
EPONIMOS EN PEDIATRIA (14). ¿QUIÉN ES NOONAN?

Sara Suárez Cabezas¹, Miguel Angel Zafra Anta², Carmen María Hinojosa Mateo¹, Daniel Natera de Benito³.

1. MIR Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.
 2. Pediatra. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Comité de Historia de la AEP.
 3. Pediatra. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.
-
-

Introducción

La Cardiología Pediátrica en los EEUU emergió en los años 1930-60, con dos figuras destacadas, Maude Abbott (1869-1940) y Helen Brooke Taussig (1898-1986), dos *madres* de la Cardiología Pediátrica, ⁽¹⁾. Tras este periodo, la Cardiología Pediátrica se constituye en especialidad reconocida en EEUU, con su programa de formación (primer *subboard* en 1961). Jacqueline Anne Noonan es una pediatra cardióloga nacida en 1928, actualmente viva y activa intelectualmente, conocida especialmente por la caracterización en 1962 de un trastorno genético que asocia frecuentemente cardiopatía congénita y malformaciones extracardiacas, posteriormente llamado síndrome de Noonan. A J.A. Noonan se la puede considerar como una de las pioneras "de la segunda generación de la Cardiología Pediátrica". Véase figura 1.

La pronunciación original es *núnán* (diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina 2012).

Biografía de Jacqueline Anne Noonan (1928-)

Familia y formación académica

Nació el 28 de octubre de 1928 en Burlington (Vermont, EEUU). El apellido es de origen irlandés. Creció en Hartford. Ella misma refiere que desde los 5 años quería ser médico, y desde los siete, pediatra. Fue el primer miembro de su familia en ir a la universidad. Su familia era acomodada y le apoyó en sus estudios. Tenía 2 hermanas, más una que falleció ⁽²⁾. Estudió química en el Albertus Magnus College, New Haven (1950). Se graduó en medicina en la Universidad de Vermont, en 1954. Fue interna en el Hospital Memorial de la Universidad de Carolina del Norte. Completó la residencia en pediatría en el hospital

de Cincinnati. Se especializó en cardiología pediátrica con uno de sus pioneros, Alexander S. Nadas, en el *Children's Hospital* de Boston. Durante su especialización, estuvo 3 meses en anatomía patológica estudiando cardiopatías congénitas; fue entonces cuando realizó la primera descripción del "corazón izquierdo hipoplásico" ⁽³⁾. También realizó con Nadas publicaciones sobre transposición de grandes vasos, en *New England Journal of Medicine*, 1960. En 1959 fue contratada como el primer cardiólogo pediátrico de la Universidad de Iowa. Allí trabajó 2 años y medio, con mucha actividad clínica, incluyendo la realización de cateterismos cardiacos ⁽²⁾



Figura 1.
Jacqueline Anne Noonan.

Tomado de:
http://www.conestetoscopio.com/wp-content/uploads/2010/08/Noonan_2008.jpg

Doctora, profesora y pionera

En 1961, Noonan se entrevistó con John Githens, el primer jefe de pediatría de la Universidad de Kentucky (UK). En diciembre de 1961 se trasladó a la entonces recién creada facultad de medicina de la UK, 4 meses antes de que se abriera el Hospital Pediátrico. Parte de la población atendida en dicho hospital, del Este de Kentucky, era muy pobre, había casos con gran desnutrición y patología en relación con ella. Incluso, refiere Noonan, “temían el ingreso en el hospital” (como en la España de esa época).

En 1962, en la reunión de la Sociedad de Investigación pediátrica del Medio Oeste, comunicó 9 casos de niños con una cardiopatía congénita poco frecuente, estenosis valvular pulmonar, que tenían malformaciones extracardiacas asociadas, una apariencia física característica, con estatura corta y cuello con una membrana. Publicó con Ehmke el primer artículo en este tema en 1963 en *J. Pediatrics* (4), y en 1968 publicó en *Am J Child Dis* (5). Tras éstas y posteriores publicaciones, en 1971 este cua-

dro fue oficialmente llamado síndrome de Noonan (6).

