

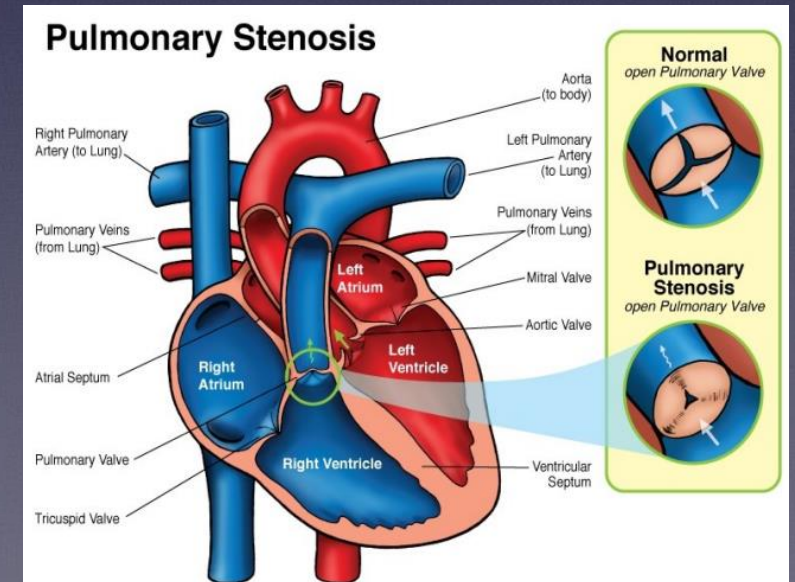


Prenatal Tanıda Noonan Sendromu

Dr. Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ
IU İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Perinatoloji BD

Noonan Sendromu (NS)

- Kısa vücut yapısı, karakteristik yüz özellikleri, konjenital kalp hastalıkları ve değişik derecelerde nörogelişimsel geriliğin eşlik ettiği bir sendrom
 - Geniş-yele boyun, atipik toraks şekli (süperior pektus karinatum+inferior pektus ekskavatum)
 - Kriptorşidizm
 - Lenfatik displazi, koagulasyon bozuklukları
 - Okuler anormallikler



Noonan Sendromu (NS)



Noonan Sendromu – Öne çıkan sorunlar



- Doğumda boy sıklıkla normal
 - Nihai boy kısa
- Konjenital kalp hastalığı %50-80
 - Pulmoner valf stenozu (%20-50)
 - HTKMP (%20-30)
 - Doğumda, infant ve çocukluk çağı
- Olguların %25'inde entellektüel kapasite geriliği ve dil-öğrenme problemleri
 - %10-15 özel eğitim gerektirir
- Lenfatik displazi
 - Geçici KH, plevral efüzyon, el-ayak sırtı ödemi sık
 - Nadir olarak intestinal/pulmoner lenfanjiektazi

Noonan Sendromu – İnsidans



- 1/1000-1/2500 canlı doğum
 - Otozomal dominant
 - RASopati grubu
 - RAS-MAPK enzim yolu
- En az 16 gen etkisinde ortaya çıkar
 - En sık PTPN11 (%50)
- Fenotipik olarak '*Overlapping*' sendrom
 - Costello sendromu (OMIM 218040)
 - Kardiyofasyokutanöz sendrom (OMIM 115150)

Amaç ve materyal-metod



- Prenatal tanıda Noonan sendromu (NS) riski bulunan olgulara tanı koyabilmek amacıyla, riski arttıran ultrason bulgularının tanımlanması
- İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde *2011- günümüz*
 - Prenatal dönemde Noonan sendromu tanısı almış olan vakalar
 - Retrospektif
 - 13 olgu
 - Prenatal bulgular, postmortem/postnatal sonuçlar
 - Saptanan gen defektleri

Demografik veriler



	N (ort. /min-max)
Maternal yaş	32.9 (24-42)
Paternal yaş	37,2 (33-44)
Tanıda ort. GH	17 $\pm$ 4 (11-24)
Mutasyon	
• De novo	8
• Bilinmeyen	5
Karyotip normal	12 (bir olguda translokasyon t (2;4))
Array	6 (normal)
İlişkili hastalık	
• Leopard	3
• JMML	2
• MDS/CFC	1/1
• NS	8

