

Pulmonální valvární stenóza u dítěte se syndromem Noonanové

MUDr. Alžběta Palátová, doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., MUDr. Sabina Kaprálová

Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

Syndrom Noonanové (NS) je dědičné multisystémové onemocnění charakteristické zejména faciální stigmatizací, nízkým vzrůstem, neprospíváním a přítomností vrozených srdečních vad (VSV). Jedná se o onemocnění řazené do skupiny onemocnění zvaných RASopatie. Kazuistika popisuje případ dívky s pulmonální stenózou, defektem síňového septa typu secundum a neprospíváním, jehož příčinou byl de novo vzniklý syndrom Noonanové. Jsou shrnuty současné poznatky o etiologii a projevech tohoto onemocnění. Je diskutována zejména prevalence syndromu Noonanové u dětí s pulmonální stenózou, její projevy a léčba.

Klíčová slova: syndrom Noonanové, porucha růstu, srdeční vady.

A case report of Noonan's syndrome with pulmonary valvar stenosis

Noonan syndrome is a genetic disorder characterised by short stature, typical facial dysmorphism and congenital heart defects. It is classified in the group of diseases called RASopathies. A case of infant with pulmonary stenosis suffering from failure to thrive is discussed. It was found out that Noonan syndrome was the cause. Current knowledge of etiology, diagnostics and prevalence of Noonan syndrome in children with pulmonary stenosis is discussed.

Key words: Noonan syndrome, growth restriction, congenital heart defects.

Kazuistika

Šestitýdenní kojenec byl odeslán ošetřujícím praktickým lékařem ke kardiologickému vyšetření pro neprospívání a záchyt srdečního šelestu.

Jednalo se o dítě ze 4. nekomplikované fyziologické gravidity, narozené doma v termínu, vaginálně, záhlavím, porodní hmotnost 3 300 g, délka 47 cm. Poporodní adaptace byla bez obtíží. Porodní hmotnosti dosáhlo dítě ve 4 týdnech věku. Bylo kojené s dokrmem umělou formulí. Rodinná anamnéza byla negativní.

Při prvním kardiologickém vyšetření ve věku 6 týdnů byla holčička nápadně drobná s hmotností 3 500 g, délkou 50 cm, s atypickou facies, s naznačeným inspiračním stridorem, bez známek cyanózy, poslechové byl přítomný

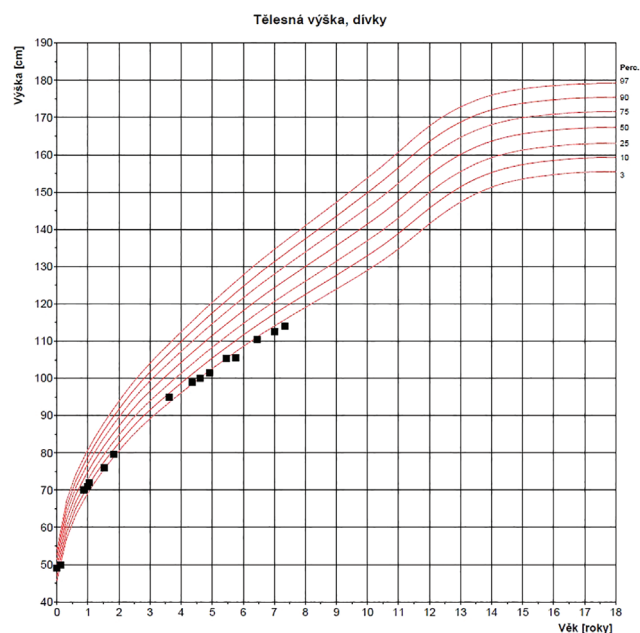
systolický šelest 2/6 v pulmonální pozici, bez hepatosplenomegalie. Echokardiograficky byla zjištěna mírná pulmonální valvární stenóza s gradientem 27/16 torr a defekt septa síní typu secundum (ASD) s levoprávním zkratem velikosti 4,5 mm. Neprospívání dítě nebylo možné vysvětlit vrozenou srdeční vadou.

V 11 měsících byla vyšetřena dětským gastroenterologem s normálními hodnotami jaterních testů, renálních funkcí, byla vyloučena celiakie, cystická fibróza. Gastroenterologem byla indikována doplňková enterální výživa, na které došlo k mírnému zlepšení stavu.