En el hospital de la UK, Noonan trabajó en equipo con un cardiólogo de adultos, J Reeves; posteriormente también con G. Danielson, J. Utley y otros (2). Véanse figuras 1 y 2. El primer cirujano cardiovascular de la UK fue F. Spencer. Noonan fue profesora de la especialidad desde 1969. En 1974 fue nombrada jefa del departamento de pediatría. Se implicó activamente en tareas de gestión, facilitando el desarrollo de unidades de subespecialidad pediátrica. Se refiere con entusiasmo en los temas siguientes: desarrollo del programa de genética, con Bryan D. Hall, el Departamento de Medicina Psicosocial, con Abe Fooson; y el Departamento Universitario de Ciencias del Comportamiento (2). Del hospital se “jubiló” oficialmente en 1998. En la Facultad de la UK trabajó durante 40 años.

Se dotó una cátedra de investigación pediátrica con su nombre, y de ella se retiró parcialmente en 2007; pero siguió atendiendo pacientes y dando clases. Como profesora emérita seguía trabajando a los



Figura 2.

Jacqueline Anne Noonan y su equipo en la Universidad de Kentucky.

Tomado de: <https://www.flickr.com/photos/ukcollegeofmedicine/5488910137/in/photostream/>

85 años, a fecha febrero de 2014.

Funciones institucionales.

Otras publicaciones

Noonan ha desempeñado labores en puestos de varias instituciones: la Academia Americana de Pediatría, el *American Board of Pediatrics*, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón. Tiene más de 70 artículos originales, sobre cardiología pediátrica fundamentalmente, también sobre consideraciones éticas, sobre formación académica, otras tantas comunicaciones y unas 25 contribuciones en libros de texto. Ha seguido publicando durante toda su vida sobre el síndrome de Noonan. La última es una revisión del uso de GH, hormona de crecimiento, en la mencionada patología, en 2015 (7).

Definición del Síndrome de Noonan.

Genética

El síndrome de Noonan es un trastorno de origen genético cuyo diagnóstico a día de hoy continúa siendo clínico, tras confirmar

que el paciente presenta los criterios mayores y/o menores suficientes, publicados por van der Burgt en 1997 y en 2007. Véase la Tabla 1. El fenotipo es característico, aunque cambia con el tiempo y su expresividad es variable. Se caracteriza por ciertas anomalías faciales, talla baja, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar y/o miocardiopatía hipertrófica), alteraciones esqueléticas (cuello corto, pectus carinatum o excavatum) y retraso del desarrollo psicomotor de grado variable (8,9). Su herencia es autosómica dominante, aunque las formas esporádicas de novo son frecuentes.

En los últimos años se han identificado siete genes diferentes relacionados con el síndrome de Noonan y aunque el diagnóstico continúa siendo clínico, es recomendable realizar estudio genético para poder ofrecer un consejo genético adecuado (10). Aproximadamente en el 50% de los pacientes se identifican mutaciones en *PTPN11*, situado en el cromosoma 12q. La mayoría de los genes asociados al síndrome de Noonan están relacionados con la ruta de señalización RAS/MAPK, implicadas en el

Tabla 1.
Criterios diagnósticos del Síndrome de Noonan propuestos por van der Burgt

