ereditarie [41]. L'analisi del tumore ha rivelato tre mutazioni: una germinale (SOS1 patogena per la NS) e due somatiche (una mutazione missense di TP53 e mutazioni nonsense di NCOR1). Una possibile spiegazione di questo caso è che è stato dimostrato che il pathway di segnalazione Ras svolge un ruolo importante nella patogenesi del cancro coloretale (CRC) dell'adulto e alcuni degli stessi geni mutati somaticamente che causano il CRC dell'adulto potrebbero essere mutati nella linea germinale di molte sindromi predisponenti al cancro. I pathway RAS/MAPK sono anche implicati nello sviluppo di tumori gliali sporadici di basso grado comprendenti tumori neuroepiteliali disembrionoplastici (DNET). I DNET si presentano tipicamente come rari, solitari, benigni, di grado 1 secondo l'OMS,

cortical tumors, commonly detected in the temporal lobes and considered to be a frequent cause of intractable epilepsy [42]. They could be part of the tumor spectrum associated with PTPN11-driven NS, as reported by Siegfried et al. [43]. Furthermore, McWilliams et al. presented the case of an 8-year-old boy with NS, confirmed by identification of a PTPN11 mutation, who presented with DNET while receiving growth hormone (GH) treatment due to his short stature. Even though a clear relationship between GH therapy and brain tumor onset has not been demonstrated, it is recommended that physicians should be aware of the possibility of increased neoplasia risk and that they should make judicious use of GH therapy for patients with tumor-predisposition syndromes such as NS [44]. As reported above, NS is commonly associated with glioma as CNS tumors. Lodi et al. described a 13-year-old girl with NS related to a PTPN11 mutation who developed a glioneuronal neoplasm of the left temporal lobe. Molecular characterization of this tumor revealed high levels of phosphorylated mTOR (pMTOR); therefore, a therapy based on an mTOR inhibitor (everolimus) was administered. The treatment was well tolerated, leading to a stabilization of the tumor, which was surgically removed [45]. Within the gliomas associated with NS, the optic pathway tumors are rare, but are frequently manifested in about 15% of patients with NF-1 below the age of 6 years. Although this event is unlikely, Sair et al. described the case of a 14-year-old boy with NS and PTPN11 mutation who was diagnosed with optic nerve pilomyxoid astrocytoma [46]. Despite being rare, sub-ependymoma associated with NS has also been reported. Boonyawat et al. presented the case of an 11-year-old patient with NS and a PTPN11 mutation who was diagnosed with subependymoma in the fourth ventricle [47]. Although there is no certain relationship between the specific PTPN11 mutation and the incidence of cancer, almost 15% of brain tumors in PTPN11 mutation-associated NS were associated with the heterozygous form of the p.Asn308Asp mutation. Therefore, attention should be focused on investigating CNS tumors in patients with NS bearing a PTPN11 mutation.

PTPN11 mutations and the RAS pathway may also play a role in the pathogenesis of rhabdomyosarcoma (RMS) [48]. Indeed, Jongmans et al. reported an NS patient with a de novo germline SOS1 mutation (identified in about 13% of NS cases) who developed an embryonal RMS at four years of age. The heterozygous germline mutation was homozygously present in the embryonal RMS of the child. The authors hypothesized that there could be an association between this germline mutation of the SOS1 gene and the tumor development. In order to prove this, they screened the DNA isolated from 20 cases with sporadic embryonal RMS for somatic mutations. Currently, no pathogenic mutations have been detected, suggesting that SOS1 does not play an important role in the onset of embryonal RMS outside the context of NS, identifying this as an uncommon event [49].

Table 5. Cases of NS associated with other malignancies, as cited in the literature.

References	Cases (Age—Gender)	Type of Tumor	Genetic Aberration
Jongmans et al. [49]	4-year-old male	Embryonal RMS	c.2183 A>T (p.Lys728Ile) in SOS1
Cianci et al. [39]	7-year-old male	Burkitt lymphoma	c.776 C>T (p.Ser259Phe) in RAF1
Nair et al. [46]	14-year-old male	Astrocytoma	c.417G>C in exon 4 of PTPN11
McWilliams et al. [44]	8-year-old male	DNET	p.Glu139Asp in PTPN11
Prasad et al. [41]	14-year-old female	Colorectal cancer	c.1310 T>C (p. Ile437Thr) in SOS1
Boonyawat et al. [47]	11-year-old female	Subependymoma	c.922 A>G (p.Asn308Asp) in PTPN11
Lodi et al. [45]	13-year-old female	Glioma	c.922 A>G, p.Asn308Asp in PTPN11
Avery et al. [40]	25-year-old female	T-cell lymphoma	c.4 A>G p.S2G in SHOC2

6. Recommendations and Conclusions

Since NS is often diagnosed later in life, each NS patient with hematological malignancy or solid tumor requires an individualized multidisciplinary management approach owing a different prognosis based on individual symptoms and disease severity. Despite the presence of a hematological disease or a solid tumor, these patients need to be followed throughout their lifetimes in order to understand the impact of the main genetic aberration

