FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

http://ublg.lf2.cuni.cz/

Syndrom Noonanové, OMIM 163950

Syndrom Noonanové (NS) je relativně časté AD dědičné onemocnění s incidencí 1:1 000 – 2 500 živě narozených. Mezi klinické rysy patří především malý vzrůst, typická faciální dysmorfie (antimongoloidní slant očních štěrbin, hypertelorismus, epikanty, ptóza víček, nízce posazené a posteriorně rotované uši, vysoké čelo), vrozená srdeční vada (stenóza plicnice, hypertofická kardiomyopatie, defekty septa), různě závažné opoždění PMV, skeletální, ektodermální, hematologické anomálie či anomálie lymfatického systému, u chlapců je častý kryptorchismus. U pacientů s NS bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, hlavně hematologických malignit. Po klinické stránce se NS překrývá s kardiofaciokutánním syndromem, syndromem Costello, NS s mnohočetnými pihami (dříve syndrom LEOPARD), CBL-mutation associated syndromem, Noonan-like syndrome with loose anagen hair, neurofibromatózou typu I a syndromem Legius. Proto byla tato syndromová onemocnění zařazena do jedné skupiny s názvem RASopathie. Molekulární podstatou syndromů jsou germinální mutace v genech, jež kódují proteiny participující v RAS/MAPK signalizační kaskádě. Prostřednictvím RAS/MAPK dráhy je ovlivňována proliferace buněk, jejich diferenciace, migrace, stárnutí i smrt. Mutace vedou k deregulaci signalizace a poruše transdukce signálu.

Prenatální nálezy jsou velmi nespecifické a mohou zahrnovat vyšší NT, polyhydramnion, hydrothorax, cystický hygrom, hydrops fetalis, srdeční vadu, vadu ledvin.

Dosud bylo u NS a jemu fenotypicky blízkých onemocnění (CBL-mutation associated syndromem, Noonan-like syndrome with loose anagen hair) identifikováno 11 kauzálních genů (PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2) a diagnóza může být molekulárně-geneticky učena asi u 70 - 75% pacientů. Z molekulárně-genetického hlediska se jedná zejména o mutace typu missense, popř. malé intragenové delece/inserce/duplikace.

U pacientů se suspekcí na NS je nejdříve prováděno molekulárně-genetické testování vybraných exonů kauzálních genů PTPN11, SOS1, RAF1 a RIT1. V případě negativního nálezu a typického fenotypu lze po dohodě doplnit vyšetření vybraných exonů BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL a SHOC2.

Vzhledem k nákladnosti vyšetření si vyhrazujeme právo zhodnotit indikační kritéria pacienta k vyšetření. Prenatální vyšetření není prováděno rutinně, pouze po předchozí domluvě s provádějícím pracovníkem.

Indikační kritéria

- Typické faciální znaky (antimongoloidní slant očních štěrbin, hypertelorismus, epikanty, ptóza víček, nízce posazené a posteriorně rotované uši, vysoké čelo), relativní makrocefalie
- Vrozená srdeční vada (stenóza plicnice, hypertrofická kardiomyopatie, ASD, event. jiná VCC)
- Postnatální růstová retardace (pod 3. perc., event. pod 10. perc.)
- Skeletální anomálie (pectus carinatum/excavatum)
- Další (mírné opoždění vývoje, kryptorchismus, anomálie lymfatického systému)

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření syndromu Noonanové (gen PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1) metodou sekvenování dle Sangera	Analýza všech exonů genu PTPN11, exonů 3-14, 16 genu SOS1, exonů 7, 12, 14 a 17 genu RAF1 a všech exonů genu RIT1 na přítomnost bodových mutací a menších přestaveb
Vyšetření syndromu Noonanové (gen BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2) metodou sekvenování dle Sangera	Analýza exonů 6, 11-17 genu BRAF, všech exonů genu KRAS, všech exonů genu NRAS, exonů 2, 3, 6 genu MEK1, všech exonů genu RRAS, exonů 7-9 genu CBL a exonu 2 genu SHOC2 na přítomnost bodových mutací a menších přestaveb

Doby odezvy vzorků (STATIM a prenatálně pouze po dohodě s provádějícím pracovníkem)*

Metoda	Doba odezvy:	
	Běžně	Statim
Vyšetření syndromu Noonanové (gen PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1) metodou sekvenování dle Sangera	9-12 měsíců	*
Vyšetření syndromu Noonanové (gen BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2) metodou sekvenování dle Sangera	9-12 měsíců	*

Kontaktní informace

Oddělení lékařské molekulární genetiky
4.patro, G.

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Centrální příjem vzorků:
Po – Pá
7:30h – 14.30h

Požadavky na vzorek

Krev – 5 – 10 ml do K_3EDTA (novorozenci 1ml, děti 1-2ml)

Kultivované buňky plodové vody, kultivované choriové klky (20 mg).

Izolovaná DNA - 50- 300 ng/µl a více v množství minimálně 100 µl.

Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu značit jednoznačně jako DNA plodu.

Odkazy

Transport vzorku co nejdříve, (nejpozději do 3 hodin po odběru) ve vhodných nádobách, boxech či stojanech při obyčejné teplotě. Dlouhodobý transport vyžaduje termostabilní přepravky zamezující znehodnocení vzorku mrazem nebo teplem (chladící vložky). Žádanky uložit zvlášť do igelitových desek.