Score de puntuación de Síndrome de Noonan (SN)		
Característica	A= Mayor	B= Menor
Facial	Dismorfia facial característica	Dismorfia facial sugestiva
Cardiaca	Estenosis valvular pulmonar. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y o ECG típico de SN	Otras alteraciones
Talla	<p3	<p10
Pared torácica	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
Historia familiar	Pariente en primer grado con diagnóstico definitivo de SN	Pariente en primer grado con SN sugestivo
Otros	Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática	UNO de: Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática
<ul style="list-style-type: none"> • P3 o p10 se refiere a percentiles respecto a edad, con el rango de variación normal de p3-p97. • SN definitivo: 1 "A" más otro signo mayor o dos signos menores, 1 "B" más dos signos mayores o tres signos menores. 		
Tomado de referencias (8,9,12)		

control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular. Por ello, este síndrome se clasifica actualmente dentro de las llamadas "RASopatías", que también incluyen al síndrome de Costello, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo y síndrome de Legius. Los otros genes en los que la presencia de mutaciones causa un síndrome de Noonan son: *SOS1* (13%), *RAF1* (3-17%), *KRAS* (<5%), *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* (8,9,11). Por la mayor prevalencia de sus mutaciones, se recomienda que el estudio genético comience por el estudio de *PTPN11*.

Debido a su variabilidad fenotípica y, aunque puede asociar complicaciones graves e incapacitantes, el síndrome de Noonan continúa estando infradiagnosticado, es "un gran desconocido". Se estima una incidencia de 1/1.000-2.500 recién nacidos vivos, similar o mayor a síndromes cromosómicos. El diagnóstico diferencial debe incluir el síndrome de Turner, el síndrome alcohólico fetal, el síndrome de Williams y las RASopatías (síndrome de Costello, cardiofaciocutáneo, LEOPARD, neurofibromatosis tipo 1)

El pronóstico en general es bueno si existe un diagnóstico precoz y un manejo multidisciplinar adecuado. Al diagnóstico se recomienda una evaluación cardíaca que incluya ECG y ecocardiografía, evaluación oftalmológica y auditiva, estudio de la coagulación y ecografía renal. Si existe discapacidad intelectual debe realizarse una adaptación curricular individualizada a nivel escolar y ofrecerse apoyos educativos. Se puede valorar el tratamiento con GH por la talla baja.

Descripción clínica

- La facies característica (8,9,12), más evidente en la infancia temprana que en el adulto, incluye hipertelorismo, epicanthus, ptosis, desviación palpebral antimongoloide (95%), orejas de implantación baja, rotadas (90%). *Pterigium colli*, cuello corto, línea de implantación del pelo baja (55%).
- Alteraciones esqueléticas: *pectus carinatum* en la región superior del tórax y *pectum excavatum* en la inferior. Aumento de la distancia intermamilar (75-