tumori corticali, comunemente rilevati nei lobi temporali e considerati una causa frequente di epilessia intrattabile [42]. Potrebbero far parte dello spettro tumorale associato a NS guidata da PTPN11, come riportato da Siegfried et al. [43]. Inoltre, McWilliams et al. hanno presentato il caso di un bambino di 8 anni con NS, confermato dall'identificazione di una mutazione PTPN11, che presentava DNET durante il trattamento con ormone della crescita (GH) a causa della sua bassa statura. Sebbene non sia stata dimostrata una chiara relazione tra la terapia con GH e l'insorgenza di tumori al cervello, si raccomanda che i medici siano consapevoli della possibilità di un aumento del rischio di neoplasia e che facciano un uso giudizioso della terapia con GH per i pazienti con sindromi di predisposizione al tumore come NS [44]. Come riportato sopra, NS è comunemente associato a glioma come tumori del SNC. Lodi et al. hanno descritto una ragazza di 13 anni con NS correlata a una mutazione PTPN11 che ha sviluppato una neoplasia glioneuronale del lobo temporale sinistro. La caratterizzazione molecolare di questo tumore ha rivelato alti livelli di mTOR fosforilato (pMTOR); pertanto, è stata somministrata una terapia basata su un inibitore di mTOR (everolimus). Il trattamento è stato ben tollerato, portando a una stabilizzazione del tumore, che è stato rimosso chirurgicamente [45]. All'interno dei gliomi associati a NS, i tumori delle vie ottiche sono rari, ma si manifestano frequentemente in circa il 15% dei pazienti con NF-1 di età inferiore ai 6 anni. Sebbene questo evento sia improbabile, Sair et al. hanno descritto il caso di un ragazzo di 14 anni con NS e mutazione PTPN11 a cui è stato diagnosticato un astrocitoma pilomixoido del nervo ottico [46]. Nonostante sia raro, è stato segnalato anche il subependimoma associato a NS. Boonyawat et al. hanno presentato il caso di un paziente di 11 anni con NS e una mutazione PTPN11 a cui è stato diagnosticato un subependimoma nel quarto ventricolo [47]. Sebbene non vi sia una relazione certa tra la specifica mutazione PTPN11 e l'incidenza del cancro, quasi il 15% dei tumori cerebrali nella NS associata alla mutazione PTPN11 erano associati alla forma eterozigote della mutazione p.Asn308Asp. Pertanto, l'attenzione dovrebbe essere focalizzata sullo studio dei tumori del SNC nei pazienti con NS portatori di una mutazione PTPN11. Le mutazioni PTPN11 e il pathway RAS possono anche svolgere un ruolo nella patogenesi del rhabdomyosarcoma (RMS) [48]. Infatti, Jongmans et al. hanno segnalato un paziente NS con una mutazione germinale de novo SOS1 (identificata in circa il 13% dei casi di NS) che ha sviluppato un RMS embrionale all'età di quattro anni. La mutazione germinale eterozigote era presente in modo omozigote nel RMS embrionale del bambino. Gli autori hanno ipotizzato che potesse esserci un'associazione tra questa mutazione germinale del gene SOS1 e lo sviluppo del tumore. Per dimostrarlo, hanno esaminato il DNA isolato da 20 casi con RMS embrionale sporadico per mutazioni somatiche. Attualmente, non sono state rilevate mutazioni patogene, il che suggerisce che SOS1 non svolge un ruolo importante nell'insorgenza del RMS embrionale al di fuori del contesto di NS, identificando questo come un evento raro [49].

Tabella Casi di NS associati ad altre neoplasie maligne, citati in letteratura.

Riferimenti	Casi (Età—Sesso)	Tipo di tumore	Aberrazione genetica
Jongmans et al. [49]	Maschio di 4 anni	RMS embrionale	c.2183 A>T (p.Lys728Ile) SOS1
Cianci et al. [39]	Maschio di 7 anni	Linfoma di Burkitt	nel c.776 C>T RAF1
Nair et al. [46]	Maschio di 14 anni	Astrocitoma DNET	(p.S4259C) nel gene PTPN11
McWilliams et al. [44]	Maschio di 8 anni	Cancro coloretale	4 dp.Glu139Asp in PTPN11
Prasad et al. [41]	Maschio di 14 anni	Subependimoma	c.1310 T>C (p. Ile437Thr) in SOS1
Boonyawat et al. [47]	Femmina di 11 anni	Glioma	c.922 A>G(p.Asn308Asp) inPTPN11
Lodi et al. [45]	Femmina di 13 anni	Linfoma a cellule T	c.922 A>G, p.Asn308Asp inPTPN11
Avery et al. [40]	Femmina di 25 anni		c.4 A>G p.S2G in SCHIO C2

6. Raccomandazioni e conclusioni

Poiché la NS viene spesso diagnosticata più tardi nella vita, ogni paziente con NS non affetto da neoplasia ematologica dovrebbe approcciare di gestione multidisciplinare individualizzato a causa di una prognosi diversa basata sui sintomi individuali e sulla gravità della malattia. Nonostante la presenza di una malattia ematologica o di un tumore solido, questi pazienti devono essere seguiti per tutta la vita al fine di comprendere l'impatto della principale aberrazione genetica

on the onset of secondary tumors or other debilitating diseases [13]. It is well known that guidelines are available for NS management [1,50], inducing the involved health care providers to increase beneficial lifelong patient outcomes. Conversely, the outcome for children and adolescents with NS and hematological malignancies or solid tumors is currently unknown because of the lack of early identification and the rare incidence among pediatric cases enrolled in current protocols; thus, a long follow-up period could yield this invaluable information. A prospective collaborative worldwide study should be proposed and performed.

At the end of this review, based on our experience and considerations, NS is confirmed to be a cancer-prone or cancer-predisposing syndrome. It could be strongly associated with hematological and solid malignancies. The germline mutations causing this syndrome often occurred as somatic mutations in cancers related to the NS, such as ALL or JMML. Our paradigmatic case (Case 1), apart from reporting the ALL vs. JMML sequence closely related to the PTPN11 germline alteration, showed the rarely described presentation of a TMD at birth, as is common in Down syndrome. Furthermore, the NS diagnosis was made after the ALL onset, and in our center, an incidence of 1% of NS cases with a secondary molecular diagnosis was retrospectively demonstrated. Considering the results of our literature overview, our case presents as a unique example, reminding healthcare providers to consider this syndrome as a possible cause behind some hematological malignancies associated with a specific phenotype. The opposite should also be considered, e.g., healthcare providers should also suspect the incidence of a hematological disease in a patient with NS in order to reach an early diagnosis. Strikingly, our review strongly suggests that Noonan syndrome is the second most common cancer-predisposing syndrome, after Down syndrome, in children with ALL, with the literature confirming that this relationship is currently underestimated.

