

CONVEGNO NAZIONALE PER PAZIENTI E GENITORI

25.10.2025

TORINO

SINDROME DI NOONAN E RASOPATIE

LA DIAGNOSI PRENATALE



Alessandro De Luca
Istituto CSS-Mendel – Roma



DIAGNOSI PRENATALE



Definizione

Identificazione di anomalie genetiche o cromosomiche nel feto prima della nascita



Tipi di diagnostica

Invasiva

- Villocentesi (CVS) – 11-13 settimane
- Amniocentesi – 15-20 settimane
- Cordocentesi – dopo 20 settimane



Non invasiva (NIPT)

- Analisi del DNA fetale libero nel sangue materno
- Screening cromosomico ad alta accuratezza

Indicazioni principali

- Età materna avanzata
- Anomalie ecografiche
- Storia familiare di malattie genetiche

Rischi e considerazioni

- Rischio di aborto (per procedure invasive)
- Precisione e limiti dei test non invasivi
- Implicazioni etiche e psicologiche

Obiettivi

- Diagnosi precoce di malattie genetiche
- Supporto decisionale per la gestione della gravidanza

Aumento della translucenza nucale in presenza di cromosomi normali

- La misurazione ecografica della translucenza nucale nel primo trimestre di gravidanza (nel secondo trimestre definita come plica nucale) è diventata un metodo consolidato per identificare i feti a rischio di aneuploidia

Snijders et al. Lancet. 1998

- In presenza di un cariotipo normale, nei feti con translucenza nucale aumentata (>p95, >3 mm) rimane comunque un rischio aumentato di varie anomalie congenite, come difetti cardiaci e sindromi genetiche (4,4%).

Bilardo et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007

Bilardo et al., Prenat Diagn. 2010



- Tra le sindromi genetiche quella più frequentemente riportata è la sindrome di Noonan (NS); l'incidenza si attesta tra il 2 e il 5%.

Lee et al., Clin Genet 2009; Pergament et al., Prenat Diagn. 2011

RA Sopatie prenatali

- La diagnosi prenatale delle RA Sopatie è complessa, principalmente a causa della loro espressività variabile e della natura aspecifica dei segni rilevabili mediante ecografia

Caratteristiche ecografiche della displasia linfatica

NT aumentata



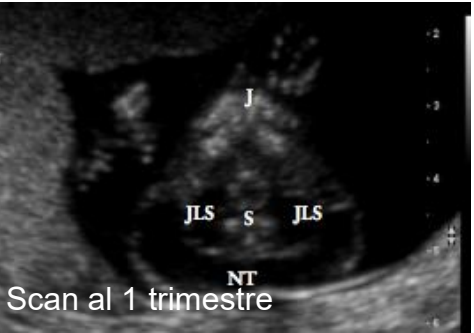
- >3 mm (95PC): 10-14 settimane
- 30.8–66.7% dei feti con NS

NF aumentata



- ≥ 5 mm: 18 settimane
- ≥ 6 mm: 18-24 settimane
- 48.7–66.7% dei feti con NS

JLS dilatati



- 12.8%–16.7% dei feti con NS

Igroma cistico



- 30.8%–35.7% dei feti con NS

Idrope fetale



- 7–20% dei feti con NS

Edema

- Versamento pleurico:** 33%–41%
- Idrotorace:** 2%–54%
- Ascite:** 1%–14%

Anomalie cardiache

Cardiomiopatia ipertrofica



Modificato da: Gaudineau et al., 2013

- Difetto del setto ventricolare (VSD), difetto del setto atriale (ASD), difetto atrioventricolare (AVSD), canale AV, versamento pericardico, disfunzione ventricolare, stenosi polmonare, stenosi aortica, cardiomiopatia, extrasistoli sopraventricolari

- 33.3%–38.1% in feti con NS
- Bekker et al., 2011

Other associated findings

- Polidramnios:** 48%–66%
- Anomalie renali:** 9%–46%
- Macrosomia:** 4%
- Ventricolomegalia lieve:** 4%
- Ossa lunghe corte:** 5%

