

Syndrom Noonanové s mnohočetnými pihami a kongenitální myotonická dystrofie 1. typu u novorozence

MUDr. Tereza Pomahačová¹, doc. MUDr. Jiří Dort¹, Ph.D., MUDr. Martin Matas¹, MUDr. Monika Kepková¹, MUDr. Alice Mocková, Ph.D.¹, MUDr. Michal Huml, Ph.D.², MUDr. Ivan Šubrt, CSc.³

¹Neonatologické oddělení, FN Plzeň

²Dětská klinika, FN Plzeň

³Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň

Práce popisuje kazuistiku vzácné kombinace dvou výše zmíněných genetických syndromů s familiárním výskytem (obr. 4) diagnostikovaných již prenatálně u novorozence s komplikovanou perinatální anamnézou. Ve vlastní kazuistice a přiložené fotodokumentaci je zdůrazněna přítomnost typických klinických příznaků pro jednotlivá onemocnění.

Klíčová slova: syndrom Noonanové s mnohočetnými pihami, myotonická dystrofie, Leopardův syndrom, hypertrofická kardiomyopatie.

Noonan syndrom with multiple lentigines and congenital myotonic dystrophy type 1 in a newborn

The paper describes a case study of a rare combination of the two above-mentioned genetic syndromes with familial incidence (Fig. 4) diagnosed prenatally in a newborn with a complicated perinatal history. The actual case report and the attached photographic documentation emphasize the presence of typical clinical symptoms for individual diseases.

Key words: Noonan syndrome with multiple lentigines, myotonic dystrophy, Leopard syndrome, hypertrophic cardiomyopathy.

Úvod

Syndrom Noonanové s mnohočetnými pihami (SNMP), dříve též nazývaný Leopardův syndrom (LS), je komplexní autozomálně dominantně dědičné onemocnění. Název LEOPARD vznikl původně jako akronymum tvořené hlavními klinickými příznaky: (L)entigines – pihy, (E)lectrocardiographic conduction abnormalities – převodní poruchy srdeční, nebo současně hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, (O)cular hypertelorism – hypertelorismus, (P)ulmonary stenosis – pulmonální stenóza, (A)bnormalities of genitalia – abnormality genitálu, např. kryptorchismus, hypospadie, (R)etardation of growth – růstová restrikce, (D)eafness – hluchota (5). Součástí klinické symptomatologie bývá různě těžký kognitivní deficit (1). Onemocnění je

spolu s např. neurofibromatózou 1. a 2. typu, syndromem Noonanové (bez hyperpigmentací) či syndromem Costello řazeno mezi RASopatie. Tyto poruchy jsou charakterizovány mutacemi genů kódující proteiny, které jsou součástí RAS/MAPK signální kaskády. Důsledkem je abnormální přenos signálu uvnitř buněk (1, 5) (obr. 2). Leopardův syndrom je nejčastěji způsoben mutací genu PTPN11 lokalizovaného na dlouhém raménku 12. chromozomu (12q24.1) (1). Produktem tohoto genu je enzym SHP2 (tyrosin fosfatáza). SNMP může být rovněž způsoben mutacemi genů RAF1 a BRAF, z čehož vyplývá genetická heterogenita tohoto syndromu.

Myotonická dystrofie 1. typu (MD1) je geneticky podmíněná forma muskulární dystrofie postihující svaly a další orgánové

systémy. Rozlišujeme formu mírnou, klasickou a kongenitální, charakterizovanou těžkou svalovou hypotonií a respirační insuficiencí po narození (2, 3). Stejně jako u SNMP je dědičnost MD1 autozomálně dominantní. Podstatou onemocnění je expanze trinukleotidu CTG (cytosin, thymin, guanin) v genu DMPK (myotonic dystrophy protein kinase). Jednotlivé formy myotonické dystrofie se liší průměrným počtem CTG repetit. Kongenitální forma MD1 vykazuje obvykle nejdelší CTG expanzi (> 1000). Při přenosu onemocnění z generace na generaci může dojít ke zvýšení počtu CTG repetit, tento fenomén se nazývá anticipace (2, 4). V důsledku anticipace je závažnost onemocnění vyšší u potomků než u rodičů. Součástí klinického obrazu MD1 bývá svalová



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Pomahačová, pomahacova@fnplzen.cz
Neonatologické oddělení FN Plzeň
Alej Svobody 80, 309 60 Plzeň

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; 21(1): 45–48
Článek přijat redakcí: 20. 11. 2019
Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2019

slabost, myotonie (prolongovaná svalová relaxace), psychomotorická retardace, dysfagie, intestinální pseudo-obstrukce, katarakta, ptóza víček, převodní poruchy srdeční, respirační insuficience, diabetes mellitus, imunodeficit, hypogonadismus, prominující čelo, gotické patro, kapří ústa (horní ret ve tvaru obráceného V, projev slabosti obličejového svalstva, obr. 3), talipes. Kapří ústa a pes equinovarus congenitus jsou specifické pro kongenitální formu myotonické dystrofie (2). Myotonie se u kongenitální myotonické dystrofie 1. typu vyvíjí později.