Author Contributions: Conceptualization, L.L.N., M.A., and N.L.V.; methodology, L.L.N.; validation, L.L.N.; formal analysis, M.A. and N.L.V.; investigation, M.A., N.L.V., and M.L.R.; resources, L.L.N.; data curation, P.S., G.P., and E.C.; writing—original draft preparation, L.L.N., M.A., and N.L.V.; writing—review and editing, L.L.N., M.A., G.R., and A.D.C.; supervision, L.L.N.; project administration, L.L.N.; funding acquisition, L.L.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was partially supported by AIRC MFAG 2009–2012 (L.L.N.) and by IBISCUS onlus (M.A. and L.L.N.).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Azienda Policlinico di Catania (protocol code 110/2019/PO and date 15 October 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from the parents of all children involved in the study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Acknowledgments: We acknowledge IBISCUS-onlus and AIRC for their financial support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- 1 Roberts, A.E.; Allanson, J.E.; Tartaglia, M.; Gelb, B.D. Noonan syndrome. *Lancet* **2013**, *381*, 333–342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 2 Jongmans, M.C.; van der Burgt, I.; Hoogerbrugge, P.M.; Noordam, K.; Yntema, H.G.; Nillesen, W.M.; Kuiper, R.P.; Ligtenberg, M.J.; van Kessel, A.G.; van Krieken, J.H.; et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur. J. Hum. Genet.* **2011**, *19*, 870–874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 3 Hasle, H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm. Res.* **2009**, *72*, 8–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 4 Kratz, C.P.; Franke, L.; Peters, H.; Kohlschmidt, N.; Kazmierczak, B.; Finckh, U.; Bier, A.; Eichhorn, B.; Blank, C.; Kraus, C.; et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br. J. Cancer* **2015**, *112*, 1392–1397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

sull'insorgenza di tumori secondari o altre malattie debilitanti [13]. È noto che sono disponibili linee guida per la gestione della NS [1,50], che inducono gli operatori sanitari coinvolti ad aumentare i risultati benefici per i pazienti per tutta la vita. Al contrario, il risultato per bambini e adolescenti con NS e neoplasie ematologiche o tumori solidi è attualmente sconosciuto a causa della mancanza di identificazione precoce e della rara incidenza tra i casi pediatrici arruolati nei protocolli attuali; quindi, un lungo periodo di follow-up potrebbe fornire queste preziose informazioni. Dovrebbe essere proposto ed eseguito uno studio prospettico collaborativo a livello mondiale.

Alla fine di questa revisione, sulla base della nostra esperienza e delle nostre considerazioni, la NS è confermata come una sindrome incline al cancro o predisponente al cancro. Potrebbe essere fortemente associata a neoplasie ematologiche e solide. Le mutazioni della linea germinale che causano questa sindrome si sono spesso verificate come mutazioni somatiche in tumori correlati alla NS, come ALL o JMML. Il nostro caso paradigmatico (caso 1), oltre a riportare la sequenza ALL vs. JMML strettamente correlata all'alterazione della linea germinale PTPN11, ha mostrato la presentazione raramente descritta di un TMD alla nascita, come è comune nella sindrome di Down. Inoltre, la diagnosi di NS è stata fatta dopo l'insorgenza di ALL e, nel nostro centro, è stata dimostrata retrospettivamente un'incidenza dell'1% di casi di NS con una diagnosi molecolare secondaria. Considerando i risultati della nostra panoramica della letteratura, il nostro caso si presenta come un esempio unico, ricordando agli operatori sanitari di considerare questa sindrome come una possibile causa dietro alcune neoplasie ematologiche associate a uno specifico fenotipo. Dovrebbe essere preso in considerazione anche l'opposto, ad esempio, gli operatori sanitari dovrebbero anche sospettare l'incidenza di una malattia ematologica in un paziente con NS per raggiungere una diagnosi precoce.

Sorprendentemente, la nostra revisione suggerisce fortemente che la sindrome di Noonan è la seconda sindrome predisponente al cancro più comune, dopo la sindrome di Down, nei bambini con ALL, con la letteratura che conferma che questa relazione è attualmente sottostimata.

Contributi degli autori: concettualizzazione, L.L.N., M.A. e N.L.V.; metodologia, L.L.N.; convalida, L.L.N.; analisi formale, M.A. e N.L.V.; indagine, M.A., N.L.V. e M.L.R.; risorse, L.L.N.; cura dei dati, P.S., G.P. ed E.C.; stesura: preparazione della bozza originale, L.L.N., M.A. e N.L.V.; stesura: revisione e modifica, L.L.N., M.A., G.R. e A.D.C.; supervisione, L.L.N.; amministrazione del progetto, L.L.N.; acquisizione dei finanziamenti, L.L.N. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questo studio è stato parzialmente supportato da AIRC MFAG 2009–2012 (L.L.N.) e

da IBISCUS onlus (laurea specialistica e laurea triennale in giurisprudenza).

Dichiarazione del Comitato di revisione istituzionale: lo studio è stato condotto in conformità con la

Dichiarazione

Helsinki approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Policlinico di Catania (codice protocollo 10/2019) e data 15 ottobre 2019).

Dichiarazione di consenso informato: il consenso informato è stato ottenuto dai genitori di tutti i bambini

coinvolti nello studio. Dichiarazione di disponibilità dei dati: i contributi originali presentati nello studio sono inclusi nell'articolo, ulteriori richieste possono essere indirizzate all'autore corrispondente.

Ringraziamenti: Ringraziamo IBISCUS-onlus e AIRC per il loro sostegno finanziario.

Conflitti di interessi: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Riferimenti

1. Roberts, A.E.; Allanson, J.E.; Tartaglia, M.; Gelb, B.D. Sindrome di Noonan. *Lancetta* 2013, 381, 333–342. [CrossRef] [PubMed]
2. Jongmans, M.C.; van der Burgt, I.; Hoogerbrugge, P.M.; Noordam, K.; Yntema, H.G.; Nillesen, W.M.; Kuiper, R.P.; Ligtenberg, M.J.; van Kessel, A.G.; van Krieken, J.H.; et al. Rischio di cancro nei pazienti con sindrome di Noonan portatori di una mutazione PTPN11. *Euro. J. Hum. Genet.* 2011, 19, 870–874. [CrossRef] [PubMed]
3. Hasle, H. Malattie maligne nella sindrome di Noonan e disturbi correlati. *Horm. Res.* 2009, 72, 8–14. [CrossRef] [PubMed]
4. Kratz, C.P.; Franke, L.; Peters, H.; Kohlschmidt, N.; Kazmierczak, B.; Finckh, U.; Bier, A.; Eichhorn, B.; Blank, C.; Kraus, C.; et al. Spettro e frequenza del cancro tra i bambini con Noonan, Costello, e sindromi cardio-facio-cutanee. *Br. J. Cancer* 2015, 112, 1392–1397. [CrossRef] [PubMed]