Souka et al., 1998; Bakker et al., 2011; Croonen et al., 2013

Frequenza dei principali segni prenatali o neonatali in tre RASopatie

Finding	Prenatal or neonatal	Noonan syndrome	Costello syndrome	Cardiofaciocutaneous syndrome
Long bones <5th centile	→ Prenatal	+++	++	+
Polyhydramnios	→ Prenatal	++	++++	++++
Cardiac – structural anomalies or cardiomyopathy	→ Prenatal Neonatal	+ ++++	+++ +++	+ ++++
Lymphatic dysplasia	→ Prenatal Neonatal	+++ ++++	++++ +++	+ ++
Macrosomia	→ Prenatal Neonatal	++ ++	+++++ +++	+ +++
Head circumference >90th centile	→ Prenatal Neonatal	++ ++	++ +++	+ +
Renal anomaly	→ Prenatal Neonatal	+ ++	+++++ +++	+ ++
Arrhythmia	Neonatal	1 case reported	+++	1 case reported
Feeding difficulty	Neonatal	++++	++++	++++
Hypoglycemia	Neonatal	1 case reported	+++	1 case reported
Hypotonia	Neonatal	++	+++++	++++
Prematurity (<37 weeks)	Neonatal	+++	+++	+++
Respiratory distress	Neonatal	+++	++++	++

+ 1-20%, ++ 21-40%, +++ 41-60%, ++++ 61-80%, +++++ 81-100%.

Prenatal RASopathies

Diagnostic yields

In the presence of suggestive prenatal US findings pathogenic variants in RASopathy genes could be detected in:

- **6.7%-21.7% of cases**

Leach et al., Genet Med. 2019; Croonen et al., Eur J Hum Genet. 2013; Hakami et al., Prenat Diagn. 2016; Stuurman et al., J Med Genet. 2019

When to test fetuses for RASopathies?

- Prenatal findings to be considered as the most suggestive of RASopathies
- One suggestive US finding or a combination of increased NT with another evocative feature?
- Which RASopathy genes should be tested?

Prenatal cohort

- 352 cases collected from multiples Centers in Italy and Quebec (Canada)

Inclusion criteria

- Fetuses referred to a prenatal genetics clinic because of US finding(s) suggestive of RASopathy: 312 with longitudinal data: complete pregnancy longitudinal data (1st to 3rd trimester), as well as the outcome
- No chromosomal abnormalities (aCGH)
- RASopathy molecular genetic testing, at least 11 RASopathy genes tested: *BRAF, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2 (exon 2), and SOS1 ± [CBL, CDC42, NF1, RRAS, LZTR1, PPP1CB, RASA2, MRAS, SOS2, RASA1]*

Postnatal cohort

- Postnatal cohort of 25 children with molecularly diagnosed RASopathy with available prenatal data

- *European Network on Noonan syndrome and related disorders (NSEuroNet) database (<http://nseuronet.com/>)*

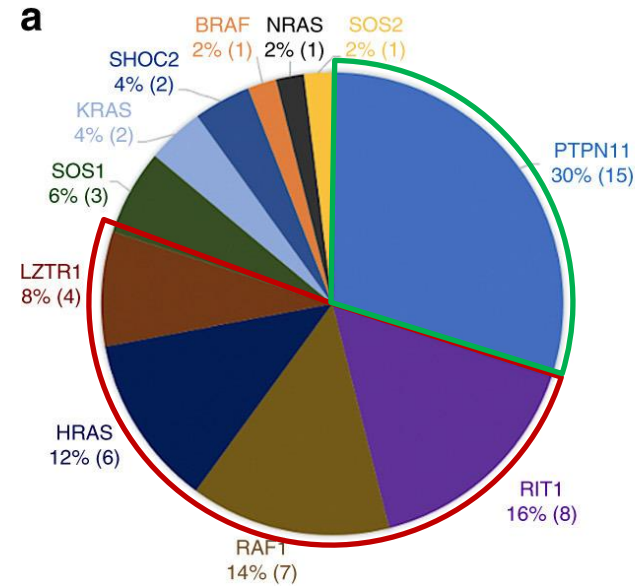
- *CSS-Mendel Institute institutional database*