Vlastní kazuistika

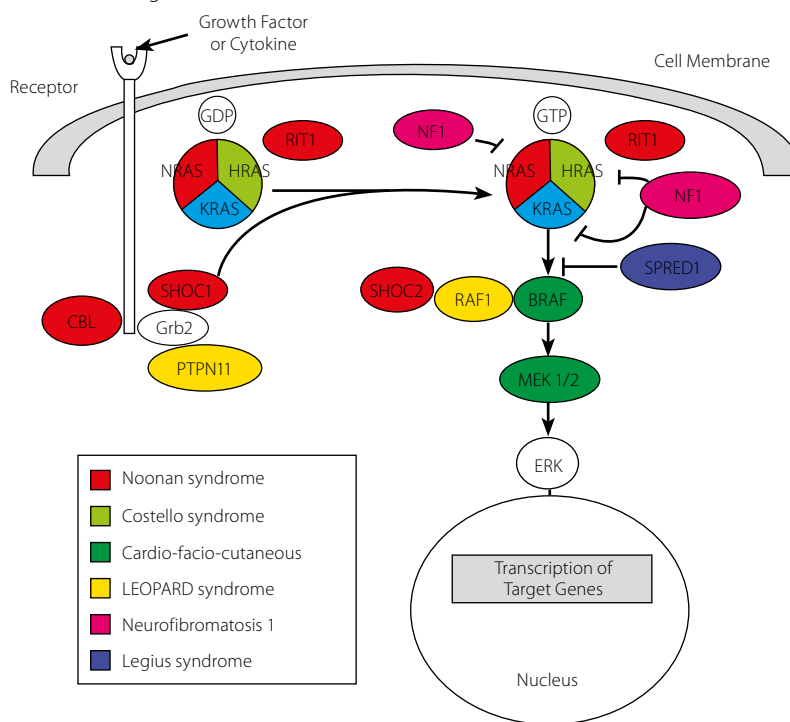
Donošený novorozenec mužského pohlaví ze III. sledované rizikové gravidity narozený akutní sekci pro hrozící hypoxii plodu ve 38. týdnu gestace. Molekulárně genetickou analýzou buněk plodové vody byla prenatalně u plodu zjištěna mutace genu PTPN11, patogenní v souvislosti se syndromem Noonanové s mnohočetnými pihami, současně byla detekována expanze trinukleotidu CTG na jedné alele genu DMPK, svědčící pro myotonickou dystrofii, a de novo vzniklá duplikace chromozomu 2q13q14.2 zahrnující zejména geny PAX8 a STEAP3 (viz diskuze).

Po vybavení dítě jevílo známky těžké porodní asfyxie, v klinickém nálezů dominovaly známky fetálního hydropsu. Stav novorozence si vyžádal endotracheální intubaci na porodním sále (Apgar score 2-4-7). Porodní hmotnost byla 3 580 g, délka 50 cm. Po přijetí na JIRP Neonatologického oddělení byla zahájena umělá plicní ventilace, provedena katetrizace pupečních cév, opakovaně podávána plazma. Ve stáří 2 hodin bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které prokázalo hypertrofickou kardiomyopatii s extrémní hypertrofií interventrikulárního septa (IVS) 13,2 mm (norma 2–5 mm), obstrukci levého výtokového traktu, sníženou systolickou i diastolickou funkci levé komory a známky zvýšené plicní cévní rezistence. V příjmovém laboratorním vyšetření přítomna trombocytopenie ($54 \times 10^9/l$), hypoglykemie (0,6 mmol/l), hypoproteinemie (34,2 g/l) a signifikantně zvýšené hodnoty natriuretického peptidu BNP ($> 35\,000\text{ ng/l}$) a troponinu ($2\,345\text{ ng/l}$). Vstupní sonografické vyšetření mozku vykazovalo negativní toky v diastole na a. cerebri anterior, v břišní dutině přítomen ascites. Na RTG snímku plic popsána dilatace srdečního stínu doleva a oboustranný pleurální výpotek (obr. 5).