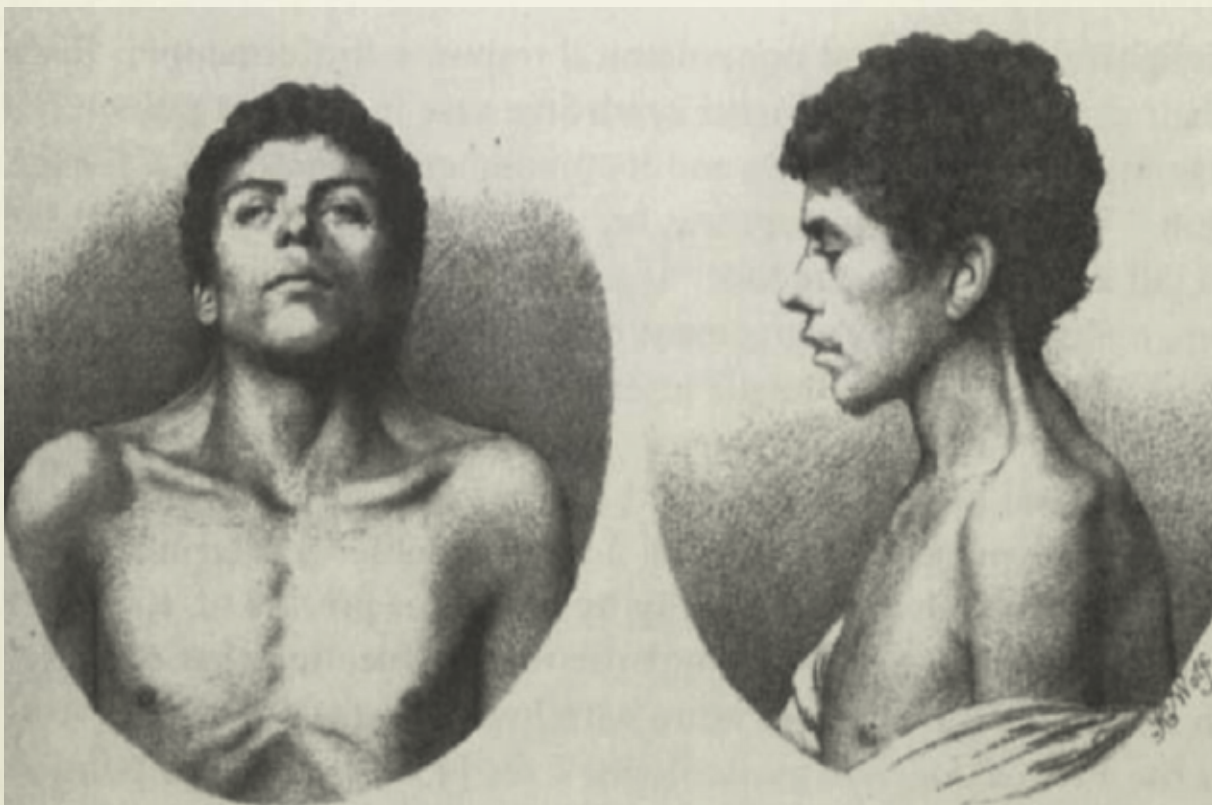


Figura 3.
El primer caso descrito compatible con S. de Noonan (1883, Kobylinski)

90%), desarrollo de escoliosis (15%), otras: *cubitus valgus*, clinobraquidactilia, hiperextensibilidad articular, etc

- Malformaciones cardíacas en el 50-80%, siendo la más frecuente la estenosis valvular pulmonar. Otras son miocardiopatía hipertrófica, defectos septales o alteraciones del ECG (S profunda en precordiales) con o sin cardiopatía estructural.
- Talla baja (70%). La talla al nacer suele ser normal. Pero durante la infancia se sitúa en percentiles bajos, hay retraso puberal y falta de pico puberal de crecimiento. La hormona de crecimiento se ha utilizado desde los años 80-90 del siglo XX para mejorar la talla final (7).
- Otras anomalías: displasia linfática (edema de dorso de manos y pies, quilotórax o linfangiectasias) (10), genitourinarias, criptorquidia, retraso madurativo y/o discapacidad intelectual (en general leve), diátesis hemorrágica, alteraciones oculares, sordera por otitis medias recurrentes y lesiones dermatológicas, malformación Chiari tipo I, mayor facilidad para fenómenos autoinmunes, leucemia ... (8,10).
- Prenatalmente hay polihidramnios en un tercio de pacientes, higroma quístico, engrosamiento del pliegue nucal, hidrotórax y otros. Se puede plantear el diagnóstico genético durante la gestación (11).

Van der Burgt en 1994 estableció unos criterios diagnósticos que aún se usan en la actualidad (8). Véase Tabla 1.

Origen del epónimo: el síndrome oculto dentro del síndrome

Opitz JM en 1965, en el congreso de *The Society Pediatric Research*, Philadelphia, propuso por primera vez la denominación de síndrome de Noonan. Había sido estudiante de medicina en Iowa y residente de pediatría de primer año en el departamento donde trabajó Noonan. (12,13).

Se atribuye la primera descripción del fenotipo facial del S. Noonan a Oskar Kobylinski (1856-1926), un estudiante de me-

dicina polaco de la universidad estona de Tartu, que en 1883 publica el caso de un varón de 20 años con cuello de aspecto palmeado (Figura 3) en una revista alemana de antropología y etnología (Kobylinski O. Ueber eine flughautähnliche Ausbreitung am Haise. Arch Anthropol 1883;14:342-8) (citado por Allanson (12,13) Syndrome of the month, Noonan syndrome. Journal of Medical Genetics 1987, 24, 9-13).

