



**Instytut
Matki i Dziecka**
Fundacja

Pierwsze inauguracyjne spotkanie dla rodzin dzieci i osób z chorobą z grupy RASopatii

Natalia Bezniakow

Zakład Genetyki Medycznej

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 07.10.2017

Program spotkania:

- **10:00 – 11:15**
-
- *Dr n. med. Ewa Obersztyn*
- Powitanie
-
- *Lek. Natalia Bezniakow*
- Prezentacja objawów klinicznych, profilaktyki w zespole Noonan i innych RASopatii.
- Prezentacja doświadczenia klinicznego Poradni Genetycznej w pracy z pacjentami z zespołem Noonan i innymi RASopatiami.
-
- *Dr n. med. Monika Gos*
- Podłoże genetyczne zespołu Noonan i innych RASopatii - możliwości diagnostyczne.
-
- *Dr n. med. Elżbieta Lipska*
- Leczenie niedoboru wzrostu.
-
- **11:30 – 12:00**
-
- *Lek. Natalia Bezniakow, Dr Agnieszka Pluta*
- Założenia projektu naukowego PRELUDIUM 11.
-
- **12:10 – 12:30**
-
- *Pani Dorota Korycińska*
- Wprowadzenie od strony organizacyjnej do założenia Stowarzyszenia.
-
- **12:30 Dyskusja**

RASopatie – grupa zespołów wad wrodzonych uwarunkowanych mutacją w genie szlaku sygnałowego RAS/MAPK

Zespół Noonan

**Zespół Noonan z plamami soczewicowatymi
(zespół LEOPARD)**

**Zespół sercowo-twarzowo-skrótny
(CFC)**

Zespół Costello

Zespół nerwiakowłókniatowatość - Noonan (NFNS)

Nerwiakowłókniatowatość typu I (NF1)

Zespół Legiusa

Malformacje kapilarne – malformacje tętniczo – żyłne (CM-AVM)

**Choroby
wieloukładowe**

**Zmienna
ekspresja
kliniczna**

**Heterogenność
genetyczna**

Przyczyną RASopatii są mutacje genów kodujących poszczególne białka szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami (RAS – mitogen activated protein kinase; RAS/MAPK)

SZLAK SYGNAŁOWY RAS/MAPK

PROLIFERACJA

Namnażanie się komórek

RÓŻNICOWANIE

Ciąg zdarzeń prowadzący od komórki wyjściowej do wyspecjalizowanych w strukturze i funkcji komórek w dojrzałym organizmie.

MIGRACJA

Aktywny ruch komórek

APOPTOZA

Naturalny proces zaprogramowanej śmierci komórki

Częstość występowania i objawy kliniczne

RASopatie

- Cechy dysmorfii
- Wrodzone wady serca
- Wady układu szkieletowego
- Niedobór wysokości ciała
- Zmiany skórne
- Wady narządu wzroku
- Niepełnosprawność intelektualna
- Zwiększona predyspozycja do procesów rozrostowych szpiku (np. CMML, JCML)

ZESPÓŁ	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA
Zespół Noonan	1:1000 - 2500
Zespół NFNS	?
Zespół Costello	1:300 000 (Wielka Brytania) 1:1,230,000 (Japonia)
Zespół sercowo-twarzowo-skórny (CFC)	1:810 000 (Japonia)
Zespół Leopard	?

Częstość występowania poszczególnych RASopatii na podstawie GeneReviews i aktualne piśmiennictwo).

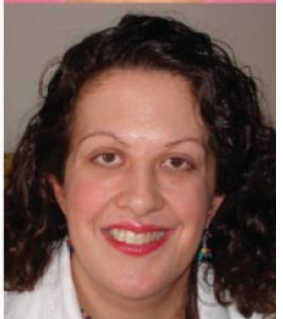
Charakterystyka kliniczna – zespół Noonan

Dziedziczenie autosomalne dominujące

Postacie rodzinne 30 – 70%

Główne objawy kliniczne:

Cechy dysmorfii	91%
Wrodzone wady serca	50-80%
Wada budowy klatki piersiowej	75 -95%
Niski zrost	>70%
Skazy naczyniowe	30-65%
Skłonność do wybroczyn	
Wnętrostwo u chłopców	60-80%
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego	50%
Niepełnosprawność intelektualna	25%
Trudności szkolne	25%
Cechy dysplazji limfatycznej	20%
Rogowacenie przymieszkowe	
Zaburzenia widzenia	>95%



Allanson JE, Bohring A, Dorr H-G, et al. The Face of Noonan Syndrome: Does Phenotype Predict Genotype. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152A(8):1960-1966. doi:10.1002/ajmg.a.33518.