Prenatal bulgular – Tıbbi terminasyon



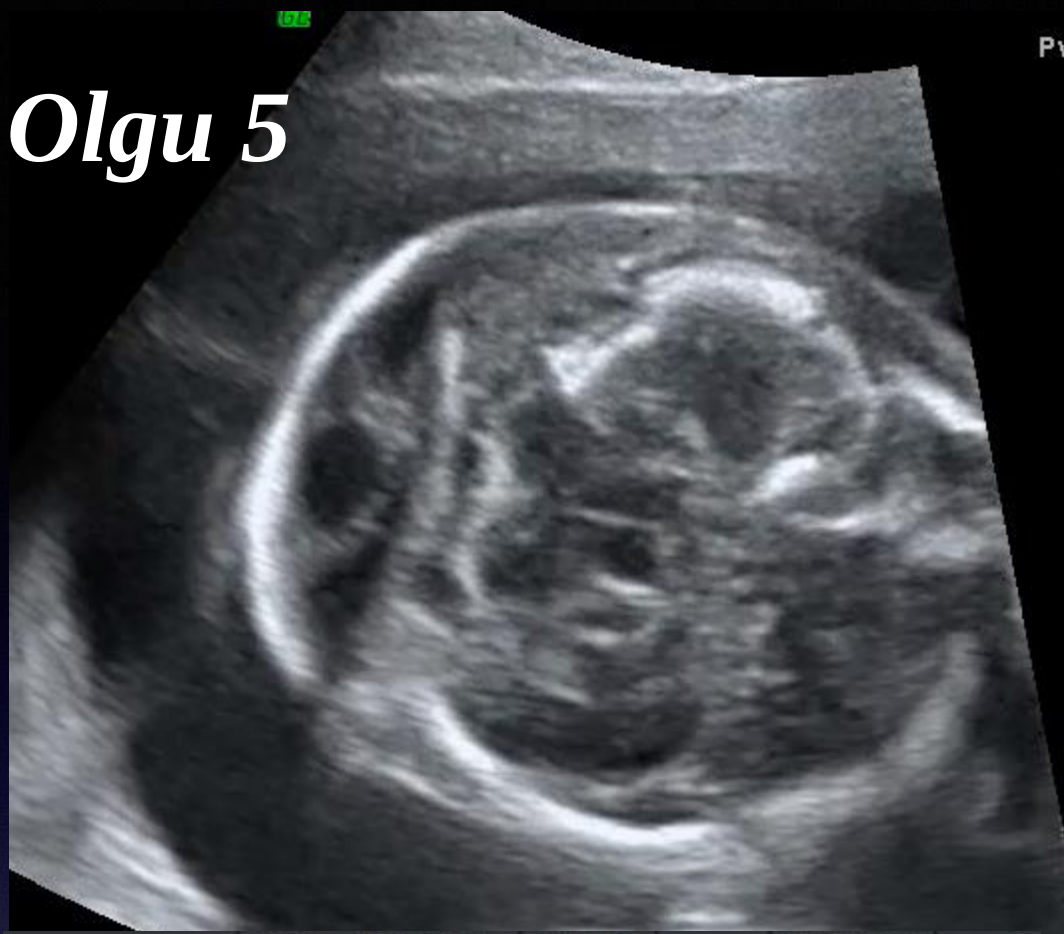
Olgu #	Tanı GH	Prenatal Bulgular	Sonuçlar
1	19	Plevral ef. (PE), SH, SF, TUA, Çilek kafa	TOP
2	22	NF 7 mm (IAY, 1 st BK risk)	TOP
3	11	NT 6 mm (1 st T21 risk)	TOP
4	13	KH (7 mm), HLHS, Cilt ödemi, Asit	TOP
5	20	Kistik Higroma (11 mm)	TOP
6	16	PE, Mala.VSD, DV Ag, Çilek K.	IUD (28.GH/NIHF)
7	15	Lenfanjiyom	TOP
8	13	NT 5 mm	TOP

