

## Evaluation of the possible association between higher than normal nuchal translucency with common mutations of SMN2 and PTPN11 genes in normal karyotype of pregnant women referred to Noor Comprehensive Genetics Center's Clinic between 2019 and 2021

*Raana Mahmoudi*<sup>1</sup>, *Maryam Eslami*<sup>2,3</sup>, *Mahmoud Tavallaie*<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MSc Student, Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Assistant Professor, Applied Biotechnology Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Professor, Medical Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Nuchal translucency (NT), the ultrasound transparency detected behind the fetal neck, is considered a marker in the first trimester. Excessive increase in this marker is associated with chromosomal and structural abnormalities, as well as congenital birth defects, especially cardiovascular abnormalities. Noonan Syndrome and Spinal muscular atrophy (SMA) are two common associated syndromes with autosomal dominant and recessive inheritance respectively. PTPN11 is the most common gene whose mutation leads to Noonan syndrome. SMN2 gene is a modulating gene and in case of mutation, it leads to a benign increase in NT. The purpose of this article was to determine the causes for increased nuchal translucency in fetuses with normal karyotype by studying mutations in SMN2 and the two common exon 3 and exon 13 of PTPN11.

**Materials and methods:** In this study, forty cases from Noor Genetics Clinics were entered. The cases were those who have both increased NT and normal karyotype. Amniotic fluid samples were acquired and DNA was extracted at the molecular laboratory. Then, genetic investigations were conducted using Real Time PCR and Sanger sequencing.

**Results:** The investigation discovered four cases with deletion in SMN2; which none presented SMA pathogenesis. In one sample, Noonan syndrome pathogenesis through mutation in exon 13 was observed, while no mutation in exon 3 was observed in any of the samples.

**Conclusion:** According to this study, it is suggested that molecular investigations, especially Noonan syndrome in fetuses with high NT level, should be included in the pregnancy screening program and diagnostic protocols in the society.

**Keywords:** *NT ultrasound, Noonan Syndrome, SMA, SMN, PTPN11.*

**Cited as:** Mahmoudi R, Eslami M, Tavallaie M. Evaluation of the possible association between higher than normal nuchal translucency with common mutations of SMN2 and PTPN11 genes in normal karyotype of pregnant women referred to Noor Comprehensive Genetics Center's Clinic between 2019 and 2021. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2023; 33(3): 257-262.

**Correspondence to:** Maryam Eslami & Mahmoud Tavalla

**Tel:** +989396487399

**E-mail:** Drmaryam.eslami2020@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0002-9703-3890,0000.0003.0080.4298

**Received:** 12 Sep 2022; **Accepted:** 12 Feb 2023

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۳، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۲، صفحات ۲۵۷ تا ۲۶۲

## بررسی ارتباط بین فضای شفاف پشت گردن بالاتر از حد نرمال در سه ماهه اول بارداری با جهش های شایع ژن های SMN2 و PTPN11 در جنین هایی با کاریوتایپ نرمال در زنان باردار مراجعه کننده به کلینیک مرکز جامع ژنتیک نور بین سال های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۰

