

Noonanovej syndróm z pohľadu fetopatológa

Tatiana Stupková¹, Marta Ježová², Monika Matyášová³, Pavel Vlašín³

^{1,2} Ústav patológie FN Brno

³ Cytogenetická laboratoř Brno

SŮHRN

Prezentujeme našu skúsenosť so štyrmi prípadmi pitiev plodov s abnormálnym prenatalným sonografickým vyšetrením a suspekciou na Noonanovej syndróm (NS). Jednalo sa o pitvy plodov v rozmedzí 17. až 24. týždňa gestácie (t.g.). Prenatálne ultrazvukové vyšetrenie vo všetkých prípadoch zaznamenalo zvýšené hodnoty nuchálnej translucencie (NT) a lymfatické vaky na krku. Niektoré plody prejavovali známky fetálneho hydropsu a bol zistený polyhydramnion. Nekroptickými vyšetreniami sme potvrdili súbor podobných znakov a vrodených vývojových vad, ktoré spadajú do základných charakteristík NS. Jednalo sa predovšetkým o známky rozvíjajúceho sa fetálneho hydropsu s nuchálnym edémom, v niektorých prípadoch až charakteru cystického hygromu, pleurálne a abdominálne výpotky, vrodené vývojové vady srdca a obličiek, vady skeletu a faciálny dysmorfizmus. U všetkých plodov bol vyšetrený karyotyp, bez nálezu aneuploidii chromozómov. Následná genetická analýza mutácií kauzálnych génov (hlavne *PTPN11*, *KRAS*, *RAF 1*,...), túto diagnózu potvrdila. Prípady demonštrujú širokú škálu znakov prenatalnej prezentácie tohoto syndrómu. Z dôvodu rozsiahlosti diferenciálnej diagnózy, je sumarizácia prenatalného skríningu, nekroptického nálezu a molekulárne genetického vyšetrenia nevyhnutná.

Kľúčové slová: Noonanovej syndróm – prenatalná diagnostika – polyhydramnion – fetálny hydrops – RASopathie.

Noonan syndrome from a fetopathologist perspective

SUMMARY

We present our experience with four cases of fetal autopsies with abnormal prenatal ultrasound findings and suspicion of Noonan syndrome. These were fetuses from the 17th to the 24th age of gestation (GA). In all cases, prenatal ultrasound examination recorded increased nuchal translucency (NT) and presence of lymphatic neck sacs. Some fetuses showed signs of fetal hydrops and polyhydramnion was found. Similar signs and congenital developmental defects were confirmed in the autopsy examination. These were primarily signs of developing fetal hydrops with increased nuchal edema, in some cases up to the character of cystic hygroma, pleural and abdominal effusions, congenital heart and kidney defects, skeletal defects and facial dysmorphism. A karyotype was examined in all cases without chromosome aneuploidy. The diagnosis of NS was confirmed by subsequent genetic analysis of causal gene mutations (mainly *PTPN11*, *KRAS*, *RAF 1*,...). Our cases demonstrate a wide range of signs of prenatal presentation of this syndrome. Because of wide differential diagnosis, summarizing prenatal ultrasound findings, autopsy examination and molecular genetic testing is essential.

Keywords: Noonan syndrome – prenatal testing – polyhydramnion – hydrops fetalis – RASopathies.

Cesk Patol 2019; 55(1): 48–52

Noonanovej syndróm (NS) bol prvýkrát popísaný doktorkou Jacquelin Noonanovou v roku 1963 (1). Udáva sa incidencia 1:1000 až 1:2500 živo narodených detí. K charakteristickým znakom patria predovšetkým nízky vzrast, typické črty tváre, vrodené vady srdca, abnormality skeletu, kryptorchizmus a známky oneskoreného vývoja. NS patrí do skupiny tzv. RASopathií, špecifickej skupiny vývojových vad vyvolaných germinálnymi mutáciami génov, kódujúcich proteíny participujúce v RAS/MAPK signalizačnej kaskáde, ktorá hraje základnú úlohu v kontrole bunkového cyklu (2).