Charakterystyka kliniczna – inne RASopatie

Zespół nerwiakowłókniatowość - Noonan (NFNS)

- nerwiakowłókniaki
- guzki Lisch
- piegi w okolicy pach i pachwin
- plamy CAL



2005 Dec;77(6):1092-101. Epub 2005 Oct 26.

NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome.

[De Luca A¹](#), [Bottillo I](#), [Sarkozy A](#), [Carta C](#), [Neri C](#), [Bellacchio E](#), [Schirinzì A](#), [Conti E](#), [Zampino G](#), [Battaglia A](#), [Majore S](#), [Rinaldi MM](#), [Carella M](#), [Marino B](#), [Pizzuti A](#), [Digilio MC](#), [Tartaglia M](#), [Dallapiccola B](#).

Zespół Noonan z plamami soczewicowatymi (zespół LEOPARD)

- plamy soczewicowate
- niedosłuch odbiorczy
- kardiomiopatia przerostowa, zaburzenia rytmu serca



<http://imgarcade.com/leopard-syndrome-symptoms.html>

Charakterystyka kliniczna – inne RASopatie

Zespół sercowo-twarzowo-skinny (CFC)

- NI w stopniu umiarkowanym lub znacznym
- brak rzęs i brwi, hiperkeratoza
- bruzdy na małżowinach usznych



Goodwin AF, Oberoi S, Landan M, et al. Craniofacial and Dental Development in Cardio-facio-cutaneous Syndrome: The Importance of Ras Signaling Homeostasis. *Clinical genetics*. 2013;83(6):539-544. doi:10.1111/cge.12005.

Zespół Costello

- charakterystyczne bruzdowanie skóry, hiperkeratoza dłoni i stóp, ciemniejsze zabarwienie skóry, rogowacenie ciemne; włókniaki wokół ust i nosa (po okresie dzieciństwa)
- NI stopień umiarkowany/znacznym
- tachykardia przedsionkowa



[Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature.](#)

Sánchez-Montenegro C, Vilanova-Sánchez A, Barrena-Delfa S, Tenorio J, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Lapunzina P, Martínez-Martínez L. *Case Rep Genet*. 2017;2017:1587610. doi: 10.1155/2017/1587610. Epub 2017 Jan 19.

Kryteria diagnostyczne zespołu Noonan wg. van der Burgt i wsp. (1994 r)

OBJAWY	GŁÓWNE	UZUPEŁNIAJĄCE
TWARZ	Typowa dysmorfia	Sugestywna dysmorfia
SERCE	• zwężenie zastawki tętnicy płucnej • przerostowa kardiomiopatia zawężająca • i/lub EKG typowe dla zespół Noonan	inne wady
WZROST	poniżej 3 centyla	poniżej 10 centyla
KLATKA PIERSIOWA	kurza/szewska	szeroka
RODOWÓD	krewny I stopnia z zespołem Noonan	krewny I stopnia z podejrzeniem zespołu Noonan
INNE	• niepełnosprawność intelektualna • Wnętrostwo • dysplazja limfatyczna	jeden z trzech objawów: • niepełnosprawność intelektualna, • wnętrostwo, • dysplazja limfatyczna

ROZPOZNANIE KLINICZNE

1. A + jeden z objawów z grupy A lub 2 objawy z grupy B
 1. B + 2 objawy z grupy A lub 3 objawy z grupy B

Kompleksowa analiza kliniczna

1. Badanie przedmiotowe:

- cechy dysmorfii
- zez, oczopląs, szczelina tęczówki/siatkówki
- wady budowy klatki piersiowej, rozstawienie brodawek sutkowych
- skolioza, koślawość łokci, kolan, przeprosty w stawach
- zaburzenie napięcia mięśniowego
- cechy opóźnionego dojrzewania płciowego
- wnętrostwo
- zmiany skórne – plamy café au lait, plamy soczewicowate, ciemna karnacja, piegi, rogowacenie mieszkowe, siniaki

2. Pomiary antropometryczne:

- niskorostłość (<3centyla)

3. Ocena psychologiczna, logopedyczna:

- opóźnienie rozwoju psychoruchowego
- niepełnosprawność intelektualna
- zaburzenia zachowania
- trudności szkolna
- opóźnienie rozwoju mowy
- wady wymowy