5. Yamamoto, G.L.; Aguen, M.; Gos, M.; Hung, C.; Pilch, J.; Fahiminiya, S.; Abramowicz, A.; Cristian, I.; Buscarilli, M.; Naslavsky, M.S.; et al. Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. *J. Med. Genet.* **2015**, *52*, 413–421. [[CrossRef](#)]
6. Tartaglia, M.; Kalidas, K.; Shaw, A.; Song, X.; Musat, D.L.; van der Burgt, I.; Brunner, H.G.; Bertola, D.R.; Crosby, A.; Ion, A.; et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* **2002**, *70*, 1555–1563. [[CrossRef](#)]
7. Roberts, A.E.; Araki, T.; Swanson, K.D.; Montgomery, K.T.; Schiripo, T.A.; Joshi, V.A.; Li, L.; Yassin, Y.; Tamburino, A.M.; Neel, B.G.; et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat. Genet.* **2007**, *39*, 70–74. [[CrossRef](#)]
8. Aoki, Y.; Niihori, T.; Inoue, S.; Matsubara, Y. Recent advances in RASopathies. *J. Hum. Genet.* **2016**, *61*, 33–39. [[CrossRef](#)]
9. Brasil, A.S.; Pereira, A.C.; Wanderley, L.T.; Kim, C.A.; Malaquias, A.C.; Jorge, A.A.; Krieger, J.E.; Bertola, D.R. *PTPN11* and *KRAS* gene analysis in patients with Noonan and Noonan-like syndromes. *Genet. Test Mol. Biomark.* **2010**, *14*, 425–432. [[CrossRef](#)]
10. Lissewski, C.; Chune, V.; Pantaleoni, F.; De Luca, A.; Capri, Y.; Brinkmann, J.; Lepri, F.; Daniele, P.; Leenders, E.; Mazzanti, L.; et al. Variants of *SOS2* are a rare cause of Noonan syndrome with particular predisposition for lymphatic complications. *Eur. J. Hum. Genet.* **2021**, *29*, 51–60. [[CrossRef](#)]
11. Sarkozy, A.; Carta, C.; Moretti, S.; Zampino, G.; Digilio, M.C.; Pantaleoni, F.; Scioletti, A.P.; Esposito, G.; Cordeddu, V.; Lepri, F.; et al. Germline *BRAF* mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: Molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* **2009**, *30*, 695–702. [[CrossRef](#)]
12. Pires, L.V.L.; Bordim, R.A.; Maciel, M.B.R.; Tanaka, A.C.S.; Yamamoto, G.L.; Honjo, R.S.; Kim, C.A.; Bertola, D.R. Atypical, severe hypertrophic cardiomyopathy in a newborn presenting Noonan syndrome harboring a recurrent heterozygous *MRAS* variant. *Am. J. Med. Genet. A* **2021**, *185*, 3099–3103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zenker, M.; Edouard, T.; Blair, J.C.; Cappa, M. Noonan syndrome: Improving recognition and diagnosis. *Arch. Dis. Child.* **2022**, *107*, 1073–1078. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Tartaglia, M.; Mehler, E.L.; Goldberg, R.; Zampino, G.; Brunner, H.G.; Kremer, H.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Tartaglia, M.; Niemeyer, C.M.; Fragale, A.; Song, X.; Buechner, J.; Jung, A.; Hählen, K.; Hasle, H.; Licht, J.D.; Gelb, B.D.; et al. Somatic mutations in *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat. Genet.* **2003**, *34*, 148–150. [[CrossRef](#)]
16. Tartaglia, M.; Aoki, Y.; Gelb, B.D. The molecular genetics of RASopathies: An update on novel disease genes and new disorders. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **2022**, *190*, 425–439. [[CrossRef](#)]
17. Tartaglia, M.; Martinelli, S.; Cazzaniga, G.; Cordeddu, V.; Iavarone, I.; Spinelli, M.; Palmi, C.; Carta, C.; Pession, A.; Aricò, M.; et al. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic *PTPN11* mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia. *Blood* **2004**, *104*, 307–313. [[CrossRef](#)]
18. Conter, V.; Valsecchi, M.G.; Cario, G.; Zimmermann, M.; Attarbaschi, A.; Stary, J.; Niggli, F.; Dalla Pozza, L.; Elitzur, S.; Silvestri, D.; et al. Four additional doses of PEG-L-Asparaginase during the Consolidation Phase in the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol do not improve outcome and increase toxicity in High-Risk ALL: Results of a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* **2024**, *42*, 915–926. [[CrossRef](#)]
19. Sun, Y.Q.; Chang, Y.J.; Huang, X.J. Update on current research into haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* **2018**, *11*, 273–284. [[CrossRef](#)]
20. Athota, J.P.; Bhat, M.; Nampoothiri, S.; Gowrishankar, K.; Narayanachar, S.G.; Puttamalles, V.; Farooque, M.O.; Shetty, S. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations. *BMC Med. Genet.* **2020**, *21*, 50. [[CrossRef](#)]
21. Niemeyer, C.M. RAS diseases in children. *Haematologica* **2014**, *99*, 1653–1662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Ferraris, F.; Lanza, C.; Barisone, E.; Bertorello, N.; Farinasso, D.; Miniero, R. Transient abnormal myelopoiesis in Noonan syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2002**, *24*, 763–764. [[CrossRef](#)]
23. Nemcikova, M.; Vejvalkova, S.; Fenci, F.; Sukova, M.; Krepelova, A. A novel heterozygous *RIT1* mutation in a patient with Noonan syndrome, leukopenia, and transient myeloproliferation—a review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* **2016**, *175*, 587–592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bastida, P.; García-Miñaur, S.; Ezquieta, B.; Dapena, J.L.; Sanchez de Toledo, J. Myeloproliferative disorder in Noonan syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2011**, *33*, 43–45. [[CrossRef](#)]
25. O’Halloran, K.; Ritchey, A.K.; Djokic, M.; Friebling, E. Transient juvenile myelomonocytic leukemia in the setting of *PTPN11* mutation and Noonan syndrome with secondary development of monosomy 7. *Pediatr. Blood Cancer* **2017**, *64*, e26408. [[CrossRef](#)]
26. Strullu, M.; Caye, A.; Lachenaud, J.; Cassinat, B.; Gazal, S.; Fenneteau, O.; Pouvreau, N.; Pereira, S.; Baumann, C.; Contet, A.; et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J. Med. Genet.* **2014**, *51*, 689–697. [[CrossRef](#)]
27. Mason-Suares, H.; Toledo, D.; Gekas, J.; Lafferty, K.A.; Meeks, N.; Pacheco, M.C.; Sharpe, D.; Mullen, T.E.; Lebo, M.S. Juvenile myelomonocytic leukemia-associated variants are associated with neo-natal lethal Noonan syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **2017**, *25*, 509–511. [[CrossRef](#)]
28. Choong, K.; Freedman, M.H.; Chitayat, D.; Kelly, E.N.; Taylor, G.; Zipursky, A. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **1999**, *21*, 523–527. [[CrossRef](#)]
29. Cheong, J.L.; Moorkamp, M.H. Respiratory failure, juvenile myelomonocytic leukemia, and neonatal Noonan syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2007**, *29*, 262–264. [[CrossRef](#)]

