

Paper of the month, April 2018

## Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants.

Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, Blair E, Borck G, Brinkmann J, Craigen W, Dung VC, Emrick L, Everman DB, van Gassen KL, Gulsuner S, Harr MH, Jain M, Kuechler A, Leppig KA, McDonald-McGinn DM, Can NTB, Peleg A, Roeder ER, Rogers RC, Sagi-Dain L, Sapp JC, Schäffer AA, Schanze D, Stewart H, Taylor JC, Verbeek NE, Walkiewicz MA, Zackai EH, Zweier C; Members of the Undiagnosed Diseases Network, Zenker M, Lee B, Biesecker LG.

Genet Med. 2018 Feb 22. doi: 10.1038/gim.2017.249. [Epub ahead of print]

---

Das Noonan-Syndrom ist eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen (geschätzte Häufigkeit etwa 1:3.000) und geht mit angeborenen Herzfehlern, Wachstums- und Entwicklungsstörungen einher. Seit 2001 wurden Mutationen in über 15 Genen, deren Genprodukte an der Steuerung des sog. RAS-MAPK-Signalweg beteiligt sind, als Ursache für dieses Syndrom gefunden. LZTR1 wurde erst vor Kurzem als neues Gen für das Noonan-Syndrom publiziert (Yamamoto et al.: J Med Genet 2015). Die Vererbung des Noonan-Syndroms ist für alle bislang genetisch geklärten Formen autosomal-dominant mit einer hohen Rate an Neumutationen. Für frühere klinische Beobachtungen von Familien mit scheinbar autosomal-rezessiver Vererbung des Noonan-Syndroms fehlte bisher die molekulargenetische Bestätigung.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben die Autoren erstmals mehrere Familien mit autosomal-rezessiver Vererbung des Noonan-Syndroms aufgrund von biallelischen LZTR1-Mutationen. Während die Eltern, die jeweils nur eine heterozygote Mutation tragen, keine klinischen Auffälligkeiten aufweisen, zeigen Kinder, die von beiden Eltern die LZTR1-Mutation erben, Zeichen des Noonan-Syndroms unterschiedlicher Ausprägung, zum Teil mit schwerwiegenden Komplikationen durch Herz-Gefäßanomalien und Leukämien. Diese Mutationen führen wahrscheinlich zum weitgehenden (aber nicht vollständigen) Verlust der Funktion von LZTR1 und unterscheiden sich von den dominant wirkenden LZTR1-Mutationen, die vorher beschrieben wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen erstmals die Existenz eines autosomal-rezessiv vererbten Noonan-Syndroms und haben damit große Bedeutung für die Diagnostik sowie die Beratung und Risikoeinschätzung in betroffenen Familien. Andererseits wirft diese Beobachtung auch ein neues Licht auf die Bedeutung und mögliche Funktion von LZTR1 als Modulator des RAS-MAPK-Signalwegs, was Gegenstand weiterer Forschungen sein wird.

---

**Kommentar von:**

Martin Zenker, [martin.zenker@med.ovgu.de](mailto:martin.zenker@med.ovgu.de)

## Paper of the month, April 2018

### Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants.

Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, Blair E, Borck G, Brinkmann J, Craigen W, Dung VC, Emrick L, Everman DB, van Gassen KL, Gulsuner S, Harr MH, Jain M, Kuechler A, Leppig KA, McDonald-McGinn DM, Can NTB, Peleg A, Roeder ER, Rogers RC, Sagi-Dain L, Sapp JC, Schäffer AA, Schanze D, Stewart H, Taylor JC, Verbeek NE, Walkiewicz MA, Zackai EH, Zweier C; Members of the Undiagnosed Diseases Network, Zenker M, Lee B, Biesecker LG.

Genet Med. 2018 Feb 22. doi: 10.1038/gim.2017.249. [Epub ahead of print]

---

Noonan syndrome is one of the most common genetic diseases with an estimated frequency of about 1 in 3,000. It is characterized by congenital cardiac anomalies as well as impaired growth and developmental delay. Since 2001, mutations in over 15 genes have been found to be causative for this syndrome. The products of these genes have in common that they are involved in the regulation of signalling through the RAS-MAPK pathway. LZTR1 is one of the most recently published genes for Noonan syndrome (Yamamoto et al.: J Med Genet 2015). Inheritance for all previously identified genetic defects leading to Noonan syndrome is uniformly autosomal dominant with a high proportion of *de novo* mutations. For previously observed instances of apparent autosomal recessive inheritance of Noonan syndrome, any molecular confirmation has been lacking, so far.

In the present article, the authors describe for the first time autosomal recessive inheritance of Noonan syndrome due to biallelic LZTR1 mutations in several families. While parents, who are carriers of heterozygous LZTR1 variants only, lack any phenotypic abnormalities, their children carrying mutations on both LZTR1 alleles display clinical features of Noonan syndrome with variable severity including also some lethal cases with cardiovascular disease and leukemia. The underlying LZTR1 mutations are supposed to lead to a (probably incomplete) loss of LZTR1 function and are different from previously described mutations that act in a dominant manner. These clinical and genetic data confirm the existence of a form of Noonan syndrome that is inherited in an autosomal recessive pattern. This knowledge is relevant for molecular diagnosis as well as counselling and risk estimation in affected families. Moreover, these findings shed a new light on the significance and possible function of LZTR1 as a modulator of RAS-MAPK signalling, which will have to be addressed by future studies.

---

#### Comment by

Martin Zenker, [martin.zenker@med.ovgu.de](mailto:martin.zenker@med.ovgu.de)