4. Ocena wyników badań obrazowych:

- RTG kręgosłupa (skolioza, wady kręgow, żeber)
- RTG nadgarstka (ocena wieku kostnego)
- USG jamy brzusznej (hepatomegalia, splenomegalia, wady nerek)
- USG narządu rodniego (hipogonadyzm)
- EKG (arytmia)
- ECHO serca (zwężenie zastawki płucnej, ASD, VSD, kardiomiopatia przerostowa)
- USG p/c, MRI OUN, EEG

5. Ocena endokrynologiczna:

- niedoczynność tarczycy

7. Ocena hematologiczna:

- Morfologia (niedokrwistość, białaczka)
- Czas kefalinowo-kaolinowy APTT (zaburzenia krzepnięcia)

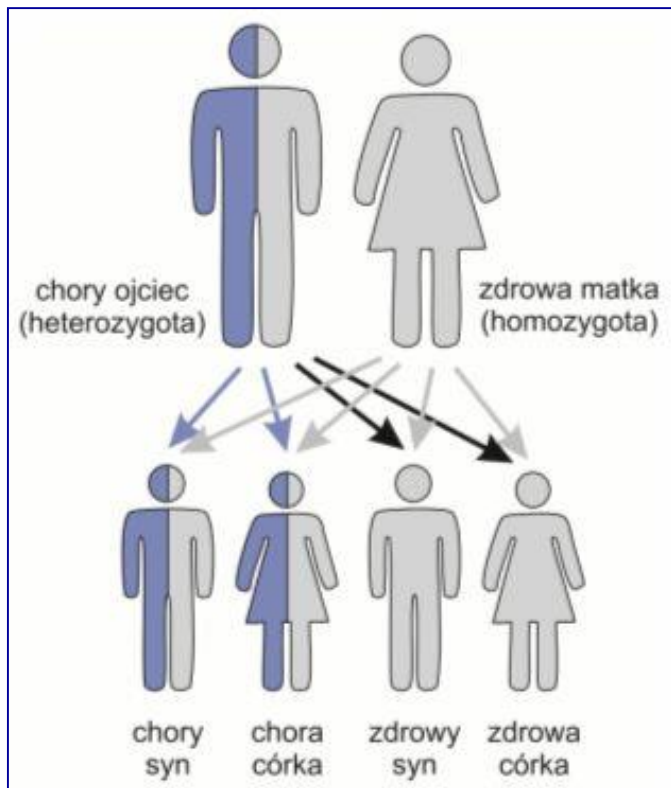
8. Ocena wyników badań obrazowych w ciąży:

- USG płodu (obrzęk uogólniony płodu)
- ECHO serca płodu

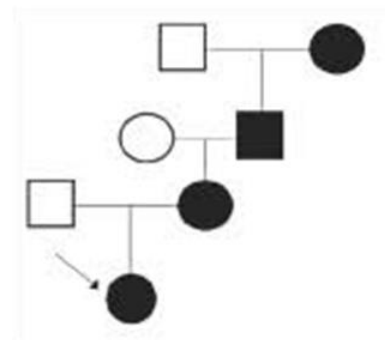
6. Analiza danych rodowodowych.

Poradnictwo genetyczne

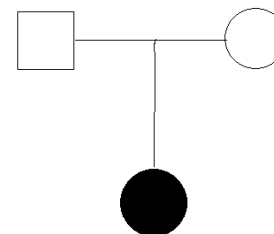
Dziedziczenie autosomalnie dominujące
– ryzyko wystąpienia choroby u
potomstwa osoby chorej wynosi 50% i
jest stałe dla obu płci.



Występowanie rodzinne.
Przebieg kliniczny choroby może być
znamiennie różny u poszczególnych
członków rodziny nosiceli mutacji – od
postaci bardzo łagodnych po
pełnoobjawowe.



De novo (przypadek sporadyczny)



Mozaikowość germinalna – obecność mutacji
jedynie w komórkach rozrodczych jednego z
rodziców

Postępowanie

- Nie ma możliwości leczenia przyczynowego.
- Substytucja rekombinowanego hormonu wzrostu
- Profilaktyka – badania diagnostyczne celem wczesnej interwencji medycznej i wdrożenia leczenia objawowego

Profilaktyka zaburzeń krzepnięcia

Profilaktyka nowotworowa

Nadzór anestezyjologiczny

Wielospecjalistyczna opieka

- Neonatolog
- Pediatra
- Hematolog
- Kardiolog
- Endokrynolog
- Ortopeda
- Dermatolog
- Okulista
- Neurolog
- Psychiatra
- Audiolog
- Rehabilitant
- Psycholog