5. Yamamoto, G.L.; Aguena, M.; Gos, M.; Hung, C.; Pilch, J.; Fahiminiya, S.; Abramowicz, A.; Cristian, I.; Buscarilli, M.; Naslavsky, M.S.; et al. Varianti rare in SOS2 e LZTR1 sono associate alla sindrome di Noonan. *J. Med. Genet.* 2015, 52, 413–421. [CrossRef]
6. Tartaglia, M.; Kalidas, K.; Shaw, A.; Song, X.; Musat, D.L.; van der Burgt, I.; Brunner, H.G.; Bertola, D.R.; Crosby, A.; Ion, A.; et al. Mutazioni PTPN11 nella sindrome di Noonan: spettro molecolare, correlazione genotipo-fenotipo ed eterogeneità fenotipica. Italiano: Mutazioni germinali gain-of-function in SOS1 causano la sindrome di Noonan. *Nat. Genet.* 2007, 39, 70–74. [CrossRef]
7. Aoki, Y.; Niihori, T.; Inoue, S.; Matsubara, Y. Recenti progressi nelle RASopatie. *J. Hum. Genet.* 2016, 61, 33–39. [CrossRef]
8. Brasil, A.S.; Pereira, A.C.; Wanderley, L.T.; Kim, C.A.; Malaquias, A.C.; Jorge, A.A.; Krieger, J.E.; Bertola, D.R. Analisi del gene PTPN11 e KRAS in pazienti con sindrome di Noonan e Noonan-like. *Genet. Test Mol. Biomark.* 2010, 14, 425–432. [CrossRef]
9. Lissewski, C.; Chune, V.; Pantaleoni, F.; De Luca, A.; Capri, Y.; Brinkmann, J.; Lepri, F.; Daniele, P.; Leenders, E.; Mazzanti, L.; et al. Le varianti di SOS2 sono una causa rara di sindrome di Noonan con particolare predisposizione alle complicazioni linfatiche. *Eur. J. Hum. Genet.* Italiano: 2021, 29, 51–60. [CrossRef]
10. Sarkozy, A.; Carta, C.; Moretti, S.; Zampino, G.; Digilio, M. C.; Pantaleoni, F.; Scioletti, A. P.; Esposito, G.; Cordeddu, V.; Lepri, F.; et al. Mutazioni germinali di BRAF nelle sindromi di Noonan, LEOPARD e cardiofaciocutanee: diversità molecolare e spettro fenotipico associato. *Hum. Mutat.* 2009, 30, 695–702. [CrossRef]
11. Pires, L. V. L.; Bordim, R. A.; Maciel, M. B. R.; Tanaka, A. C. S.; Yamamoto, G. L.; Honjo, R. S.; Kim, C. A.; Bertola, D. R. Cardiomiopatia ipertrofica atipica e grave in un neonato con sindrome di Noonan che ospita una variante eterozigote ricorrente di MRAS. *Am. J. Med. Genet. A* 2021, 185, 3099–3103. [CrossRef] [PubMed]
12. Zenker, M.; Edouard, T.; Blair, J.C.; Cappa, M. Sindrome di Noonan: migliorare il riconoscimento e la diagnosi. *Arch. Dis. Child.* 2022, 107, 1073–1078. [CrossRef] [PubMed]
13. Tartaglia, M.; Mehler, E.L.; Goldberg, R.; Zampino, G.; Brunner, H.G.; Kremer, H.; van der Burgt, I.; Crosby, A.H.; Ion, A.; Jeffery, S.; et al. Mutazioni in PTPN11, che codifica la proteina tirosina fosfatasi SHP-2, che causa la sindrome di Noonan. *Nat. Genet.* 2001, 29, 465–468. [CrossRef] [PubMed]
14. Tartaglia, M.; Niemeyer, C.M.; Fragale, A.; Song, X.; Buechner, J.; Jung, A.; Hählen, K.; Hasle, H.; Licht, J.D.; Gelb, B.D.; et al. Mutazioni somatiche in PTPN11 nella leucemia mielomonocitica giovanile, nelle sindromi mielodisplastiche e nella leucemia mieloide acuta. *Nat. Genet.* 2003, 34, 148–150. [CrossRef]
15. Tartaglia, M.; Aoki, Y.; Gelb, B.D. La genetica molecolare delle RASopatie: un aggiornamento sui nuovi geni delle malattie e sui nuovi disturbi. *Sono. J. Med. Il gene. C Semina. Con. Il gene.* 2022, 190, 425–439. [RifCroce]