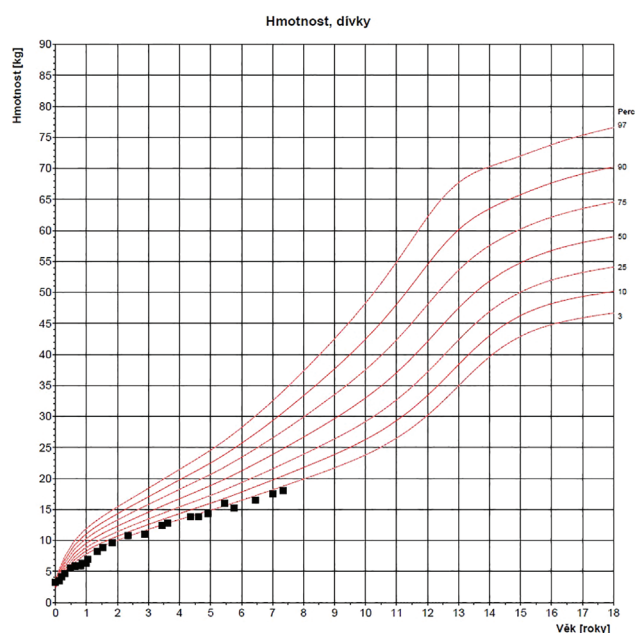
Ve 12 měsících věku absolvovala genetické vyšetření. Hmotnost při vyšetření byla 6,3 kg (Z-score -3,6), obvod hlavičky 42 cm (Z-score -2,55), délka 70 cm (Z-score -1,31). Klinicky byl popsán hypertelorismus, antimongoloidní

postavení očí, plochý kořen nosu, plošný kapilární hemangiom nad kořenem nosu, nízce posazené uši. Psychomotorický vývoj byl opožděn zejména v oblasti hrubé motoriky – přetáčela se, samostatný sed nezvládla, dostala se pouze na kolínka. Sociální kontakt byl pěkný, broukala si, nezdvojovala slabiky, prohlížela si hračky. Genealogické vyšetření bylo negativní – v rodině nebyl znám výskyt vývojových vad a monogenně podmíněných onemocnění. Karyotyp byl normální (46, XX), screening mikrolečních syndromů asociovaných se srdečními vadami byl negativní. Vzhledem k faciální stigmatizaci, neprospívání a pulmonální stenóze bylo vysloveno podezření na syndrom Noonanové, který byl potvrzen průkazem patogenní *de-novo* bodové mutace c.214G>T v genu PTPN11.

Graf 1. Výška



Graf 2. Hmotnost



Další růst dítěte byl nadále velmi pozvolný (viz. graf 1, graf 2). Při poslední kontrole dívka v 7 letech vážila 17,5 kg (Z score -2,18) a měřila 112,5 cm (Z-score -2,18). Vzhledem k růstové poruše byla v 7 letech zahájena léčba růstovým hormonem. Navštěvuje MŠ a pro nezralost má odklad školní docházky. Kardiologicky je nadále sledována pro lehkou valvární pulmonální stenózu a středně hemodynamicky významný defekt síňového septa typu secundum, nález na srdci není aktuálně indikován k chirurgickému ani katetrizačnímu řešení.

Diskuze

NS je dědičné multisystémové onemocnění patřící mezi RASopatie, které bylo poprvé popsáno v roce 1963. Prevalence je udávána 1 na 1 000–2 500 živě narozených dětí (1). Dědičnost je zpravidla autosomálně dominantní, byly však identifikovány formy s autosomálně recesivním přenosem (2). Prenatálně může na možnost NS upozornit nález zvýšené hodnoty šíjového projasnění, hygroma colli, polyhydramnionu, a vrozené srdeční vady, zejména pulmonální stenózy (3). Mezi typické postnatální projevy NS patří faciální stigmatizace, neprospívání, nízký vzrůst a přítomnost srdečních vad. Syndrom je fenotypově podobný Turnerovu, zásadně se ale liší typem asociovaných srdečních vad. Zatímco u Turnerova syndromu převažují vady aortální chlopně a aortálního oblouku, u NS

převažují vady plicnice a výtokového traktu pravé komory (4). Dále jej často doprovází deformity hrudníku, páteře a končetin, postižení lymfatického systému, kryptorchismus, vrozené vady ledvin, koagulopatie, ale také poruchy zraku či sluchu (1). Od roku 2007 jsou používána Van der Burgtova kritéria ke stanovení klinické diagnózy NS. Pro klinickou diagnózu syndromu Noonanové je určující jedno „hlavní“ kritérium (obvykle faciální dysmorfie) a jedno další „hlavní“ kritérium nebo dvě „vedlejší“ kritéria (5) (tabulka 1).