Scott et al., Genet Med. 2021

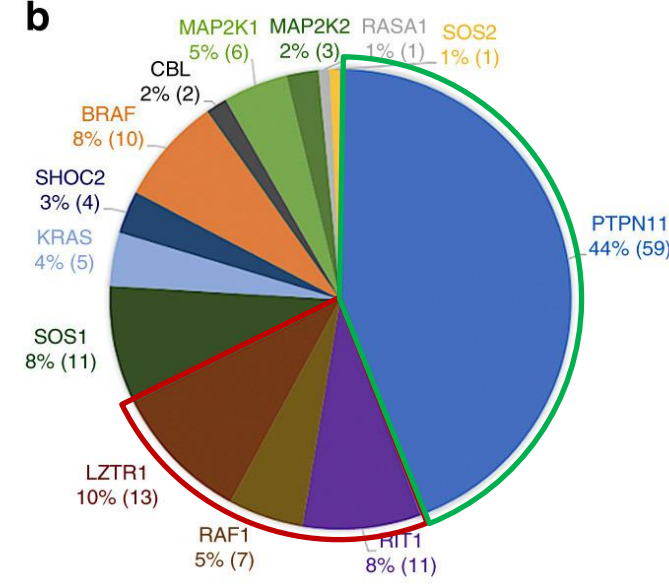
Diagnostic yields

Prenatal findings	Diagnostic yield based on indications for testing n = 352 (50 NSD)	p-value	Diagnostic yield based on prenatal US findings n = 312 (47 NSD)	p-value
Global diagnostic yield	14% (50/352)	-	15% (47/312)	-
Increased NT	11% (28/257)	0,4	13% (29/230)	0,6
NT > 3 < 3,5	0% (0/19)		0% (0/21)	
NT ≥ 3,5	9% (15/173)	0,02	12% (17/144)	0,1
NT > 6	20% (13/65)		20% (12/60)	
alone	1% (1/90)	0,0001	0% (0/49)	NA
in association	16% (27/167)		16% (29/181)	
Increased NT without CH	4% (5/112)	0,04	8% (7/86)	0,09
Cystic hygroma	15% (29/188)	0,7	16% (30/182)	0,9
1st trimester CH	NA	NA	7% (4/58)	0,03
Persistent CH	NA		21% (26/124)	
Isolated	8% (10/120)		5% (4/88)	
in association	28% (19/68)	0,001	28% (26/94)	0,0001
CH without ↑ NT	23% (9/39)	0,2	26% (9/34)	0,1
CH with ↑ NT	13% (20/149)		14% (21/148)	
NT > 3 < 3,5	NA		0% (0/17)	
NT ≥ 3,5	NA	NA	11% (10/88)	0,06
NT > 6	NA		26% (11/43)	
Increased NF	24% (12/49)	0,06	25% (17/67)	0,03
NF > 6	20% (9/44)	0,1	23% (14/62)	0,1
NF > 15	60% (3/5)		60% (3/5)	
Lymphatic anomalies	NA	NA	26% (9/34)	0,1
Hydrops	35% (17/48)	0,0001	33% (20/60)	0,0003
1st trimester hydrops	NA	NA	14% (2/14)	
Persistent ^c hydrops	NA		39% (18/46)	0,1
Thoracic effusions or ascites	30% (12/40)	0,01	41% (22/54)	<0,0001
Congenital heart disease	23% (12/53)	0,1	25% (18/71)	0,03
cardiac defect	23% (11/48)		23% (15/64)	
HCM	60% (6/10)	0,002	69% (9/13)	<0,0001
combined HCM+CD	100% (5/5)		100% (6/6)	
Other associated findings^b				
Polyhydramnios	50% (8/16)	NA	39% (14/36)	<0,0001
Renal anomaly	29% (4/14)	NA	30% (14/46)	0,01
Macrosomia	57% (4/7)	NA	50% (6/12)	NA
Mild ventriculomegaly	-	NA	54% (7/13)	NA
Short long bones	-	NA	41% (7/17)	NA
General findings				
Only one US finding	9% (13/142)	0,04	3% (2/61)	0,03
Two or more US findings	18% (37/210)		18% (45/251)	