16. Tartaglia, M.; Martinelli, S.; Cazzaniga, G.; Cordeddu, V.; Iavarone, I.; Spinelli, M.; Palmi, C.; Carta, C.; Pessione, A.; Aricò, M.; et al. Evidenza genetica del contributo correlato al lignaggio e allo stadio di differenziazione delle mutazioni somatiche di PTPN11 alla leucemogenesi nella leucemia acuta infantile. *Sangue* 2004, 104, 307–313. [CrossRef]
17. Conte, V.; Valsecchi, MG; Cario, G.; Zimmermann, M.; Attarbaschi, A.; Stary, J.; Nigli, F.; Dalla Pozza, L.; Elitzur, S.; Silvestri, D.; et al. Quattro dosi aggiuntive di PEG-L-Asparaginase durante la fase di consolidamento nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 non migliorano l'esito e aumentano la tossicità nella leucemia linfoblastica acuta ad alto rischio: risultati di uno studio randomizzato. *J. Clin. Oncol.* 2024, 42, 915–926. [CrossRef]
18. Sun, Y.Q.; Chang, Y.J.; Huang, X.J. Aggiornamento sulla ricerca attuale sul trapianto di cellule staminali emopoietiche aploidentiche. *Expert Rev. Hematol.* 2018, 11, 273–284. [CrossRef]
19. Athota, J.P.; Bhat, M.; Nampoothiri, S.; Gowrishankar, K.; Narayanachar, S.G.; Puttamalles, V.; Farooque, M.O.; Shetty, S. Studi molecolari e clinici su 107 individui affetti dalla sindrome di Noonan con mutazioni PTPN11. *BMC Med. Genet.* 2020, 21, 50. [CrossRef]
20. Niemeyer, C.M. Malattie RAS nei bambini. *Haematologica* 2014, 99, 1653–1662. [CrossRef] [PubMed]
21. Ferraris, F.; Lanza, C.; Barisone, E.; Bertorello, N.; Farinasso, D.; Miniero, R. Mielopoiesi anomala transitoria in Noonan sindrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002, 24, 763–764. [CrossRef]
22. Nemcikova, M.; Vejvalkova, S.; Fenci, F.; Sukova, M.; Krepelova, A. Una nuova mutazione eterozigote RIT1 in un paziente con sindrome di Noonan, leucopenia e mieloproliferazione transitoria: una revisione della letteratura. *Eur. J. Pediatr.* 2016, 175, 587–592. [CrossRef] [PubMed]
23. Bastida, P.; García-Miñaur, S.; Ezquieta, B.; Dapena, J.L.; Sanchez de Toledo, J. Disturbo mieloproliferativo nella sindrome di Noonan. *J. Pediatr. Ematologica. Oncologica.* 2011, 33, 43–45. [CrossRef]
24. O'Halloran, K.; Ritchey, A.K.; Djokic, M.; Friehling, E. Leucemia mielomonocitica giovanile transitoria nel contesto della mutazione PTPN11 e sindrome di Noonan con sviluppo secondario di monosomia 7. *Pediatr. Blood Cancer* 2017, 64, e26408. [CrossRef]
25. Strullu, M.; Caye, A.; Lachenaud, J.; Cassinat, B.; Gazal, S.; Fenneteau, O.; Pouvreau, N.; Pereira, S.; Baumann, C.; Contet, A.; et al. Leucemia mielomonocitica giovanile e sindrome di Noonan. *J. Med. Genet.* 2014, 51, 689–697. [CrossRef]
26. Mason-Suares, H.; Toledo, D.; Gekas, J.; Lafferty, K.A.; Meeke, N.; Pacheco, M.C.; Sharpe, D.; Mullen, T.E.; Lebo, M.S. Le varianti associate alla leucemia mielomonocitica giovanile sono associate alla sindrome di Noonan letale neonatale. *Eur. J. Hum. Genet.* 2017, 25, 509–511. [CrossRef]
27. Choong, K.; Freedman, M.H.; Chitayat, D.; Kelly, E.N.; Taylor, G.; Zipursky, A. Leucemia mielomonocitica giovanile e sindrome di Noonan sindrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999, 21, 523–527. [CrossRef]
28. Cheong, J.L.; Moorkamp, M.H. Insufficienza respiratoria, leucemia mielomonocitica giovanile e sindrome di Noonan neonatale. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007, 29, 262–264. [CrossRef]
- 29.

