

Noonanovej syndróm z pohľadu fetopatológa

Tatiana Stupková¹, Marta Ježová², Monika Matyášová³, Pavel Vlašín³

^{1,2} Ústav patológie FN Brno

³ Cytogenetická laboratoř Brno

SŮHRN

Prezentujeme našu skúsenosť so štyrmi prípadmi pitiev plodov s abnormálnym prenatalným sonografickým vyšetrením a suspekciou na Noonanovej syndróm (NS). Jednalo sa o pitvy plodov v rozmedzí 17. až 24. týždňa gestácie (t.g.). Prenatálne ultrazvukové vyšetrenie vo všetkých prípadoch zaznamenalo zvýšené hodnoty nuchálnej translucencie (NT) a lymfatické vaky na krku. Niektoré plody prejavovali známky fetálneho hydropsu a bol zistený polyhydramnion. Nekroptickými vyšetreniami sme potvrdili súbor podobných znakov a vrodených vývojových vad, ktoré spadajú do základných charakteristík NS. Jednalo sa predovšetkým o známky rozvíjajúceho sa fetálneho hydropsu s nuchálnym edémom, v niektorých prípadoch až charakteru cystického hygromu, pleurálne a abdominálne výpotky, vrodené vývojové vady srdca a obličiek, vady skeletu a faciálny dysmorfizmus. U všetkých plodov bol vyšetrený karyotyp, bez nálezu aneuploidii chromozómov. Následná genetická analýza mutácií kauzálnych génov (hlavne *PTPN11*, *KRAS*, *RAF 1*,...), túto diagnózu potvrdila. Prípady demonštrujú širokú škálu znakov prenatalnej prezentácie tohoto syndrómu. Z dôvodu rozsiahlosti diferenciálnej diagnózy, je sumarizácia prenatalného skríningu, nekroptického nálezu a molekulárne genetického vyšetrenia nevyhnutná.

Kľúčové slová: Noonanovej syndróm – prenatalná diagnostika – polyhydramnion – fetálny hydrops – RASopathie.

Noonan syndrome from a fetopathologist perspective

SUMMARY

We present our experience with four cases of fetal autopsies with abnormal prenatal ultrasound findings and suspicion of Noonan syndrome. These were fetuses from the 17th to the 24th age of gestation (GA). In all cases, prenatal ultrasound examination recorded increased nuchal translucency (NT) and presence of lymphatic neck sacs. Some fetuses showed signs of fetal hydrops and polyhydramnion was found. Similar signs and congenital developmental defects were confirmed in the autopsy examination. These were primarily signs of developing fetal hydrops with increased nuchal edema, in some cases up to the character of cystic hygroma, pleural and abdominal effusions, congenital heart and kidney defects, skeletal defects and facial dysmorphism. A karyotype was examined in all cases without chromosome aneuploidy. The diagnosis of NS was confirmed by subsequent genetic analysis of causal gene mutations (mainly *PTPN11*, *KRAS*, *RAF 1*,...). Our cases demonstrate a wide range of signs of prenatal presentation of this syndrome. Because of wide differential diagnosis, summarizing prenatal ultrasound findings, autopsy examination and molecular genetic testing is essential.

Keywords: Noonan syndrome – prenatal testing – polyhydramnion – hydrops fetalis – RASopathies.

Cesk Patol 2019; 55(1): 48–52

Noonanovej syndróm (NS) bol prvýkrát popísaný doktorkou Jacquelin Noonanovou v roku 1963 (1). Udáva sa incidencia 1:1000 až 1:2500 živo narodených detí. K charakteristickým znakom patria predovšetkým nízky vzrast, typické črty tváre, vrodené vady srdca, abnormality skeletu, kryptorchizmus a známky oneskoreného vývoja. NS patrí do skupiny tzv. RASopathií, špecifickej skupiny vývojových vad vyvolaných germinálnymi mutáciami génov, kódujúcich proteíny participujúce v RAS/MAPK signalizačnej kaskáde, ktorá hraje základnú úlohu v kontrole bunkového cyklu (2).

Prípad č. 1

Na Ústave patológie Fakultnej nemocnice Brno (ÚPA FN Brno) bola vykonaná pitva plodu ženského pohlavia. Jednalo sa o tehotenstvo 32-ročnej sekundigravidy, ktoré bolo ukončené v 23. týždni gestácie (t.g.). Dôvodom bol patologický ultrazvukový nález v 13. t.g., kedy bola zistená zvýšená hodnota nuchálnej translucencie (NT) 3,2 mm a popisovaný obraz rozvíjajúcich sa

lymfatických vakov na krku. Nosová kosť bola prítomná. Ultrazvukový skrining bol zopakovaný v 16., 19. a 23. t.g.. Nález v oblasti nuchálneho prejasnenia zostal stacionárny, ale stále zvýšený, pretrvávali lymfatické vaky na krku a bola zistená zdvojená pravá oblička s dilatovanou panvičkou. Kardiologické ultrazvukové vyšetrenie preukázalo miernu hypertrofiu ľavej srdcovej komory, perikardiálny výpotok a známky zvýšenej záťaže srdca. Ostatné biometrické parametre boli na úrovni normy a neboli zistené iné štrukturálne anomálie plodu. Vzhľadom k patologickému prenatalnému ultrazvukovému nálezu a zvýšenému riziku chromozomálnej aberácie, pacientka podstúpila amniocentézu so stanovením karyotypu plodu. Súčasne sa rodičia rozhodli pre prerušenie tehotenstva z genetickej indikácie. V rode matky i otca nebola zistená žiadna genetická záťaž.

Pitva plodu, v zhode s prenatalným ultrazvukom, preukázala známky rozvíjajúceho sa hydropsu s výpotkami v dutine brušnej, hrudnej a difúznym presiaknutím mäkkých tkanív. Bola potvrdená dilatácia obličkovej panvičky vľavo, zdvojenie obličky vpravo s dilatáciou panvičky a zdvojeným močovodom. Ďalej bola vyslovená suspekcia na agenéziu venózneho ductu (obr. 1, tab. 1).

Molekulárne genetickým vyšetrením nebola potvrdená aneuploidia chromozómov 13, 18, 21, X a Y, karyotyp plodu bol normálny, ženský 46,XX. DNA analýza u plodu preukázala mutáciu génu *PTPN11* – c853T>C; p.Phe285Leu (c.[853T>C];[853T=]). Vzhľadom k tomu, že rodičia vyjadrili nesúhlas so zverejnením výsledkov genetickej analýzy, nie je možné informáciu o tom, či sa jednalo o mutáciu vrodenú alebo de novo, publikovať.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tatiana Stupková

Ústav patológie FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

tel.: +420 532 23 3083

fax: 532 232 005

e-mail: gajdosova.tatiana@fnbrno.cz