Funke O, en 1902 hace referencia a Kobylinski en relación a una niña de 15 años que presentaba el característico cuello palmeado y talla baja entre otras alteraciones. Aparece en este artículo por primera vez el nombre de "*Pterigium colli*". Durante los años siguientes muchos autores hacen referencia a este término; entre ellos, pueden reconocerse varios casos de síndrome de Noonan (Frawley 1925, Ostertag y Spaich, etc). En 1930 Ullrich publica el caso de una niña de 8 años con pterigium colli y talla baja que presentaba además una facies característica... Pero no es hasta 1938 cuando Turner engloba estas alteraciones físicas dentro de un posible síndrome (13). El 13 de junio de ese año, en la 22ª reunión anual de la Asociación a el Estudio de Secreciones Internas celebrado en San Francisco, California, Turner presenta una revisión en la que recoge el caso de 9 mujeres, 6 de ellas adolescentes, que asociaban *pterigium colli*, *cubitus valgus* e infantilismo sexual. Según palabras del propio autor "esta tríada en un mismo individuo resulta extremadamente rara, y no había sido descrita con anterioridad". En este artículo además, teoriza sobre una posible causa endocrina. Por otro lado, Ullrich, aboga por una causa congénita basándose en sus observaciones clínicas y en las investigaciones llevadas a cabo por Bonneville, un genetista, que encontró ratones con mutaciones que asociaban alteraciones similares en cuello y extremidades. Este conjunto de alteraciones fenotípicas y musculoesqueléticas tomó el nombre de síndrome de Turner en EEUU, y de Ullrich-Bonneville en Europa, probablemente por diferencias socio-culturales entre ambos territorios.

Hasta este momento existía una predominancia de sexo femenino. En 1943 Flavell propone el término de "síndrome de Turner masculino" para referirse a hombres con el fenotipo característico. Esto llevó a

más confusión, que se incrementó, al menos inicialmente, porque en 1959, Ford CE et al. (Lancet) revelaran una alteración cromosómica en muchos pacientes diagnosticados de S. Ullrich-Turner: la monosomía del X, que no se demostró en varones, ni en alguna de las mujeres investigadas.

En octubre de 1962, en *Midwest Society for Pediatric Research*, Cininnati, Jaqueline Noonan y Dorothy Ehmke publican una serie de 835 niños (Iowa, serie recogida en 1959-1961) con defectos cardíacos congénitos. En esta serie destacan 9 niños que presentaban estenosis pulmonar, fenotipo similar al del síndrome de Turner, talla baja, retraso cognitivo leve y cariotipo normal. Según Opitz⁽¹³⁾ es la primera publicación que demuestra que no sólo los varones, sino también mujeres, pueden presentar el llamado hasta entonces "Síndrome de Turner masculino" (alteraciones fenotípicas características y cariotipo normal), proponiendo, para evitar confusiones, el epónimo de Síndrome de Noonan.

En los años siguientes se describen otras alteraciones asociadas al síndrome, y finalmente, en 2001, Tartaglia et al descubren la relación del mismo con alteraciones del gen PTPN11, presentes en el 50% de los casos. Posteriormente se han ido describiendo mu-

chos otros genes implicados, la mayoría de ellos de la ruta Ras-MAPK. Véase la Tabla 2.

Reconocimientos a Jacqueline Noonan

Entre los premios y honores recibidos destacan: Premio Helen B. Frazer (1971), Harpers Bazaar de la Mejor Mujer doctora en América (1985), y el Mejor Doctor en América, junto con 6 colegas más (2008, <https://www.youtube.com/watch?v=jQv1fe9uabk> y en 2014 de la ACC). Ver Figura 4. Ha recibido el premio A. Bradley Soule de la facultad de medicina de la Universidad de Vermont, como alumna y mentora de estudiantes de medicina.