Prenatal bulgular – Postnatal sonuçlar

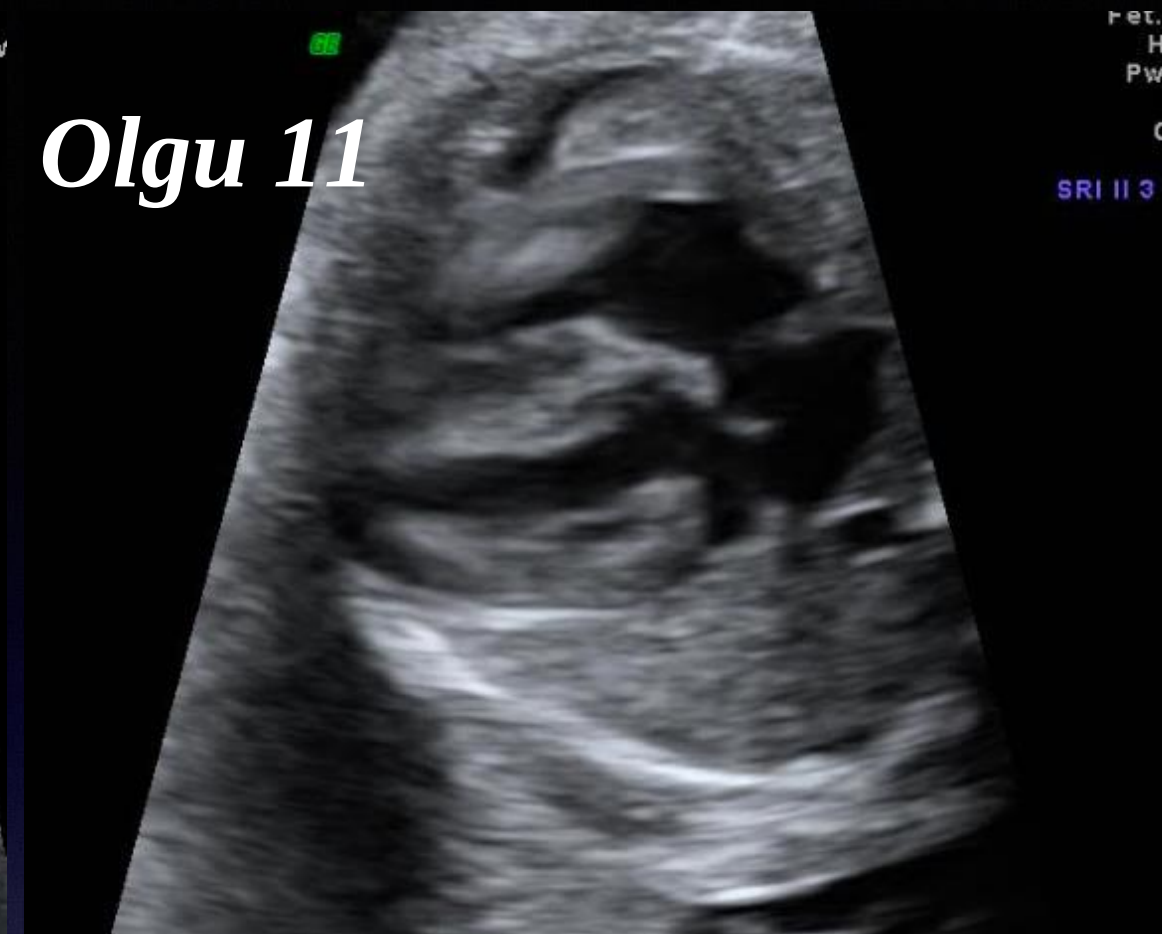


Olgu #	Tanı GH	Prenatal Bulgular	Sonuçlar
9	12	Sağ kalp dominansı, IUBK, hipospadias, DKDA co-twin	Selektif fetosit 32.gh// co-twin sağ-sağlıklı
10	20	Plevral Ef., NF 6.3 mm	Sağ/takipli
11	22	LGA, Plevral Ef, IVSH, PS, DV ag, Poli, HE CSP, BL VM, SA mesafe geniş	Sağ/takipli
12	21	LGA, KH 9 mm, IHF, Pelviektazi, VSD, HTKMP?, Polihidramniyos	Postnatal HTKMP Neonatal exitus
13	24	KH 14 mm, Asit, HTKMP, Çilek kafa, Polihidramniyos	Preterm doğum, HTKMP, Neonatal exitus