30. Ortiz, M.V.; Skoda-Smith, S.; Rauen, K.A.; Allan, R.W.; Slayton, W.B. Juvenile myelomonocytic leukemia in a 16-year-old with Noonan syndrome: Case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2012**, *34*, 569–572. [[CrossRef](#)]
31. Rehman, A.U.; Rahman, M.U.; Khan, M.T.; Saud, S.; Liu, H.; Song, D.; Sultana, P.; Wadood, A.; Chen, H.F. The Landscape of Protein Tyrosine Phosphatase (Shp2) and Cancer. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 3767–3777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Piombo, M.; Rosanda, C.; Pasino, M.; Marasini, M.; Cerruti, P.; Comelli, A. Acute lymphoblastic leukemia in Noonan syndrome: Report of two cases. *Med. Pediatr. Oncol.* **1993**, *21*, 454–455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Yamamoto, T.; Isomura, M.; Xu, Y.; Liang, J.; Yagasaki, H.; Kamachi, Y.; Kudo, K.; Kiyoi, H.; Naoe, T.; Kojima, S. PTPN11, RAS and FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* **2006**, *30*, 1085–1089. [[CrossRef](#)]
34. Sakamoto, K.; Imamura, T.; Asai, D.; Goto-Kawashima, S.; Yoshida, H.; Fujiki, A.; Furutani, A.; Ishida, H.; Aoki, Y.; Hosoi, H. Acute lymphoblastic leukemia developing in a patient with Noonan syndrome harboring a PTPN11 germline mutation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2014**, *36*, 136–139. [[CrossRef](#)]
35. Pauli, S.; Steinemann, D.; Dittmann, K.; Wienands, J.; Shoukier, M.; Möschner, M.; Burfeind, P.; Manukjan, G.; Göhring, G.; Escherich, G. Occurrence of acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia in a patient with Noonan syndrome carrying the germline PTPN11 mutation p.E139D. *Am. J. Med. Genet. A* **2012**, *158*, 652–658. [[CrossRef](#)]
36. Özya, Z.; Keser, E.; Atalay, E.; Kayhan, G.; Karamercan, S.; Topuz, B.; Kirkiz, S.; Koçak, Ü. Two distinct syndromic children with T-acute lymphoblastic leukemia: Noonan syndrome and Sotos syndrome. *Leuk. Res.* **2022**, *123*, 106981. [[CrossRef](#)]
37. Laux, D.; Kratz, C.; Sauerbrey, A. Common acute lymphoblastic leukemia in a girl with genetically confirmed LEOPARD syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2008**, *30*, 602–604. [[CrossRef](#)]
38. Chinton, J.; Huckstadt, V.; Mucciolo, M.; Lepri, F.; Novelli, A.; Gravina, L.P.; Obregon, M.G. Providing more evidence on LZTR1 variants in Noonan syndrome patients. *Am. J. Med. Genet. A* **2020**, *182*, 409–414. [[CrossRef](#)]
39. Cianci, P.; Tono, V.; Sala, A.; Locatelli, L.; Carta, C.; Rizzari, C.; Biondi, A.; Selicorni, A. A boy with Burkitt lymphoma associated with Noonan syndrome due to a mutation in RAF1. *Am. J. Med. Genet. A* **2013**, *161A*, 1401–1404. [[CrossRef](#)]
40. Avery, A.; Metcalf, J.S.; Maize, J.C.; Swanson, L.A. Cutaneous T-cell lymphoma in SHOC2 mutation-associated Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *JAAD Case Rep.* **2022**, *24*, 52–55. [[CrossRef](#)]
41. Prasad, R.M.; Mody, R.J.; Myers, G.; Mullins, M.; Naji, Z.; Geiger, J.D. A genome-wide analysis of colorectal cancer in a child with Noonan syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* **2018**, *65*, 27362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Thom, M.; Toma, A.; An, S.; Martinian, L.; Hadjivassiliou, G.; Ratilal, B.; Dean, A.; McEvoy, A.; Sisodiya, S.M.; Brandner, S. One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: An adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2011**, *70*, 859–878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Siegfried, A.; Cances, C.; Denuelle, M.; Loukh, N.; Tauber, M.; Cavé, H.; Delisle, M.B. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. *Am. J. Med. Genet. A* **2017**, *173*, 1061–1065. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. McWilliams, G.D.; SantaCruz, K.; Hart, B.; Clericuzio, C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am. J. Med. Genet. A* **2016**, *170*, 195–201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Lodi, M.; Boccuto, L.; Carai, A.; Cacchione, A.; Miele, E.; Colafati, G.S.; Diomedici Camassei, F.; DePalma, L.; DeBenedictis, A.; Ferretti, E.; et al. Low-Grade Gliomas in Patients with Noonan Syndrome: Case-Based Review of the Literature. *Diagnostics* **2020**, *10*, 582. [[CrossRef](#)]
46. Nair, S.; Fort, J.A.; Yachnis, A.T.; Williams, C.A. Optic nerve pilomyxoid astrocytoma in a patient with Noonan syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* **2015**, *62*, 1084–1086. [[CrossRef](#)]
47. Boonyawat, B.; Charoenpitakchai, M.; Suwanpakdee, P. A First Case Report of Subependymoma in PTPN11 Mutation-Associated Noonan Syndrome. *Case Rep. Neurol. Med.* **2019**, *209*, 6091059. [[CrossRef](#)]
48. Chen, Y.; Takita, J.; Hiwatari, M.; Igarashi, T.; Hanada, R.; Kikuchi, A.; Hongo, T.; Taki, T.; Ogasawara, M.; Shimada, A.; et al. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* **2006**, *45*, 583–591. [[CrossRef](#)]
49. Jongmans, M.C.; Hoogerbrugge, P.M.; Hilkens, L.; Flucke, U.; vanderBurgt, I.; Noordam, K.; Ruitkamp-Versteeg, M.; Yntema, H.G.; Nillesen, W.M.; Ligtenberg, M.; et al. Noonan syndrome, the SOS1 gene and embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* **2010**, *49*, 635–641. [[CrossRef](#)]
50. Romano, A.A.; Allanson, J.E.; Dahlgren, J.; Gelb, B.D.; Hall, B.; Pierpont, M.E.; Roberts, A.E.; Robinson, W.; Takemoto, C.M.; Noonan, J.A. Noonan Syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* **2010**, *126*, 746–759. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