Prípad č. 1

Na Ústave patológie Fakultnej nemocnice Brno (ÚPA FN Brno) bola vykonaná pitva plodu ženského pohlavia. Jednalo sa o tehotenstvo 32-ročnej sekundigravidy, ktoré bolo ukončené v 23. týždni gestácie (t.g.). Dôvodom bol patologický ultrazvukový nález v 13. t.g., kedy bola zistená zvýšená hodnota nuchálnej translucencie (NT) 3,2 mm a popisovaný obraz rozvíjajúcich sa

lymfatických vakov na krku. Nosová kosť bola prítomná. Ultrazvukový skrining bol zopakovaný v 16., 19. a 23. t.g.. Nález v oblasti nuchálneho prejasnenia zostal stacionárny, ale stále zvýšený, pretrvávali lymfatické vaky na krku a bola zistená zdvojená pravá oblička s dilatovanou panvičkou. Kardiologické ultrazvukové vyšetrenie preukázalo miernu hypertrofiu ľavej srdcovej komory, perikardiálny výpotok a známky zvýšenej záťaže srdca. Ostatné biometrické parametre boli na úrovni normy a neboli zistené iné štrukturálne anomálie plodu. Vzhľadom k patologickému prenatalnému ultrazvukovému nálezu a zvýšenému riziku chromozomálnej aberácie, pacientka podstúpila amniocentézu so stanovením karyotypu plodu. Súčasne sa rodičia rozhodli pre prerušenie tehotenstva z genetickej indikácie. V rode matky i otca nebola zistená žiadna genetická záťaž.

Pitva plodu, v zhode s prenatalným ultrazvukom, preukázala známky rozvíjajúceho sa hydropsu s výpotkami v dutine brušnej, hrudnej a difúznym presiaknutím mäkkých tkanív. Bola potvrdená dilatácia obličkovej panvičky vľavo, zdvojenie obličky vpravo s dilatáciou panvičky a zdvojeným močovodom. Ďalej bola vyslovená suspekcia na agenéziu venózneho ductu (obr. 1, tab. 1).

Molekulárne genetickým vyšetrením nebola potvrdená aneuploidia chromozómov 13, 18, 21, X a Y, karyotyp plodu bol normálny, ženský 46,XX. DNA analýza u plodu preukázala mutáciu génu *PTPN11* – c853T>C; p.Phe285Leu (c.[853T>C];[853T=]). Vzhľadom k tomu, že rodičia vyjadrili nesúhlas so zverejnením výsledkov genetickej analýzy, nie je možné informáciu o tom, či sa jednalo o mutáciu vrodenú alebo de novo, publikovať.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tatiana Stupková

Ústav patológie FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

tel.: +420 532 23 3083

fax: 532 232 005

e-mail: gajdosova.tatiana@fnbrno.cz

Prípád č. 2

K prevedeniu pitvy bol na ÚPA FN Brno dodaný plod mužského pohlavia. Jednalo sa o graviditu po in vitro fertilizácii u 35-ročnej primigravidy. Tehotenstvo bolo ukončené v 17. t.g. Príčinou indukovaného potratu bol patologický nález na prenatalnom ultrazvukovom vyšetrení. V 13. t.g. toto vyšetrenie preukázalo cystický hygrom krku s hodnotou NT 9 mm. Nosová kosť bola prítomná. Opakovaný ultrazvuk v 16. t.g. potvrdil progresiu nálezu s nuchálnym prejasnením 12 mm, ďalším nálezom bola agenézia venózneho ductu s patologickým napojením pupočníkovej žily cez hepatálne žily a polydaktylia pravej hornej a dolnej končatiny. Karyotyp plodu bol normálny mužský 46,XY, bez detekovaných aneuploidii chromozómov 13, 18, 21, X a Y. Anamnéza obidvoch rodičov nepreukázala žiadnu genetickú záťaž.

Pitva plodu potvrdila prítomnosť nuchálneho cystického hygromu, postaxiálnu polydaktyliu pravej hornej končatiny, agenéziu venózneho ductu a distálne kontraktúry končatín s flexiou horných končatín v zápästiach a pes equinovarus congenitus vľavo. Abnormálne prepojenie žil nebolo potvrdené (obr. 2). Na základe pitvy bolo vyslovené podozrenie na chromozomálnu aberáciu alebo neuromuskulárnu poruchu, artrogrypózu (tab. 1).

DNA analýza plodu potvrdila mutáciu génu *RAF1* c.776C>G; p.Ser259Cys (c.[776C>G];[776C=]), rodičia neboli nosičmi tejto mutácie, jednalo sa o mutáciu *de novo*.