Olgu 5



Olgu 11



Olgu 7



Olgu 7



Ret. U
Ha
Pwr
(
CE
SRI II 3 /



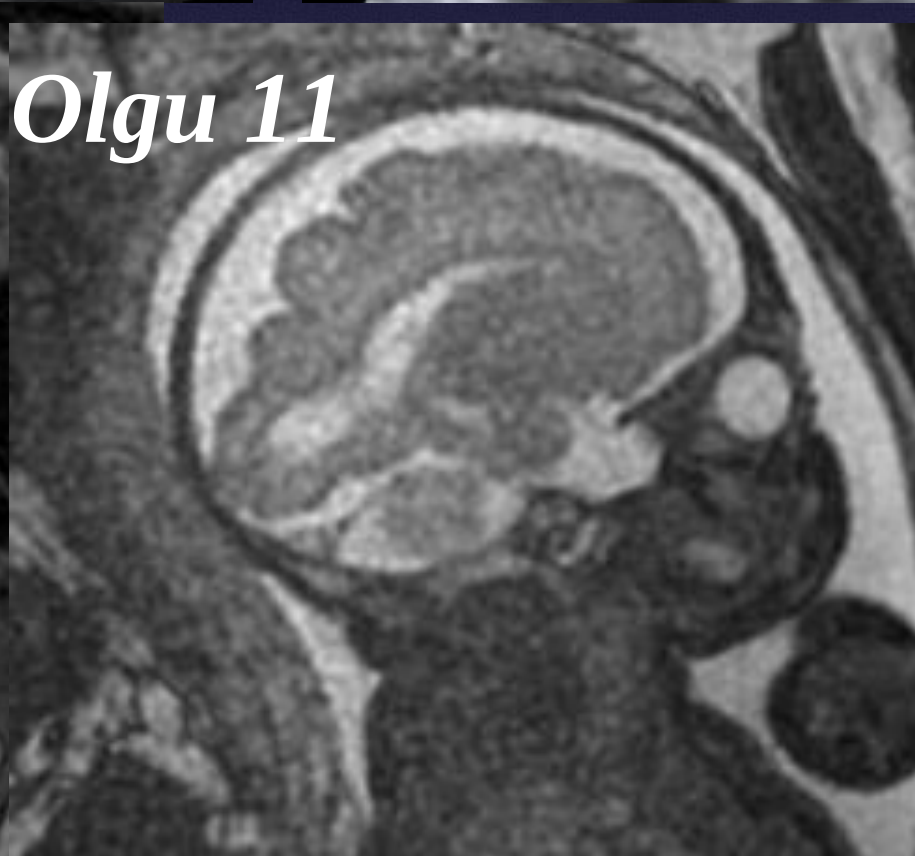
Olgu 11



Olgu 11



Olgu 11



Olgu 9



Prenatal bulgular / Sistemik Dağılım

Bulgular	N
Kistik Higdroma / Artmış NT	7 (6/1)
Kardiyovasküler sistem (Mal.VSD, PS, IVSH, Sağ kalp dominansı, HLHS)	6 (3 HTMP)
Plevral efüzyon	5
Santral sinir sistemi (CSP HE, BL VM, SA mesafe geniş)	1
Genitoüriner sistem (Pelviyektazi, hipospadias)	4 (3/1)
Gastrointestinal sistem (Asit)	2
Polihidramniyos	3
Duktus venozus agenezisi	2
Lenfanjiyom (boyun) / cilt ödemi	2 (1/1)
Artmış nukhal katlantı	3

Olgu #	GH	Prenatal Bulgular	Genetik mutasyon
1	19	<u>Plev. ef.</u> , SH,SF,TUA, Çilek k.	<i>PTPN11</i>
2	22	NF 7mm (IAY, 1 st BK risk)	<i>PTPN11</i>
3	11	NT 6mm (1 st T21 risk)	<i>PTPN11</i>
4	13	KH, HLHS, Cilt ödemi, Asit	<i>PTPN11</i>
5	20	Kistik Higroma	<i>RAF1</i>
6	16	<u>Plev. Eff</u> , Mala.VSD, DV Ag, Çilek Kafa	<i>RIT1 (WES!)</i>
7	15	Lenfanjiyom	<i>PTPN11</i>
8	13	NT 5 mm	<i>PTPN11</i>
9	12	RV dominansı, IUBK, hipospadias, DKDA co-twin	<i>PTPN11</i>
10	20	<u>Plevral Ef.</u> , NF 6.3 mm	<i>PTPN11</i>
11	22	LGA, <u>Plevral Ef</u> , IVSH , PS, DV ag, HE CSP, BLVM, SA ↑	<i>PTPN11</i>
12	21	LGA, Poli, KH, VSD, HTKMP? , Pelviektazi	<i>RAF1</i>
13	24	KH, Asit, Poli, HTKMP , Çilek Kafa	<i>BRAF (WES!)</i>

Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era

Kyra E Stuurman,¹ Marieke Joosten,¹ Ineke van der Burgt,² Mariet Elting,³ Helger G Yntema,² Hanne Meijers-Heijboer,³ Tuula Rinne²

Table 2 Distribution of NT in cohort 2 (mutation-negative versus mutation-positive samples)

NT (mm)	Mutation-negative samples (n=168) (n(%))	Mutation-positive samples (n=25) (n(%))
<3.5	3 (2)	1 (4)

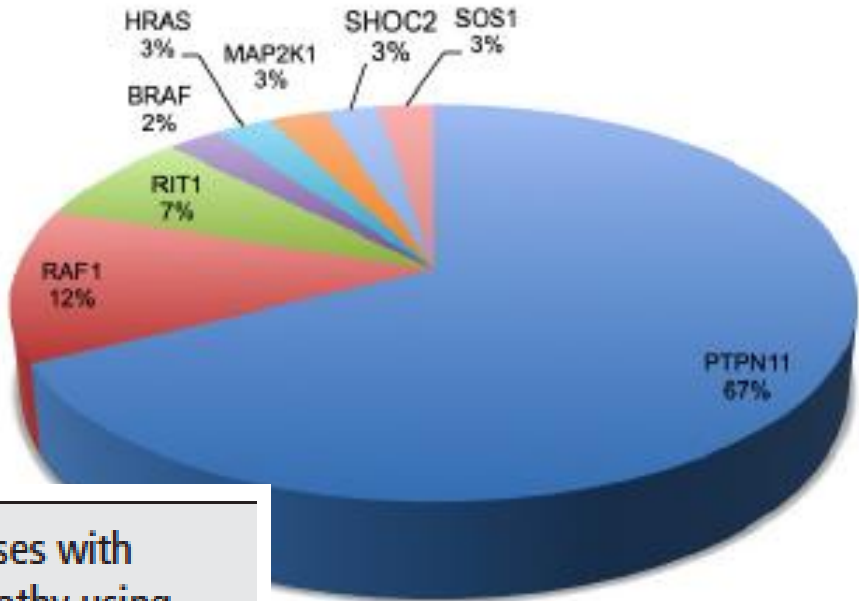
3.5–3.9
4.0–4.9
5.0–5.9
6.0–6.9
7.0–7.9
>8.0
Increased, but unknown
Nuchal fold at 20 weeks of gestage
Not measured

NT, nuchal translucency.

Table 3 Cohort 2: prenatal ultrasound findings in fetuses with normal chromosomal microarray and analysed for rasopathy using next generation sequencing panel

Prenatal findings	Total (n (%))
Increased NT/cystic hygroma in first trimester*	166/193 (86)
Persistent NT	61/193 (32)
Jugular lymph sacs	24/193 (12)
Hydrops fetalis	26/193 (13)
Pleural effusion	32/193 (17)
Ascites	8/193 (4)
Cardiac anomalies	34/193 (18)
Renal anomalies	10/193 (5)
Polyhydramnios	7/193 (4)
Other anomalies	32/193 (17)

*Excluding nuchal fold, which is measured at NT, nuchal translucency.



Recommendations

This study is the most extensive study to date involving the largest cohort of prenatally tested rasopathy. We conclude that all but one confirmed prenatal cases of rasopathy show an enlarged NT. We recommend testing of fetuses with solely an increased NT after chromosomal abnormalities have been excluded when the NT is ≥ 5.0 mm. We also recommend testing when the NT is ≥ 3.5 mm and at least one of the following anomalies is present: distended JLS, hydrops fetalis, polyhydramnios, pleural effusion and cardiac defects. Ascites and to a lesser degree renal anomalies in combination with an increased NT are poor predictors to find a pathogenic variant and testing is then debatable. Research for better

- Rasopati grubunda yer alan hastalıkları taşıyan fetüsler **çok farklı prenatal ultrason bulgularına** sahip olabilirler
- **Artmış NT/Kistik higroma ve/veya eşlik eden kalp, plevral efüzyon, JLS dilate, polihidramniosis** bulgular var ise array ve karyotip normal olsa bile NS için gerekli prenatal testler önerilmeli
- Hastalık ile ilgili kuvvetle pozitif şüphe bulunan olgularda ise ek gen tarama ve sonuca göre **WES yöntemi** aileye önerilmelidir