Příčinou NS je germinální mutace v signální dráze RAS/MAPK (RAS/mitogen-activated protein kinase). Funkcí této dráhy je přenos signálu z extracelulárního prostředí do buněčného jádra. V jádře pak dochází k aktivaci specifických genů důležitých pro růst, dělení a diferenciaci. Ras/MAPK signalizační dráha je také zapojena do regulace, opravy tkání či buněčné migrace (6). NS je nejčastěji způsoben mutacemi v genech PTPN11 (39–56 %

případů), SOS1 (10–21 %), RAF1 (5–9 %) a KRAS (5–6 %) (7). Až u čtvrtiny pacientů s klinickou diagnózou NS není prokázána žádná z mutací (8). U naší pacientky byla zjištěna kauzální mutace v genu PTPN11, který kóduje protein tyrosin fosfatázu (SHP-2). Tento enzym ovlivňuje celou řadu nitrobuněčných signálních kaskád řídících vývoj organismu (6), a to včetně valvulogeneze semilunárních srdečních chlopní (1). Právě u jedinců s touto mutací se frekventněji vyskytuje pulmonální stenóza, která je nejčastější srdeční vadou asociovanou s NS (6).

Pulmonální stenóza (PS) je relativně častá vada, tvořící asi 5,8 % všech vrozených srdečních vad v běžné populaci (9). Vyskytuje se ve třech typech. Nejčastějším typem je valvární pulmonální stenóza, tvořící asi 90 % případů (10), kdy je zúžením postižena oblast chlopně plicnice. Cípy chlopně jsou částečně srostlé s centrálně uloženým úzkým otvorem. Prevalence valvární pulmonální stenózy se

Tab. 1. Van der Burgtova kritéria pro klinickou diagnostiku syndromu Noonanové (5)

Příznak	Hlavní	Vedlejší
1. Obličej	Typická faciální dysmorfie	Naznačená faciální dysmorfie
2. Srdce	PS, kardiomyopatie a/nebo EKG změny typické pro NS	Jiné srdeční vady
3. Tělesná výška	Pod 3. percentilem	Pod 10. percentilem
4. Hrudník	Pectus carinatus/excavatus	Široký hrudník
5. Rodinná anamnéza	Prvostupňový příbuzný s prokázaným NS	Prvostupňový příbuzný s naznačeným fenotypem NS
6. Jiné	Mentální retardace, kryptorchismus a dysplazie lymfatického systému	Jeden ze tří příznaků: mentální retardace, kryptorchismus a dysplazie lymfatického systému

v běžné populaci odhaduje na 3–5 případů na 10 000 živě narozených dětí. Nejvzácnějším typem je stenóza subvalvární (2,8 % případů) (11), způsobená zúžením infundibula pravé komory. Relativně vzácná je i stenóza supraválvární, charakteristická zúžením plicnice v oblasti těsně nad pulmonální chlopní. Velikost pulmonálního ústí u zdravých dětí je přibližně 2 cm/m² a teprve zmenšení plochy o 60 % způsobí významnou překážku odtoku krve. To může vést k hypertrofii pravé komory, snížení její poddajnosti, případně až k rozvoji srdečního selhání. Podle velikosti tlakového gradientu mezi pravou komorou a plicnicí můžeme rozdělit pulmonální stenózu do 3 skupin. Lehká pulmonální stenóza má vrcholový gradient do 50 mmHg, středně významná 50–100 mmHg a těžká stenóza nad 100 mmHg. Klinické projevy pulmonální stenózy závisí na závažnosti vady a věku dítěte. Velmi těsná stenóza může vést již v novorozeneckém věku k srdečnímu selhání. Průtok plicemi je v tomto případě závislý na otevřené Botallově dužejí, proto vyžaduje urgentní řešení. Lehká až středně významná pulmonální stenóza bývá klinicky zcela němá, nenarušuje vývoj dítěte a umožňuje jeho normální aktivitu. Významnější vadu naopak doprovází únava, námahová dušnost, neprospívání, popřípadě i cyanotické zbarvení kůže. To se objevuje při současném pravolevém zkratu přes perzistující foramen ovale či defekt septa síní, ale může být dáno i sníženou nabídkou kyslíku tkáním v důsledku nedostatečného srdečního výdeje (12). Při fyzikálním vyšetření bývá přítomen systolický šelest nad pulmonální chlopní, na

EKG dle závažnosti stenózy nacházíme posuny srdeční doprava a známky hypertrofie pravé komory. Jasnou informací o tíži vady nám poskytne echokardiografické vyšetření. Metodou volby léčby PS je balóneková valvuloplastika (13).

U více než 80 % pacientů s NS je popisováno postižení srdce (14). Nejčastější srdeční vadou je valvární pulmonální stenóza, vyskytuje se až u 50 % pacientů (15). Ostatní typy pulmonální stenózy jsou stejně jako u běžné populace vzácné. Dle retrospektivní americké studie stanovující prevalenci NS u dětí s pulmonální stenózou, byl v souboru 204 pacientů NS zjištěn v 6 % případů, to je prevalence 150krát vyšší než v běžné populaci (16). V další rozsáhlejší retrospektivní studii, čítající soubor 686 pacientů s PS, byl NS odhalen dokonce v 9 % případů (17). Proto by u pacientů s valvární pulmonální stenózou mělo být zváženo genetické vyšetření, zejména pokud jsou současně přítomny známky faciální stigmatizace (16). Závažnost stenózy u pacientů s NS se pohybuje od mírné (60 %), přes středně významnou (10 %), až po těžkou (30 %) vadu (13). Projevy PS jsou obdobné jako u běžné populace, ale závažnost PS nemusí odpovídat tíži neprospívání. Porucha růstu a problémy s krmením jsou typickým primárním projevem NS, proto i dítě s lehkou PS může významně neprospívat. PS mohou současně doprovázet další srdeční vady, přičemž koincidencí PS a hypertrofické kardiomyopatie je popisována až u 11 % pacientů (18). Z tohoto důvodu je nutné pravidelně kardiologicky sledovat i pacienty s lehkou