Obr. 1. Mnohočetné hyperpigmentace u pacienta se syndromem Noonanové (1)



Obr. 2. RAS/MAPK signální dráha



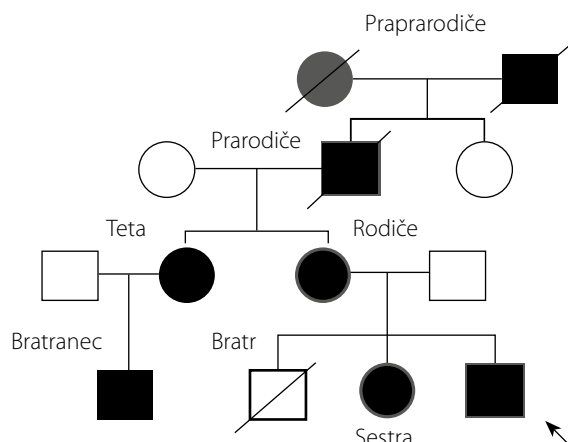
Dle pravidelných kardiologických kontrol se postupně zlepšovala systolická funkce levé komory, došlo k ústupu plicní hypertenze, přetrvávala však hypertrofická kardiomyopatie s dominantním postižením interventrikulárního septa. Laboratorně trvala elevace BNP ($> 35\,000\text{ ng/l}$), hladina troponinu vykazovala klesající trend ($2\,345 \dots 1\,352 \dots 244 \dots 148\text{ ng/l}$).

Ve stáří 8 dnů bylo dítě pro dostatečnou spontánní dechovou aktivitu extubováno, ventilační podpora byla definitivně ukončena ve věku 18 dnů.

Obr. 3. „Kapří“ ústa u kongenitální myotonické dystrofie 1 (4)



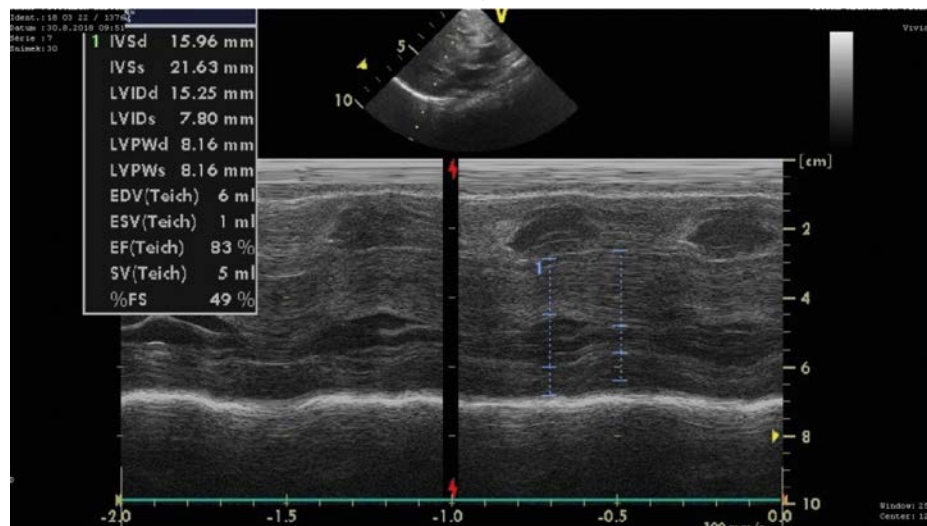
Obr. 4. Rodokmen rodiny: syndrom Noonanové s mnohočetnými pihami (SNMP), myotonická dystrofie 1. typu (MD1). SNMP je přítomen u pradědečka, tety a bratrance (*2019). MD1 u prababičky. Dědeček, matka a starší sestra (*2009) mají potvrzené oba genetické syndromy. Starší bratr (*2014, +2014) zemřel krátce po porodu (hydrops plodu, narozen ve 31. týdnu gestace)



Obr. 6. Somatický nález ve věku 1 měsíce (Vlastní fotodokumentace)



Obr. 7. Echokardiogram (M zobrazení) s extrémní hypertrofií IVS



21. den života došlo u dítěte k atace komorové tachykardie se spontánním ústupem. Vzhledem k uspokojivé systolické funkci levé srdeční komory byla dle doporučení kardiologa zahájena terapie betablokatory (Propranolol 1,7 mg/kg/den), při nastavené farmakoterapii již nedošlo k recidivě komorové tachykardie.