Prípád č. 3

K pitve, na ÚPA, bol dodaný plod ženského pohlavia. Tehotenstvo 23-ročnej primigravidy bolo ukončené v 24. t.g. Prenatálnym ultrazvukovým vyšetrením bola vyslovená suspekcia na NS vzhľadom na súbor zistených príznakov. Jednalo sa o prítomnosť polyhydramniou, celkového hydropsu plodu a agenéziu venózneho ductu. Ultrazvukové vyšetrenia boli vykonané v 12., 16. a 23. t.g. s konštatovaním postupnej progresie nálezu. Genealógia rodov rodičov bola bez genetickej záťaže.

Nekropsia plodu, v zhode s prenatalným ultrazvukom, potvrdila celkový hydrops plodu s akcentáciou v oblasti hlavy, masivný obojstranný hydrotorax s rozvojom pľúcnej hypoplázie. Bol prítomný dysmorfizmus tváre s hypertelorizmom, vysokým čelom, plochým nosom so širokým vpáčeným koreňom a nízko nasadajúcimi ušami. Ďalej bola zistená relatívna makrocefália s dolichocefáliou. Súčasťou nálezu bola i vrodená vývojová vada srdca s defektom sieňového septa typu fossa ovalis a pridruženou agenéziou venózneho ductu. Pitvou bola zistená hepatomegália a pes equinovarus congenitus s obojstranným postihnutím (obr. 3, obr. 4, tab. 1).

DNA analýza u plodu potvrdila mutáciu génu *PTPN11* c.182A>G; p.Asp61Gly (c.[182A>G];[182A=]). Rodičia neboli nosičmi tejto mutácie, jednalo sa o mutáciu *de novo*.



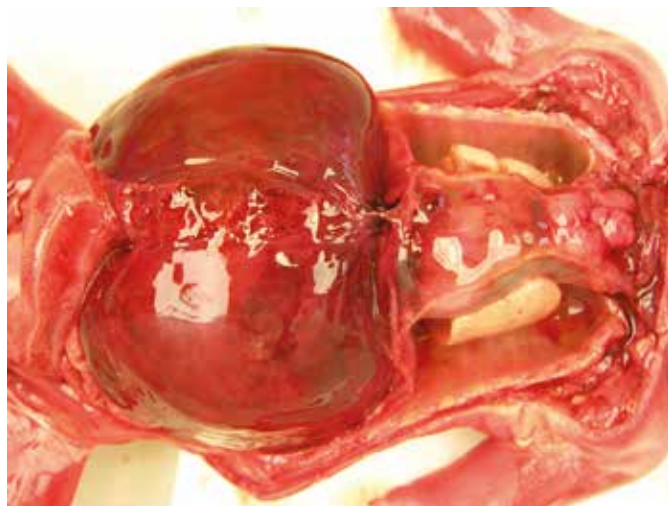
Obr. 1. Prípád 1: Plod 23. t.g., rozvíjajúci sa fetálny hydrops.



Obr. 2. Prípád 2: Plod 17. t.g., nuchálny cystický hygrom, distálne kontraktúry končatín, pes equinovarus congenitus.



Obr. 3. Prípád 3: Plod 23. t.g., fetálny hydrops, stigmatizácia tváre - vpáčený koreň nosa, pes equinovarus congenitus.



Obr. 4. Prípád 3: Hepatomegália, hypoplázia pľúc.

Prípád č. 4

K nekroptickému vyšetreniu na ÚPA bol dodaný plod mužského pohlavia odpovedajúci biometrickými parametrami 19. týždňa gestačného veku. Matka 36 rokov, multigravida, podstúpila prenatálne ultrazvukové vyšetrenie v 13., 14., 15. a 17. gestačnom týždni, kvôli postupne sa zvyšujúcej hodnote nuchálneho prejasnenia. NT dosahovala hodnôt od 5–10 mm, súčasne bol zistený atypický tok v ductus venosus a výrazná trikuspidálna regurgitácia. Osobná anamnéza matky obsahovala informáciu o užívaní tetracyklinového antibiotika v perikoncepčnom období.

Nekroptické vyšetrenie potvrdilo výrazný nuchálny edém s náznakom cystického hygromu, výpotky v hrudných dutinách s tendenciou vývoja k celkovému hydropsu plodu. Bola zistená tzv. koňská noha a mierna stigmatizácia tváre s nižšie umiestnenými ušami (tab. 1). Venózný duktus nebol z dôvodu malej veľkosti plodu vyšetrený. Karyotyp plodu bol normálny mužský 46,XY, bez aneuploidii chromozómov 13, 18, 21, X a Y. Genealógia rodov obidvoch rodičov nepreukázala žiadnu genetickú záťaž. Vzhľadom k súboru prenatálnych znakov, patologických nálezov získaných pri pitve a normálnemu karyotypu, bola klinickým genetikom navrhnutá diagnóza NS. Materiál plodu bol zaslaný k DNA analýze. Výsledky genetickej analýzy rodičovskej a fetálnej DNA nie je možné zverejniť, pretože rodičia vyslovili nesúhlas s ich publikovaním v odborných článkoch.