Hay un simposio Dr. Jacqueline A. Noonan que se organiza en Lexington, llamado "Un corazón de oro", para actualización a médicos y profesionales cuidadores sanitarios. Se encuentran agradecimientos públicos recientes de varios de sus primeros pacientes con cardiopatía, operadas, como MS (1962) o BB (1964) y, supervivientes durante muchas décadas⁽¹⁴⁾.

Primeras publicaciones de Síndrome de Noonan por españoles

En prensa médica española hemos encon-

Tabla 2.
Hitos en Síndrome de Noonan

1883.....	Kobylnski. Primer caso publicado. Varón de 20 años con cuello con pterigium
1902.....	Funke. Publicación de un paciente con cuello con pterigium y talla baja.
1930.....	Ullrich. Niña de 8 años con cuello con pterigium y talla baja.
1938.....	Turner. Mujer mayor con características faciales peculiares, cuello con pterigium, talla baja e infantilismo sexual.
1943.....	Flavell introduce el término Síndrome de Turner del varón.
1959.....	Se descubre la alteración cromosómica en el síndrome de Turner 45,X.
1960-1970....	Algunos casos diagnosticados como Turner, se encuadran realmente en el síndrome de Noonan.
1962.....	Noonan presenta la asociación clínica de fenotipo con malformación congénita cardíaca.
1968.....	Opitz nombra el síndrome de Noonan.
1970s y 80s: ..	publicaciones de alteraciones linfáticas incluyendo displasia linfática.
1983.....	Descripción de las alteraciones en la coagulación y disfunción plaquetaria.
1980s y 90s:...	primeras publicaciones sobre tratamiento con GH y S Noonan
1992.....	Descripción de alteraciones oculares.
1994.....	Mapeo genético del cromosoma 12
2001.....	Tartaglia et al. Mutación en el gen PTPN11
2006.....	Schubbert et al. KRAS
2007.....	Descripción de mutaciones en los genes SOS1 y RAF1

Tomado de referencias (8,9,12)

trado (búsqueda IME, Dialnet, PubMed) artículos citando el S. Noonan desde 1972, y, un año antes, Turner en varón:

- García Pérez D, Bustos Alarcón A, Lavín Rapp H. Síndrome de Turner en dos hermanos de distinto sexo. Sevilla Medicam. 1971; 3 (6): 17.
- Tafalla, Boldo, Forteza y cols. *Pterygium colli* (síndrome de Turner en el varón). Rev Esp Cir Plástica. 1971; 4(3): 185.
- Hernández M, Molina M, Zaballa J, Salcedo S. Síndrome de Noonan, síndrome de Turner y fenotipo Ullrich-Turner. Estudio clínico y citogenético de una observación. Bol Soc Vasco-Navarra Pediatr. 1972, 7(26): 97.
- Navarro González J, Fernández Recuerdo J, González-Meneses Pardo A. Síndrome de Noonan familiar. Bol Soc Canaria Pediatr. 1973; 7 (4): 151-160.
- Suárez Cabrera P, Baño R, Quero Jiménez M. Comunicación interauricular mal tolerada en el lactante: estudio de 11 casos. An Esp Pediatr. 1977 10(12): p 905-912. Un caso era un síndrome de Noonan.

Asociacionismo Noonan en la red

- Asociación Noonan España: <https://>

asociacionnoonan.wordpress.com/

- Asociación Noonan Internacional: <http://www.teamnoonan.org/>
- Guia de seguimiento y Gráficas en:
- <https://kr.ihc.com/ext/Dcmnt?ncid=521096050&tfrm=default>
- DYSCERNE— Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline. Manchester. Review Date: 15/02/2011

Noonan en el arte

En 1980, Cole señala por primera vez la posibilidad de que el herrero retratado en la obra de Ivan Le Lorraine Albright. “*Among Those Left*” (1928-1929), presente S. Noonan. ^(15,16).