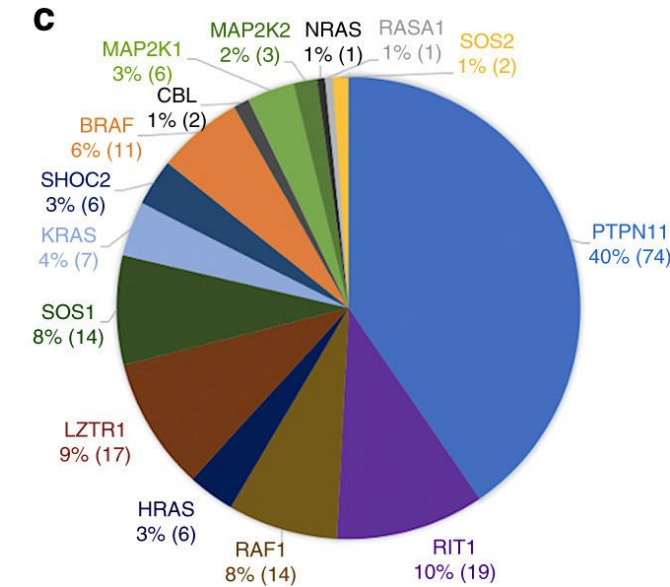
Genotypic spectrum



Prenatal cohort



Postnatal cohort



Prenatal and postnatal cohorts

Prenatal cohort

- 65 variants/63 cases
- 52 pathogenic or likely pathogenic variants in 50 cases (80% of all variants)
- 13 variants of uncertain significance (VUS)
- One patient: 2 likely pathogenic variants in *LZTR1* in compound heterozygous state
- One patient: double diagnosis, neurofibromatosis type 1 (*NF1*) and NS (*PTPN11*)