رعنا محمودی<sup>۱</sup>، مریم اسلامی<sup>۲</sup>، محمود تولایی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات زیست فناوری کاربردی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** ناحیه شفاف پشت گردن جنین (NT) به عنوان یک مارکر در غربالگری سه ماهه اول بارداری بررسی می شود. افزایش بیش از حد نرمال این مارکر با ناهنجاری های کروموزومی، ساختاری و ناهنجاری های قلبی همراه است. سندروم نونان و آتروفی عضلانی- نخاعی، دو سندرم شایع ساختاری هستند. ژن PTPN11 شایع ترین ژنی است که بروز جهش در آن منجر به سندروم نونان می شود. ژن SMN2 ژن تعدیل گر است و در صورت حذف SMN1 در بروز تیپ های مختلف SMA موثر است. هدف این مقاله تعیین علت افزایش NT در جنین هایی با کاریوتایپ نرمال با بررسی جهش در دو ژن SMN2 و دو اگزون ۳ و ۱۳ ژن PTPN11 است. روش بررسی: در این مقاله ۴۰ بیمار با NT/افزایش یافته و کاریوتایپ نرمال وارد مطالعه شدند که از آنها نمونه آمیون گرفته شد و از آن DNA استخراج شد. سپس بررسی های ژنتیکی به کمک تست Realtime PCR و توالی یابی سنگر انجام شد. یافته ها: در ۴ نمونه جهش حذف در ژن SMN2 مشاهده شد که در هیچ کدام بیماری زایی SMA و مشکلات قلبی مشاهده نشد. در یک نمونه جهش در اگزون ۱۳ ژن PTPN11 مشاهده شد که موجب بیماری زایی نونان می شد، ولی در هیچ کدام از نمونه ها جهش در اگزون ۳ مشاهده نشد. نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می شود بررسی های مولکولی به خصوص بررسی سندرم نونان در جنین هایی با میزان NT بسیار بالا در برنامه غربالگری های بارداری و پروتکل های تشخیصی جامعه قرار گیرد و به ادامه مطالعه و بررسی های بیشتر در مراحل بعدی توصیه می شود. واژگان کلیدی: سونوگرافی NT، سندرم نونان، آتروفی عضلانی- نخاعی، PTPN11، SMN2.

### مقدمه

مرحله اول (هفته ۱۱ تا انتهای هفته ۱۳ بارداری، زمانی که میزان CRL (Crown-Rump Length) ۴۵ تا ۸۴ میلی متر باشد)، توسط پزشک رادیولوژیست مورد ارزیابی قرار می گیرد و احتمال ابتلاء جنین را به ناهنجاری هایی برآورد می کند (۱). افزایش میزان NT به عنوان یک علامت غیراختصاصی از ناهنجاری های ساختاری و تعدادی و ناهنجاری های مادرزادی قلب جنینی به شمار می آید (۲). برای تعیین ریسک ابتلاء جنین به انواعی از

فضای شفاف پشت گردن (NT: Nuchal translucency) در تصاویر سونوگرافی جنین است، اندازه این ناحیه در غربالگری

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، دانشکده علوم و فناوری های نوین، مرکز تحقیقات زیست فناوری کاربردی، گروه ژنتیک، مریم اسلامی، محمود تولایی

(email: Drmaryam.eslami2020@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-9703-3890; 0000.0003.0080.4298

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۶/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳

پروتئین حاصل بیش از حد معمول روشن (فعال) شود، نه اینکه به سرعت در پاسخ به سیگنال‌های سلولی خاموش و روشن شود. این فعال‌سازی طولانی‌مدت سیگنال‌های طبیعی RAS/MAPK را تغییر می‌دهد، که تنظیم رشد و تقسیم سلولی را مختل می‌کند و منجر به ویژگی‌های مشخصه سندرم نونان می‌شود (۸).