30. Ortiz, M.V.; Skoda-Smith, S.; Rauen, K.A.; Allan, R.W.; Slayton, W.B. Leucemia mielomonocitica giovanile in un bambino di 16 anni con Sindrome di Noonan: rapporto di caso. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012, 34, 569–572. [CrossRef]
31. Rehman, A.U.; Rahman, M.U.; Khan, M.T.; Saud, S.; Liu, H.; Song, D.; Sultana, P.; Wadood, A.; Chen, H.F. Il paesaggio Proteina tirosina fosfatasi (Shp2) e cancro. *Curr. Pharm. Des.* 2018, 24, 3767–3777. [CrossRef] [PubMed]
32. Piombo, M.; Rosanda, C.; Pasino, M.; Marasini, M.; Cerruti, P.; Comelli, A. Acutelymphoblastic leukemia in Noonan syndrome: Segnalazione di due casi. *Med. Pediatr. Oncol.* 1993, 21, 454–455. [CrossRef] [PubMed]
33. Yamamoto, T.; Isomura, M.; Xu, Y.; Liang, J.; Yagasaki, H.; Kamachi, Y.; Kudo, K.; Kiyoi, H.; Naoe, T.; Kojima, S. PTPN11, RAS e Mutazioni FLT3 nella leucemia linfoblastica acuta infantile. *Leuk. Res.* 2006, 30, 1085–1089. [CrossRef]
34. Sakamoto, K.; Imamura, A.; H. Leucemia linfoblastica acuta che si sviluppa in un paziente con sindrome di Noonan che ospita una mutazione germinale PTPN11. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014, 36, 136–139. [CrossRef]
35. Pauli, S.; Steinemann, D.; Dittmann, K.; Wienands, J.; Shoukier, M.; Möschner, M.; Burfeind, P.; Manukjan, G.; Göhring, G.; Escherich, G. Presenza di leucemia linfoblastica acuta e leucemia mielomonocitica giovanile in un paziente con sindrome di Noonan portatore della mutazione germinale PTPN11 p.E139D. *Am. J. Med. Genet. A* 2012, 158, 652–658. [CrossRef] Kaya, Z.; Keser, E.; Akalay, E.; Kayhan, G.; Karamercan, S.; Topuz, B.; Kirkiz, S.; Koçak, Ü. Due bambini sindromici distinti con leucemia linfoblastica acuta T: sindrome di Noonan e sindrome di Sotos. *Leuk. Res.* 2022, 123, 106981. [CrossRef]
37. Laux, D.; Kratz, C.; Sauerbrey, A. Leucemia linfoblastica acuta comune in una ragazza con LEOPARD geneticamente confermata sindrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008, 30, 602–604. [CrossRef]
38. Chinton, J.; Huckstadt, V.; Mucciolo, M.; Lepri, F.; Novelli, A.; Gravina, L.P.; Obregon, M.G. Fornire ulteriori prove su LZTR1 varianti nei pazienti con sindrome di Noonan. *Am. J. Med. Genet. A* 2020, 182, 409–414. [CrossRef] Cianci, P.; Tono, V.; Sala, A.;
39. Locatelli, L.; Carta, C.; Rizzari, C.; Biondi, A.; Selicorni, A. Un ragazzo con linfoma di Burkitt associato alla sindrome di Noonan a causa di una mutazione in RAF1. *Am. J. Med. Genet. A* 2013, 161A, 1401–1404. [CrossRef]
40. Avery, A.; Metcalf, J.S.; Maize, J.C.; Swanson, L.A. Linfoma cutaneo a cellule T in mutazione SHOC2 associata a Noonan-like sindrome con capelli anagen caduti. *JAAD Case Rep.* 2022, 24, 52–55. [CrossRef]
41. Prasad, R.M.; Mody, R.J.; Myers, G.; Mullins, M.; Naji, Z.; Geiger, J.D. Analisi dell'intero genoma del cancro coloretale in un bambino con Sindrome di Noonan. *Pediatr. Blood Cancer* 2018, 65, 27362. [CrossRef] [PubMed]
42. Thom, M.; Toma, A.; An, S.; Martinian, L.; Hadjivassiliou, G.; Ratilal, B.; Dean, A.; McEvoy, A.; Sisodiya, S. M.; Brandner, S. Cento e uno tumori neuroepiteliali disembrionoplastici: una serie di epilessia nell'adulto con correlazioni immunoistochimiche, genetiche molecolari e cliniche e una revisione della letteratura. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2011, 70, 859–878. [CrossRef] [PubMed] 43. Siegfried, A.; Cances, C.; Denuelle, M.; Loukh, N.; Tauber, M.; Cavé, H.; Delisle, M. B. Sindrome di Noonans, mutazioni PTPN11 e tumori cerebrali. Un rapporto clinico e revisione della letteratura. *Am. J. Med. Genet A* 2017, 173, 1061–1065. [CrossRef] [PubMed]
44. McWilliams, G.D.; SantaCruz, K.; Hart, B.; Clericuzio, C. Presenza di DNET e altri tumori cerebrali nella sindrome di Noonan richiede cautela con la terapia con ormone della crescita. *Am. J. Med. Genet. A* 2016, 170, 195–201. [CrossRef] [PubMed]
45. Lodi, M.; Boccutto, L.; Carai, A.; Cacchione, A.; Miele, E.; Colafati, G.S.; Diomedici Camassei, F.; DePalma, L.; DeBenedictis, A.; Ferretti, E.; et al. Low-Grade Gliomas in Patients with Noonan Syndrome: Case-Based Review of the Literature. *Diagnostics* 2020, 10, 582. [CrossRef]
46. Nair, S.; Fort, J. A.; Yachnis, A. T.; Williams, C. A. Pilocitoma del nervo ottico in un paziente con sindrome di Noonan. *Pediatr. Cancro del sangue* 2015, 62, 1084–1086. [CrossRef]
47. Boonyawat, B.; Charoenpitakchai, M.; Suwanpakdee, P.A. Primo rapporto sul caso di Subependymoma PTPN11 associato alla mutazione Sindrome di Noonan. *Caso Rep. Neurol. Med.* 2019, 209, 6091059. [CrossRef]
48. Chen, Y.; Takita, J.; Hiwatari, M.; Igarashi, T.; Hanada, R.; Kikuchi, A.; Hongo, T.; Taki, T.; Ogasawara, M.; Shimada, A.; et al. Mutazioni dei geni PTPN11 e RAS nel rhabdomyosarcoma e nelle neoplasie ematologiche pediatriche. *Geni Cromosomi Cancro* 2006, 45, 583–591. [CrossRef]
49. Jongmans, M.C.; Hoogerbrugge, P.M.; Hilkens, L.; Flucke, U.; vanderBurg, I.; Noordam, K.; Ruitkamp-Versteeg, M.; Yntema, H.G.; Nillesen, W.M.; Ligtenberg, M.; et al., sindrome di Noonan, gene SOS1 e rhabdomyosarcoma embrionale. *Geni Cromosomi Cancro* 2010, 49, 635–641. [RifCroce]
50. Romano, A.A.; Allanson, J.E.; Dahlgren, J.; Gelb, B.D.; Hall, B.; Pierpont, M.E.; Roberts, A.E.; Robinson, W.; Takemoto, C.M.; Noonan, J.A. Sindrome di Noonan: caratteristiche cliniche, diagnosi e linee guida per la gestione. *Pediatrics* 2010, 126, 746–759. [CrossRef]

Disclaimer/Nota dell'editore: Le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli

dei singoli

autore/i e collaboratore/i, e non di MDPI e/o del/degli editore/i. MDPI e/o il/la editore/i, declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o proprietà derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.