pulmonální stenózou, protože k rozvoji hypertrofické kardiomyopatie u NS může dojít v jakémkoliv věku. Na EKG mohou být přítomny změny charakteristické pro NS, ale zároveň neodpovídající charakteru PS. Patří mezi ně deviace osy srdeční doleva, abnormalní poměr R/S v levém prekordiu a abnormalní kmity Q – příčina těchto změn není známá (19). Cípy pulmonální chlopně u pacientů s NS bývají často dysplastické, ztlustělé či s fúzí komisur. Z tohoto důvodu nebývá katetrizační valvuloplastika tak úspěšnou, jako tomu je u běžné pulmonální stenózy, opakování intervence je nutné až u 65 % pacientů. V případech, kdy katetrizační řešení selhává, je nutná chirurgická korekce (13).

Závěr

NS je dědičné onemocnění asociované s faciální stigmatizací, neprospíváním, přítomností srdečních vad a řadou dalších orgánových poruch. Jelikož projevy mohou být mírné a faciální stigmatizace s věkem ustoupit, bývá syndrom poddiagnostikován. U pacientů s valvární pulmonální stenózou by mělo být zváženo genetické vyšetření, zejména pokud je současně přítomna faciální stigmatizace či neprospívání neodpovídající tíži srdeční vady. Časná diagnostika NS je důležitá nejen pro prognózu a časně řešení komplikací srdečního postižení, ale je nezbytná pro zahájení multidisciplinární péče s ohledem na případné přidružené vady.

Práce byla zpracována s grantovou podporou IGA_LF_2021_047.

LITERATURA

1. Roberts AE. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;361(9863):333-342.
2. Klášková E. Syndrom Noonanové z pohledu dětského kardiologa. *Čes-slov Pediat*. 2020;75(4):227-231.
3. Matyášová M, Dobšáková Z, Hiemerová M, et al. Prenatální diagnostika syndromu Noonanové u plodu se zvýšeným šijovým projasněním a normálním karyotypem. *Čes. Gynek*. 2019;84(3):195-200.
4. Pavlíček J. Prenatální fenotyp RASopatií. *Čes-slov Pediat*. 2020;75(4):232-238.
5. Lébl J. Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. *Čes-slov Pediat*. 2020;75(4):219-226.
6. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:4.
7. Pierpont ME, Digilio MC. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):601-608.
8. Draaisma JMT, Joris Drossaers J, Van den Engel-Hoek L, et al. Young children with Noonan syndrome: evaluation

of feeding problems. *European Journal of Pediatrics*. 2020; 179:1683-1688.

9. Šamánek M, Voříšková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(6):411-417.
10. Myung KP. Pulmonary stenosis. In: Myung K. Park. *The pediatric cardiology handbook*. Elsevier. 2016:116-118.
11. Derrick G, Bonhoeffer P, Anderson RH. Pulmonary stenosis. In: *Paediatric cardiology*. Anderson RH, et al. Churchill Livingstone Elsevier. 2010:895-915.
12. Chaloupecký V. Plicní stenóza. In: Chaloupecký V, et al. *Dětská kardiologie*. Praha: Galén, 2008:167-171.
13. Lingart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet Part C*. 2020;1-8.
14. Natraj S, Shankar S, Rahul P, et al. Combined cardiac anomalies in Noonan syndrome: A case report. *International Jour-*

nal of Surgery Case Reports. 2020; 72:32-36.

15. Allanson JE, Roberts AE. Noonan syndrome. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993–2021. 2001 Nov 15 [updated 2019 Aug 8].
16. Anderson K, Cnota J, James J, et al. Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvar pulmonary stenosis. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(2):264-273.
17. Bell JM, Considine EM, McCallen LM, et al. The prevalence of Noonan spectrum disorders in pediatric patients with pulmonary valve stenosis. *Journal of pediatrics*. 2021;234:134-141.
18. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: A study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *American Heart Journal*. 2012;3(1):64:442-448.
19. Vos E, Leenders E, Werkman SR, et al. The added value of the electrocardiogram in Noonan syndrome. *Cardiol Young*. 2021;12:1-8.