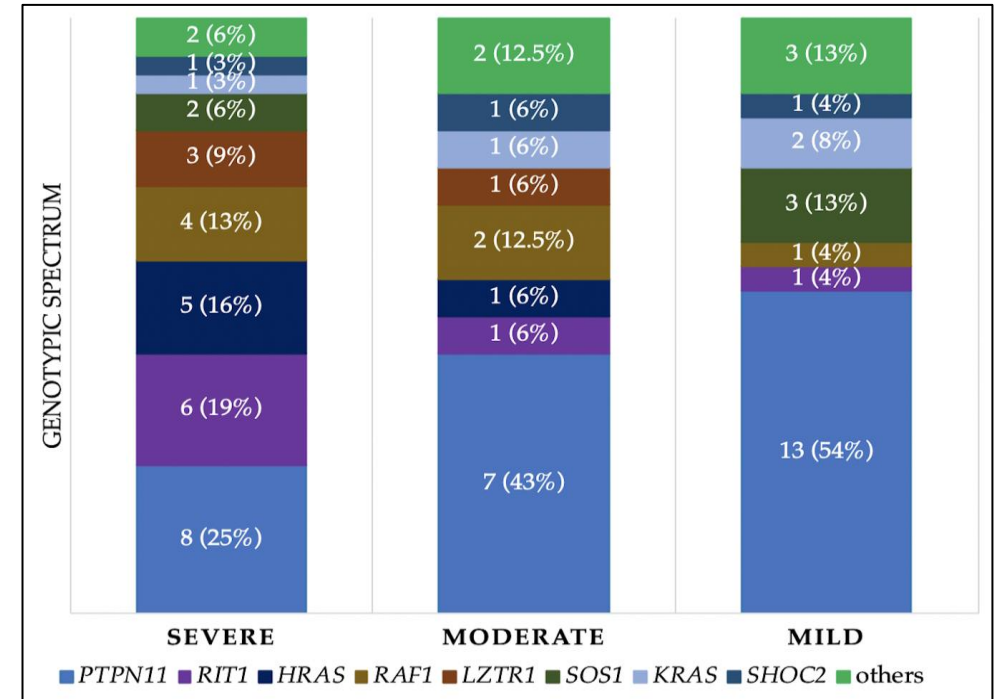
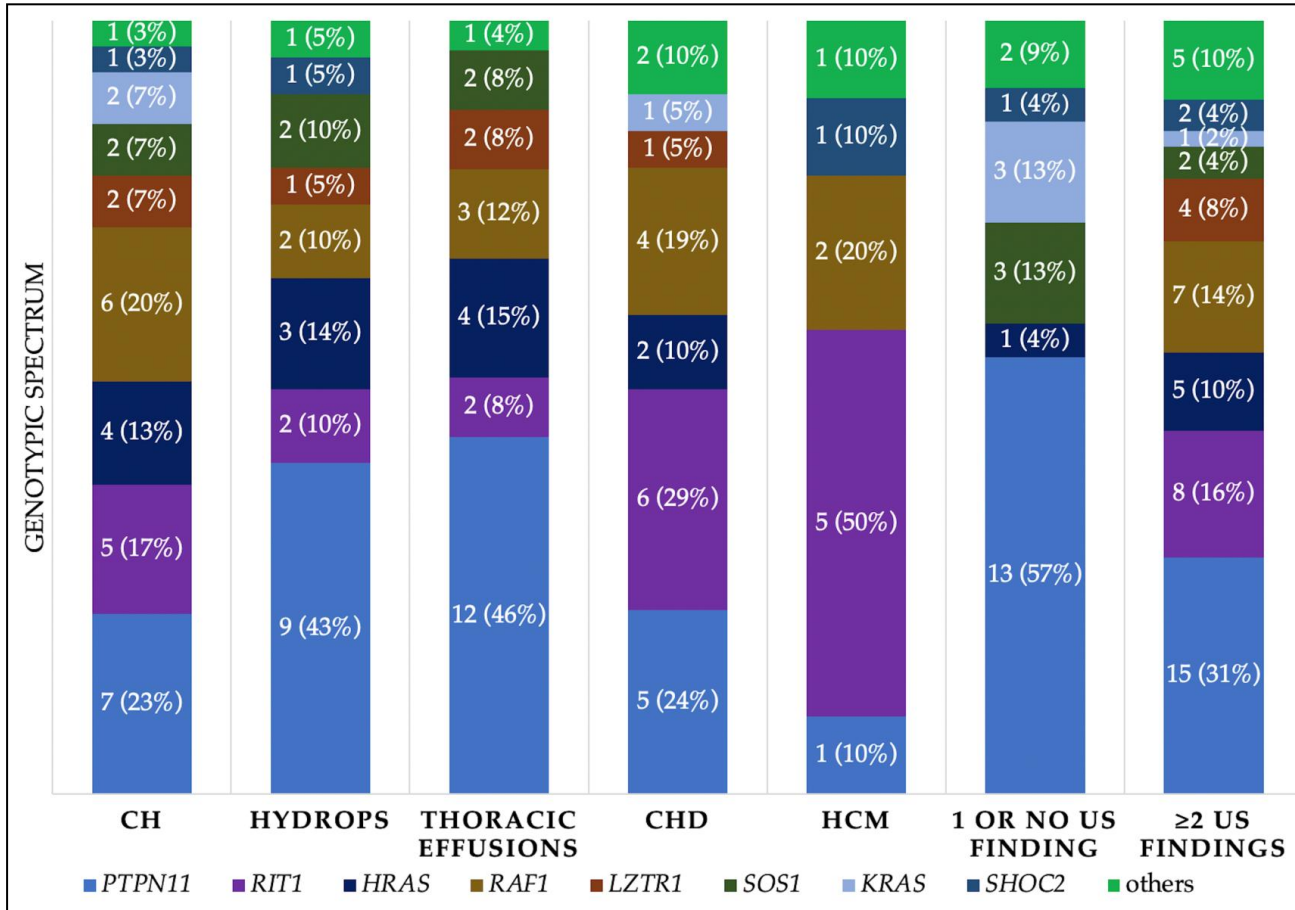
Mutation spectrum

- 11 genes: *BRAF*, *HRAS*, *KRAS*, *LZTR1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *SHOC2*, *SOS1* and *SOS2*.
- ***PTPN11* (29%), *RIT1* (16%), *RAF1* (14%), *HRAS* (12%) and *LZTR1* (10%).**
- *SOS1*: highest number of VUS (46% of the VUS: 6/13)

