



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://www.fnmotol.cz/ublg/>

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 sklon očních štěrbin, hypertelorismus, epikanty, ptóza víček, nížce posazené a posteriorně rotované uši, vysoké čelo), vrozená srdeční vada (stenóza plicnice, hypertrofická 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 diferenciaci, 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 14 kauzálních genů (PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2, SOS2, LZTR1, RASA2) 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 suspekci na NS je nejdříve prováděno molekulárně-genetické testování vybraných exonů kauzálních genů PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1 a SOS2. 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 hodnotit indikační kritéria pacienta k vyšetření. Prenatální vyšetření není prováděno rutinně, pouze po předchozí domluvě s provádějícím pracovníkem.

K žádance o vyšetření prosíme o přiložení vyplněného klinického dotazníku (ke stažení na stránkách ÚBLG, sekce „Dokumenty ke stažení“).

Indikační kritéria

- Typické faciální znaky (antimongoloidní sklon očních štěrbin, hypertelorismus, epikanty, ptóza víček, nížce 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, SOS2) metodou sekvenování dle Sangera	Analýza všech exonů genu PTPN11, exonů 3-14, 16-18 a 23 genu SOS1, exonů 7, 12, 14 a 17 genu RAF1, všech exonů genu RIT1 a exonů 6,9 genu SOS2 na přítomnost bodových mutací a menších přestaveb
Vyšetření syndromu Noonanové (gen BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2, LZTR1, RASA2) metodou sekvenování dle Sangera	Analýza exonů 6, 9, 11-17 genu BRAF, všech exonů genu KRAS, všech exonů genu NRAS, exonů 2, 3, 4, 6 genu MEK1, všech exonů genu RRAS, exonů 4, 7-9 genu CBL, exonu 2 genu SHOC2, exonů 4, 8 a 9 genu LZTR1 a exonů 10 a 15 genu RASA2 na přítomnost bodových mutací a menších přestaveb



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://www.fnmotol.cz/ublg/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

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

Metoda	Doba odezvy:	
	Běžně	Statim
Vyšetření syndromu Noonanové (gen PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, SOS2) metodou sekvenování dle Sangera	9-12 měsíců	*
Vyšetření syndromu Noonanové (gen BRAF, KRAS, NRAS, MEK1, RRAS, CBL, SHOC2, LZTR1, RASA2) 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 K₃EDTA (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 musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.