بیماری آتروفی عضلانی نخاعی (SMA: Spinal muscular atrophy) نوعی اختلال عصبی - عضلانی ژنتیکی با الگوی توارث مغلوب است (۹)، که یکی از علل مهم مرگ و میر شیرخواران در کشور است. مشخصه پاتولوژیک این بیماری عصبی-عضلانی، تحلیل و از بین رفتن عصب‌هایی است که باعث کنترل ارادی حرکت عضلات می‌شوند. بنابراین به شدت بر توانایی نشستن، ایستادن، راه رفتن، بلعیدن، تنفس و الگوی رشد فرد اثر می‌گذارد. جهش در ژن SMN1 عمده‌ترین عامل ژنتیکی در ابتلا به بیماری SMA است. در موارد نادر جهش در ژن دیگری نیز ایجاد می‌شود. اکثر بیماران دارای حذف هموزیگوت SMN1 هستند. این ژن مسئول ساخت پروتئین SMN است که سلول‌های عصبی حرکتی برای کار کردن به این پروتئین نیاز دارند. علائم و شدت این بیماری به دلیل حضور ژن دیگری که پروتئین SMN را تولید می‌کند، متفاوت است. تقریباً همه افراد بین ۸-۴ نسخه سالم از ژن SMN2 را دارند. این ژن به میزان کمی پروتئین SMN را تولید می‌کند (۹)؛ بنابراین در افراد مبتلا به SMA که ژن SMN1 دچار نقص شده، ژن SMN2 با تولید مقدار کمی پروتئین SMN، موجب بقای برخی از سلول‌های عصبی می‌شود. در واقع SMA در اثر از دست دادن SMN1 ایجاد می‌شود (۱۰)، زیرا SMN2 نمی‌تواند به طور کامل از دست دادن پروتئین تولید شده توسط SMN1 را جبران کند، اما هرچه تعداد نسخه‌های ژن SMN2 در فرد مبتلا بیشتر باشد، از شدت بیماری کاسته می‌شود (۱۱).

## مواد و روشها

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی مراجعین به کلینیک ژنتیک نور بیمارستان بقیه الله در طی سال‌های ۱۳۹۸-۱۴۰۰ با شناسه اخلاق IR.IAU.PS.REC.1400326 انجام گرفت. مراجعین به این کلینیک دارای غربالگری مختل یا سابقه بیماری و سقط بودند. از این میان، آنهایی که دارای NT افزایش یافته بودند وارد فاز اول بررسی کروموزومی شدند. بعد از بررسی کاربوتایپ، آنهایی که کاربوتایپ نرمال داشتند وارد فاز نهایی مطالعه شدند. در نتیجه بیمارانی که وارد مطالعه شدند و ۲ شرط NT افزایش یافته و

ناهنجاری‌های ساختاری (از جمله سندرم‌های داون، ادوارد، پاتو) این پارامتر مورد بررسی قرار می‌گیرد و برای تشخیص دقیق، تست QF-PCR انجام می‌شود (۳).

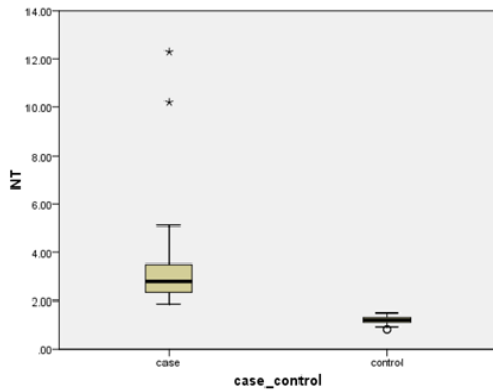
پزشک نتایج تشخیص سونوگرافی را برای میزان طبیعی بودن مایع موجود در ناحیه پشت گردن جنین مورد بررسی قرار می‌دهد. مقدار ۳ میلی‌متر یا کمتر، طبیعی و مقدار بیشتر از ۳/۵ میلی‌متر، مشکوک به سندرم‌های یاد شده است.

در صورتی که سونوگرافی NT افزایش ضخامت را نشان دهد، الزاماً به این معنی نیست که مشکلی در جنین وجود دارد. در صورت افزایش ضخامت NT در جنین، توصیه به آمنیوسنتز یا CVS و تعیین کاربوتایپ جنین، جهت بررسی کروموزومی در جنین می‌شود (۴) و در صورت نرمال بودن کاربوتایپ جنین، اکوی قلب در هفته هجده بارداری توصیه می‌شود (۲). بررسی دقیق اثر ژن‌ها بر افزایش ضخامت NT در سه ماهه اول بارداری باعث ارائه بهتر و دقیق‌تر مشاوره ژنتیک به والدین می‌شود. از این رو به بررسی ۲ سندرم شایع و ارتباط آنها با افزایش NT می‌پردازیم.