Pattern of specific gene involvement

- *LZTR1*, *HRAS* and *RIT1*: over-represented (**10-16%**) compared to the prenatal literature (**0-7%**)
- *PTPN11*: only **29%** versus **67-81%** in other publications (prenatal).
- **88%** of positive cases were sporadic, which is more than the literature's reported **de novo rate of 25-70%**
 - *Lack of calculation of lethal prenatal presentations or terminations of pregnancy in RASopathy reviews*

Genotype distribution in RASopathy patients according to prenatal phenotype severity



Severe prenatal phenotypes

Severe hydrops, HCM, edema

- *RIT1*, *HRAS* or *RAF1*, and *PTPN11*

Moderate prenatal phenotypes

- *PTPN11*

Mild prenatal phenotypes

1 finding

- *PTPN11*, *SOS1* and *KRAS*

Raccomandazioni per la gestione della sindrome di Noonan e delle sindromi correlate (NSSD) nella fase prenatale

Diagnosi molecolare

- Se si sospetta un NSSD in epoca prenatale:
 - Può essere considerato il **test genetico molecolare**. Se esiste una **variante nota in famiglia**, è consigliato un test mirato. In **assenza di variante nota**, è raccomandato un test che comprenda tutti i geni associati a queste condizioni (+/- diagnosi differenziale).
 - Può essere considerata la **consulenza genetica** per discutere le possibilità di diagnosi prenatale, le opzioni durante la gravidanza e le potenziali implicazioni per altri membri della famiglia.

Raccomandazioni per la gestione della sindrome di Noonan e delle sindromi correlate (NSSD) nella fase prenatale

Consulenza genetica

- Quando la diagnosi è confermata o altamente sospetta, può essere considerata una **valutazione clinica genetica (o da altro specialista)** per chiarire il rischio di ricorrenza e la gestione continua. La consulenza specifica sulla prognosi può applicarsi a genotipi con associazioni di rischio già stabilite.
- Il **rischio di ricorrenza di un NSSD de novo** è probabilmente inferiore alla gamma usuale di rischio di ricorrenza a causa della possibilità di mosaicismo germinale dei genitori. Tuttavia, la diagnosi prenatale dovrebbe comunque essere considerata per gravidanze future.

Raccomandazioni per la gestione della sindrome di Noonan e delle sindromi correlate (NSSD) nella fase prenatale

Gestione della gravidanza

- Per gravidanze in corso, i reperti ecografici e il genotipo fetale (se la variante causale è identificata) dovrebbero essere considerati per guidare il **follow-up ecografico prenatale** e la gestione neonatale.
- I programmi di ecografia possono variare, ma per feti con NSSD confermato o sospetto dovrebbe essere considerato uno **screening aggiuntivo fino al terzo trimestre**, inclusa l'**ecocardiografia fetale** quando disponibile.
- Se sono presenti **versamenti pleurici, ascite o polioidramnios** significativo, può essere considerato il riferimento a uno specialista fetale per shunt/drenaggi in utero.

Raccomandazioni per la gestione della sindrome di Noonan e delle sindromi correlate (NSSD) nella fase prenatale

NSSD in gravidanza

- Potenziali **complicanze ostetriche o postnatali** derivanti da malattie cardiache, disturbi della coagulazione, anomalie craniofacciali e/o vertebrali che potrebbero influenzare l'intubazione o la somministrazione di anestesia spinale, o altre caratteristiche del NSSD, dovrebbero essere considerate, valutate e gestite come appropriato.
- Se la **condizione cardiaca** del paziente con NSSD è sconosciuta o non chiara, può essere considerata una valutazione della malattia cardiaca all'inizio della gravidanza. La gestione dovrebbe seguire i principi usuali per le donne gravide con reperti cardiaci simili.

Ringraziamenti



Alessandro De Luca
Paola Daniele



Alessandro Mussa
Giovanni Battista Ferrero



Marco Tartaglia
Francesca Clementina Radio



Chiara Leoni
Giuseppe Zampino



Tuula Rinne
Erika Leenders



Alain VERLOES



Emma MM Burkitt Wright



Martin Zenker



Alexandra Scott
Anne-Marie Laberge
Marie-Ange Delrue