DISKUSIA

V prezentovaných prípadoch bola diagnóza Noonanovej syndrómu stanovená na základe sumarizácie poznatkov získaných prenatálnym ultrazvukovým vyšetrením, nekroptickým vyšetrením a v neposlednom rade molekulárne genetickým vyšetrením príslušných génových mutácií. Diagnóza NS je diferenciálne diagnosticky dôležitá v prípadoch gravidít, kde prenatálne ultrazvukové vyšetrenie plodu v prvom trimestri tehotenstva odhalí zvýšené hodnoty nuchálneho prejasnenia, polyhydramnion, výpotky v pleurálnej, peritoneálnej dutine alebo celkový hydrops plodu. Nekropsie plodov s podozrením na NS častokrát preukážu pridružené vrodené vývojové vady srdca, skeletu, močového systému a dysmorfické zmeny tváre.

Charakteristické dysmorfické znaky tváre sa menia s vekom. V prenatálnom a rannom postnatálnom období pozorujeme vysoké a široké čelo, hypertelorizmus, epikanty (kožné riasy zakrývajúce vnútorný očný kútik), nízko umiestnené a abnormálne dorzálne rotované uši so zhrubnutou chrupavkou, vysoko vyklenuté podnebie a malé čeľuste. Krk je široký a krátky s nízko umiestnenou vlasovou hranicou (3).

Vrodené vývojové vady srdca sa vyskytujú v 60 % prípadov NS, najčastejšie zastúpené sú stenóza pľúcnice (27-65 %) a hypertrofická kardiomyopatia (9-25 %). K menej častým patria sieňové

Tabuľka 1. Prenatálne, nekroptické a genetické nálezy.

Prenatálne, nekroptické a genetické nálezy	Prípád 1	Prípád 2	Prípád 3	Prípád 4
Vek matky (roky)	32	35	23	36
Gravidita	sekundigravida	primigravida	primigravida	multigravida
Gestačný vek plodu (t.g.)	23	17	23	19
Prenatálne nálezy				
Nuchálne prejasnenie (mm)	3,2	9	1,7	10
Polyhydramnion	-	-	+	-
Lymfatické vaky	+	+	+	+
Fetálny hydrops	-	-	+	-
Kardiovaskulárne anomálie	Hypertrofia ĽSK	Agenézia venózneho duktu	Agenézia venózneho duktu	Trikuspidálna regurgitácia, atypický tok vo venóznom dukte
VVV močového systému	Ren duplex	-	-	-
Nekroptické nálezy				
Ascitís	+	-	-	-
Hydrotorax	+	-	+	+
Fetálny hydrops	+	-	+	+
Nuchálny cystický hygrom	-	+	-	+
Kardiovaskulárne anomálie	Agenézia venózneho duktu	Suspektná agenézia venózneho duktu	Defekt sieňového septa	-
VVV močového systému	Ren duplex, ureter duplex	-	-	-
Anomálie končatín	-	Distálne kontraktúry, pes equinovarus congenitus, polydaktília	Pes equinovarus congenitus	Pes equinovarus congenitus
Dysmorfie tváre	-	-	Hypertelorizmus, vpáčený široký koreň nosa, vysoké čelo, nízko posadené uši, makrocefália, dolichocefália	Nízko posadené uši, brachycefália
DNA mutácia (verzia genómu hg19/GRCh37)	<i>PTPN11</i> : NM_002834.3: c.853T>C (NP_002825.3: p.Phe285Leu) rodičov - nie je možné publikovať	<i>RAF1</i> : NM_002880.3: c.776C>G (NP_002871.1: p.Ser259Cys) de novo	<i>PTPN11</i> : NM_002834.3: c.182A>G (NP_002825.3: p.Asp61Gly) de novo	Nie je možné publikovať, rodičov - nie je možné publikovať

Vysvetlivky: ĽSK ľavá srdcová komora, VVV vrodená vývojová vada.

a komorové defekty septa, atrioventrikulárny kanál, Fallotova tetralógia alebo koarktácia aorty. Kombinácia vývojových vad srdca, predovšetkým stenóza pulmonálnej artérie, a prenatálne popisovaných cystických lymfatických vakov na krku, je silnou indikáciou k ďalšiemu došetreniu so zameraním sa na NS (4,5).