V neurologickém nález od narození dominovala významná svalová hypotonie s nedokonalou výbavností novorozeneckých reflexů.

V somatickém nález více vyjádřeny fenotypické projevy MD1 (vysoké čelo, krátký nos se zobákovitou špičkou, gotické patro a horní ret ve tvaru obráceného V), pedes equinovares, kůže bez nálezu hyperpigmentací (obr. 6).

Enterální příjem dítě od počátku vzhledem k významnému gastroesofageálnímu refluxu (GER) a obtížné výbavnosti sacího a polykacího reflexu špatně tolerovalo, byla nutná výživa nasogastrickou sondou v kontinuální infuzi

Obr. 5. RTG hrudníku



a důsledná antirefluxní opatření. Bylo rovněž zvažováno zavedení nutriční jejunostomie, nicméně vzhledem k vysokému anesteziologickému riziku nebyl výkon indikován.

Během hospitalizace se opakovaně nepodařilo vybavit otoakustické emise oboustranně. Oční vyšetření bylo s normálním nálezem. Magnetická rezonance mozku neprokázala významnou patologii.

Dítě bylo propuštěno ve věku 2 měsíců ve stabilizovaném klinickém stavu do domácí péče. Vzhledem ke kardiologické, neurologické a gastroenterologické problematice (GER, výživa NG sondou) bylo dítě po dimisi sledováno v příslušných odborných poradnách. Krátce před dosažením 5. měsíce začal chlapec pít bez potřeby nasogastrické sondy, postupně byly zaváděny příkrmy.

Na obr. 7 je patrný echokardiogram v M zobrazení z kardiologického vyšetření ve věku 5 měsíců, šíře IVS zde byla 16 mm. Na následujícím obrázku (obr. 8) je náš pacient ve stáří 9 měsíců, klinický nález odpovídal těžké psychomotorické retardaci.

Klinický stav dítěte nyní ve stáří 20 měsíců stále odpovídá závažné psychomotorické retardaci s centrálním hypotonickým syndromem. Dítě dochází na pravidelné neurologické kontroly, spontánní hybnost je chudší, přitahuje se do sedu, na břicho se sám nepřetáčí, v pronační poloze hlavu nezvedá, plazí se, ale neleze, patrná svalová hypotonie povšečně, zdvojuje slabiky. Psychomotorický vývoj pomalu postupuje. Je prováděna pravidelná celková rehabilitace.

Dle posledních echokardiografických vyšetření přetrvává obraz hypertrofické obstrukční kardiomyopatie s dominantním postižením interventrikulárního septa (14 mm, 318 %) a obstrukcí výtokového traktu levé i pravé komory, nález v současné době neprogreduje. Systolická funkce levé komory je v mezích normy.

Vzhledem k pravděpodobnému postižení sluchu (opakovaně neprokázané otoakustické emise) má chlapec oboustranně naslouchadla.

Laboratorně je patrna snížená hladina imunoglobulinu A a G.

Diskuze

RASopathie jsou relativně častá onemocnění. Nejčastější z této skupiny geneticky podmíněných onemocnění je syndrom Noonanové (SN), s prevalencí zhruba 1 : 1000-1 : 2500 (6).

Leopardův syndrom a syndrom Noonanové mají řadu společných projevů: podobnou faciální dysmorfii (relativní makrocefalie, hypertelorismus, epikanty, nízko posazené ušní boltce), hypertrofickou kardiomyopatii a pulmonální stenózu (6).

Nejčastější příčinou LS i SN je mutace v genu PTPN11. PTPN11 mutace způsobující syndrom Noonanové je oproti mutaci způsobující LS spojena se zvýšením SHP2 aktivity. U LS je aktivita enzymu nedetekovatelná (6). Jsou popsány i sporadické případy LS (de novo mutace) a mírná preference mužského pohlaví (1). V naší kazuistice prezentujeme novorozence mužského pohlaví s prenatální diagnózou LS a současně MD1, s familiárním výskytem obou geneticky podmíněných onemocnění (obr. 4, rodokmen rodiny). Postnatální genetické testování potvrdilo prenatální diagnózu Leopardova syndromu (syndromu Noonanové s mnohočetnými pihami) se zjištěnou patogenní variantou genu PTPN11 specifickou pro LS v heterozygotní formě: c. 1 493G > T (p. Arg498Leu).