Otros, también atribuyen este síndrome al niño retratado en “*Los pobres de la fuente*” (1786 - 1787), de Francisco de Goya y Lucientes. Ver Figuras 5 y 6 (detrás).



Figura 4.
JA Noonan, en 2008
Imagen tomada de: <https://www.youtube.com/watch?v=jQv1fe9uabk>



Figura 5. Noonan en el arte
“*Los pobres de la fuente*”,
de Francisco de Goya, (1786 - 1787)



Figura 6. Noonan en el arte
"Among Those Left".
Ivan Le Lorraine Albright (1928-1929)

Epílogo

Hay muy poco descrito de su vida privada. Incluso en el archivo histórico sonoro que incluye una entrevista grabada (2) se obtienen pocos datos. Noonan nunca se casó, "puesto que mi trabajo era mi compromiso total". Amó realmente su trabajo; afirma que mientras pueda, seguirá trabajando. Noonan dice: "para mí, la jubilación es dedicarse a lo que uno quiere los años que le son regalados". Para ella esto significa continuar en el programa de la universidad de Kentucky que ella colaboró a poner en marcha a principios de los 60.

Tim Bricker, jefe de pediatría en el Hospital pediátrico de Kentucky y presidente de la Junta de la UK dice de ella que ha tenido como nadie un efecto beneficioso en la salud de los niños de dicho Estado: "Ella es maravillosa en el trabajo, siempre buscando lo nuevo, lo próximo, lo mejor. Ella es uno de mis héroes". Es una mujer chiquita, de una brillante curiosidad, con una energía ilimitada, y una sonrisa que nunca parece desaparecer de su rostro.

Bibliografía

1. Noonan JA. A History of Pediatric Specialties: The Development of Pediatric Cardiology. *Pediatr Res*. 2004; 56: 298-306.
2. Smoot RC. Interviewer. In: Louie BN. Nunn Center for Oral History, University of Kentucky Libraries. UKMC001:1986OH088 UKMC 027. Disponible en: https://nyx.uky.edu/oh/render.php?cachefile=1986OH088_UKMC27_Noonan.xml
3. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*. 1958 Nov;5(4):1029-56.
4. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;63:468-470. (Abstract. Midwest Society for Pediatric Research Cincinnati, Ohio, Oct. 25 and 26, 1962)
5. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. *Am J Dis Child*. 1968;116:373-380.
6. Noonan JA: Noonan syndrome a historical perspective. *Heart Views*. 2002;3:13-15. Disponible en: <http://www.heartviews.org/text.asp?2002/3/2/13/64518>
7. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr*. 2015; 83(3):157-66.
8. Ballesta Martínez MJ, Guillen-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:56-63. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome_de_noonan.pdf
9. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126 (4): 746-59.
10. Mathur D, Somashekar S, Navarrete C, Rodriguez MM. Twin infant with lymphatic dysplasia diagnosed with Noonan syndrome by molecular genetic testing. *Fetal and*

- Pediatric Pathology, 2014 (33):253–257.
11. Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *European Journal of Human Genetics*. 2013 (21):936–942.
 12. Allanson JE. Syndrome of the month, Noonan syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1987, 24, 9-13. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Gen*. 1985; 21 (3): 493-506.
 13. Opitz JM, Pallister PD. Brief historical note: The concept of "gonadal dysgenesis". *Am J Med Genet*. 1979; 4: 333-43.
 14. A hero for Young hearts. Nov 6, 2006. Acceso 30 de Agosto 2015. Disponible en: <http://www.goodnewsblog.com/2006/11/06/a-hero-for-young-hearts>
 15. Cole RB. Noonan's syndrome: a historical perspective. *Pediatrics*. 1980; 66 (3):468-9.
 16. Bukvic N., Elling JW. Genetics in the art an art in genetics. *Gene*. 2015; (555):14-22.