V troch zo štyroch prezentovaných prípadov bola nekroptickým vyšetrením potvrdená agenézia venózneho ductu. V poslednom prípade nebol ductus vyšetrovaný z dôvodu malej veľkosti plodu. Absencia venózneho ductu je všeobecne spojená so zlou prognózou pre plod, hlavne ak sa jedná o plody v prvom trimestri tehotenstva so zvýšenou hodnotou NT (6). Agenézia venózneho ductu s extrahepatálnou cestou pupočníkového žilového návratu u plodov zvyšuje riziko srdcového zlyhania. V prípadoch NS je popisovaná kombinácia so stenózou pulmonálnej artérie, ktorá je zároveň považovaná za najčastejšiu srdcovú vadu vrámci tohoto syndrómu. Prenatálna suspekcia na agenéziu ductu a následná nekroptická verifikácia by mali viesť ku genetickej analýze chromozomálnych i nechromozomálnych syndrómov (7).

K príznakom vyskytujúcim sa so zvýšenou incidenciou patria deformity hrudníka. Hrudný kôš je široký, vzdialenosť medzi prsnými bradavkami je zväčšená. V 70-95 % prípadov sa vyskytujú sternálne deformity typu vpáčeného a vtáčieho hrudníka (pectus carinatum, pectus excavatum). Je zvýšené riziko rozvoja skoliózy. Bežnými ortopedickými komplikáciami sú vbočený laktový kĺb (cubitus valgus), tzv. vrodenná koňská noha (talipes equinovarus), polydaktýlia alebo zkrátenie stehnovkej kosti. Malformácie močového traktu sa vyskytujú v 10 % prípadov, jedná sa najčastejšie o dilatáciu alebo naopak stenózu v jeho v rôznych úrovniach. Kryptorchizmus postihuje až 80 % chlapcov s NS (3,5).

V postnatálnom období sa okrem už zmienených príznakov, ktoré sa s vekom stávajú diskretnéjšie, môžeme stretnúť s vyššou incidenciou porúch zraňanlivosti krvi a krvácajúcich stavov (u viac ako 55 % pacientov s NS). U niektorých pacientov je zvýšené riziko rozvoja akútneho leukémie a myeloproliferatívnych ochorení. Štúdie venujúce sa vzťahu NS a hematologických ochorení uvádzajú zvýšený výskyt juvenilnej myelomonocytárnej leukémie (JMML) (8). Bežnou komplikáciou sú poruchy lymfatického systému v zmysle dysplázie, hypoplázie alebo aplázie lymfatických ciev. Výsledkom týchto abnormalít sú vyššie popisované a prenatálnym ultrazvukom detekované, generalizované alebo lokálne lymfedémy, lymfangiektázie postihujúce hlavne pľúcny parenchým alebo tráviacu trubicu (9). Zatiaľ čo dysmorfické rysy tváre sú vo vyššom veku menej výrazné, iné vyššie spomínané vady môžu v dospelosti vyžadovať špeciálnu medicínsku starostlivosť. Jedná sa hlavne o poruchy fertility pri kryptorchizme, kardiálne či hematologické komplikácie.

V prezentovaných prípadoch, nekroptické vyšetrenia potvrdili a doplnili súbor prenatálne zistených príznakov. Súčasne bol preukázaný normálny karyotyp plodov a molekulárne genetické vyšetrenie fetálnej DNA preukázalo mutácie asociovaných génov.