Hypertrofická kardiomyopatie je přítomna u 80–90 % pacientů s Leopardovým syndromem a jen u 20 % pacientů se syndromem Noonanové (6). Hypertrofická kardiomyopatie se u našeho pacienta projevila kardiopulmonální nestabilitou bezprostředně po narození, může tedy být prvním příznakem LS. Podíl na závažném stavu měla nejspíše současně přítomná myotonická dystrofie.

Mnohočetné hyperpigmentace jsou pro Leopardův syndrom specifické (obr. 1). U novorozence nemusí být přítomné a vyvíjejí se později v průběhu dětství (1). U našeho pacienta, v souladu s tímto pozorováním, nejsou hyperpigmentace zatím patrné. Jeho matka má hyperpigmentace difúzně po těle, zejména v obličeji a na trupu (obr. 9).

Senzorineurální hluchota se oproti LS vyskytuje u pacientů se syndromem Noonanové

Obr. 8. Pacient ve stáří 9 měsíců. Těžká psychomotorická retardace na úrovni 1. trimenonu (Vlastní fotodokumentace)



zřídka (6). Opakovaně nevýbavné otoakustické emise svědčí pro sluchové postižení.

Vzhledem k prenatální diagnostice (detekce expanze trinukleotidu CTG na jedné alele DMPK), svalové hypotonii a typickému fenotypu u našeho pacienta (kapří ústa, pedes equinovares) je diagnóza kongenitální MD1 vysoce pravděpodobná. Equinovarovní deformita končetin byla popsána u několika případů kongenitální myotonické dystrofie. Nízká hladina IgG a IgA u našeho pacienta svědčí pro imunodeficit, který může být součástí klinického obrazu myotonické dystrofie. Stejný imunodeficit má i matka našeho pacienta.

50–60 % dětí s kongenitální MD1 má kognitivní deficit (2, 4). Svalová síla se obvykle v časném dětském věku zlepšuje, postižené děti jsou obvykle schopné chůze, nicméně v období druhé dekády života dochází v důsledku progresivní myopatie k postupnému snižování svalové síly (8). Obecně čím delší je expanze CTG, tím dříve dochází k nástupu projevů onemocnění, závažnost klinických příznaků je přímo úměrná počtu CTG repetit (7). Jejich délka je však mitoticky nestabilní, proto se může lišit v různých tkáních (somatický mozaicismus). Korelace mezi délkou CTG expanze a závažností onemocnění nemusí být v důsledku mozaicismu vždy hodnotitelná (9). EMG změny ve smyslu typických myotonických výbojů se u kongenitálních forem onemocnění objevují později, obvykle až po první dekádě (4).

Příznaky myotonické dystrofie se u matky dítěte projevily až v dospělém věku (příznaky myotonie na horních končetinách a mandibule). Starší sestra pacienta má příznaky MD1 od 9 let věku (hypoplastické masety, porucha dekontrakce na horních končetinách), nemá závažnou kardiomyopatii. U našeho pacienta došlo k projevům MD1 ihned po narození.

Prenatálně byla u plodu nalezena duplikace chromozomu 2q13q14.2 zahrnující zejména geny

Obr. 9. Matka našeho pacienta. Mnohočetné hyperpigmentace v obličeji (Vlastní fotodokumentace)



PAX8 a STEAP3. Jedná se o patologickou aberaci vzniklou de novo, mutace genu PAX8 mohou souviset s vrozenou hypothyreózou na podkladě ageneze nebo ektopie štítné žlázy. Postnatálně provedené sonografické vyšetření vyloučilo agenezi štítné žlázy, hormony štítné žlázy byly v normě.

Závěr

Prezentujeme kazuistiku pacienta s prenatálně potvrzenými genetickými syndromy s familiárním výskytem: syndrom Noonanové s mnohočetnými pihami a myotonická dystrofie 1. typu. Společný výskyt těchto syndromů u jednoho pacienta je obecně velmi vzácný. Jak dokládá rodokmen rodiny, výskyt „Leopardova syndromu“ v každé generaci a u každého potomka svědčí o významné penetranci postiženého genu. Prognóza pacienta je s ohledem na závažnou kardiomyopatii nejistá. Z hlediska dlouhodobého vývoje je prognóza, vzhledem k asociovanému kognitivnímu deficitu u obou genetických syndromů, rovněž nepříznivá.

**Literatura u autora
a na www.pediatricpropraxi.cz**