NS je ochorenie s autozomálne dominantným typom dedičnosti. Môže sa vyskytovať *de novo*, poprípade môže byť zdedený od jedného z rodičov. Na základe recentných publikácií je identifikovaných približne 11 kauzálnych génov, ktorých mutácie sú zodpovedné za príznaky NS. Ako prvý bol identifikovaný gén *PTPN11*, nasledovaný génmi *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *MAP2K1*, *RIT1* a nedávno popísanými *SOS2*, *LZTR1* a *A2ML1*. 52 % všetkých mutácií zodpovedných za NS tvoria mutácie génu *PTPN11*, druhým najčastejšie alterovaným génom je *SOS1* v 16 % a mutácie *RIT1* a *RAF1* majú rovnakú prevalenciu 8 %. Tieto najčastejšie mutácie (*PTPN11*, *SOS1*, *RIT1*, *RAF1*) pokrývajú až 93 % mutácií u NS (10). Hlavný gén zodpovedný za NS je *PTPN11*, fenotypovým prejavom jeho mutácií je hypertrofická kardiomyopatia, pulmonálna stenóza a septálne srdcové defekty. S týmto typom mutácie sú najčastejšie asociované i rôzne typy neoplázií, ako vyššie zmienené leukémie, JMML, myeloproliferatívne ochorenia a solídne nádory, neuroblastóm a rhabdomyosarkóm (11). Mutácie *SOS1* génu sa prejavujú menším vzrastom a skeletálnymi defektami, mutácie v géne *RAF1* vedú taktiež k hypertrofickej kardiomyopatii. Asociované neoplázie sú u týchto génových mutácií zriedkavejšie (12).

ZÁVER

Vzhľadom k širokému spektru nešpecifických fenotypových prejavov NS, je prenatálna a nekroptická diferenciálna diagnostika obtiažná. Na prvom mieste je odlišenie od syndrómov s abnormálnym karyotypom. Jedná sa o Turnerov syndróm, u ktorého sa príznaky najviac prekrývajú a ďalšie chromozomálne aberácie ako Downov a Edwardsov syndróm. Druhú skupinu tvoria syndrómy a vady, u ktorých je preukázaný normálny karyotyp plodu, ale DNA analýza potvrdí mutáciu niektorého z génov spomínanej RAS/MAPK signálnej cesty. Sem zaraďujeme vzácne jednotky: faciokutaneoskeletálny syndróm (Costello sy.), kardiofaciokutánný syndróm (CFC sy.), neurofibromatózu I. typu (NF1), Noonan-like syndróm s mnohými kožnými hyperpigmentáciami skôr označovaný ako LEOPARD syndróm (z ang. **L**entigines, **E**KG abnormalities, **O**cular hypertelorism, **P**ulmonary stenosis, **A**bnormalities of genitalia, **R**etardation of growth, **D**eafness). Ďalšiu skupinu tvoria napr. Aarskogov syndróm s podobnými faciálnymi dysmorfiami, malým vzrastom a srdcovými vadami, ktorý je charakterizovaný dedičnosťou viazanou na X chromozóm a Williamsov syndróm patriaci do skupiny tzv. mikrodelečných syndrómov (3,13).

PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nieje v konflikte záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka i všetkých spoluautorov.

LITERATÚRA

1. Nisbet D, Griffin D, Chitty L. Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1999; 19(7): 642-647.
2. Croonen E, Nillesen W, Stuurman K, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *European Journal of Human Genetics* 2013; 21(9): 936-942.
3. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2(1): 4.
4. Moczulska H, Piotrowicz M, Janiak K, Jakubowski L, Respondek-Liberska M. Prenatal suspicion of Noonan syndrome on the basis of echocardiographic findings - a case report. *PRENAT CARDIO* 2013; 3(2): 26-30.
5. Romano A. Noonan syndrome- Clinical perspectives and growth issues. *US Endocrinology* 2008; 04(02): 93-96.
6. Staboulidou I, Pereira S, Cruz J, Syngelaki A, Nicolaides K. Prevalence and Outcome of Absence of Ductus Venosus at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2011; 30(1): 35-40.
7. Demirci O, Yavuz T, Arisoy R, Pekin O, et al. Agenesis of the ductus venosus a case with Noonan syndrome. *Genetic counseling* 2015; 26(3): 373-376.

8. **Derbent M, Oncel Y, Tokel K, Varan B, et al.** Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152 A: 2768-2774.
9. **Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA.** A clinical study of Noonan syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67(2): 178-183.
10. **Bouchikhi I, Belhassan K, Moufid F, et al.** Noonan syndrome-causing genes: molecular update and an assessment of the mutation rate. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2016; 3(4): 133-142.
11. **Aoki Y, Matsubara Y.** Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *International Journal of Hematology* 2013; 97(1): 30-36.
12. **Ilenčíková D, Čížmárová M, Krajčiová A, Požgayová S, Rybárová A, Kovács L.** Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou: Clinical dysmorphic syndromes with tumorigenesis. *Klinická onkologie. Hereditární nádorová onemocnění III.* 2012; 25: 39-48.
13. **Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen I. B, Bilardo C. M.** Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2011; 31: 833-840.