سندروم نونان نوعی اختلال ژنتیکی است که از رشد طبیعی در قسمت‌های مختلف بدن جلوگیری می‌کند. این سندرم از طرق مختلف می‌تواند فرد را تحت تأثیر قرار دهد. این عوارض شامل مشخصات غیر طبیعی صورت، قد کوتاه، نقایص قلبی، سایر مشکلات جسمی و تأخیر احتمالی در رشد است (۵). سندرم نونان در اثر جهش ژنتیکی ایجاد می‌شود و هنگامی که کودک یک نسخه از ژن معیوب را از والدین به ارث می‌برد (وراثت غالب)، رخ می‌دهد. همچنین می‌تواند به عنوان یک جهش خود به خودی رخ دهد، به این معنی که سابقه خانوادگی در آن دخیل نباشد (۶).

جهش در چندین ژن می‌تواند باعث سندرم نونان شود. جهش در ژن PTPN11 باعث حدود نیمی از موارد می‌شود. جهش‌های ژن SOS1 باعث ایجاد ۱۰ تا ۱۵ درصد اضافی می‌شود (۷) و ژن‌های RIT1 و RAF1 هر کدام حدود ۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهند. جهش در ژن‌های دیگر هر کدام تعداد کمی از موارد را تشکیل می‌دهند. علت سندرم نونان در ۱۵ تا ۲۰ درصد افراد مبتلا به این اختلال ناشناخته است.

ژن‌های PTPN11، SOS1، RAF1 و RIT1 همگسی دستورالعمل‌هایی را برای ساخت پروتئین‌هایی ارائه می‌دهند که در مسیر سیگنال‌دهی سلولی RAS/MAPK مهم هستند که برای تقسیم و رشد سلولی (تکثیر) لازم است، فرآیندی که طی آن سلول‌ها برای انجام کارهای خاص بالغ می‌شوند (۸). بسیاری از جهش‌ها در ژن‌های مرتبط با سندرم نونان باعث می‌شوند



نمودار ۲. توزیع NT در دو گروه مورد و شاهد. (\* مقدار NT در دو نمونه مبتلا به سندرم نونان و ترنر را نشان می دهد.

جدول ۱. میانگین میزان NT در دو گروه مورد و شاهد

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار از میانگین
مورد	۴۰	۳/۴۱۴۰	۲/۰۴۴۳۵	۰/۳۲۳۲۴
شاهد	۴۰	۱/۴۶۲۵	۱/۷۱۸۲۵	۰/۳۷۱۶۸

### بحث

نتایج نشان داد از بین ۴۰ نمونه ای که وارد مطالعه شدند، یک نمونه دارای جهش بیماری زای نونان در ژن PTPN11 در اگزون ۱۳ بود که قبل از تولد خود به خود سقط شد. این موضوع حاکی از اهمیت بررسی ژن PTPN11 در بررسی های مولکولی پس از مشاهده NT بسیار بالا در غربالگری های ۳ ماهه اول است. در هیچ کدام از نمونه ها جهش بیماری زا در اگزون ۳ مشاهده نشد. همچنین تعداد ۴ نمونه جهش حذف در ژن SMN2 را نشان دادند که در هیچ کدام با توجه به پیگیری هایی که صورت گرفت بیماری قلبی مشاهده نشد. از این رو با احتمال اینکه حذف در ژن SMN2 باعث افزایش NT شده می توان نتیجه گرفت که این افزایش NT در نمونه بیماران با حذف ژن SMN2 خوش خیم بوده و فنوتیپ های بدخیمی از قبیل بیماری های قلبی را به دنبال نخواهد داشت. از طرف دیگر گنجاندن بررسی ژن SMN2 در برنامه های غربالگری این اطمینان خاطر را به وجود می آورد که علت افزایش NT می تواند حذف ژن SMN2 باشد و سندرم یا درگیری دیگری به دنبال نخواهد داشت.

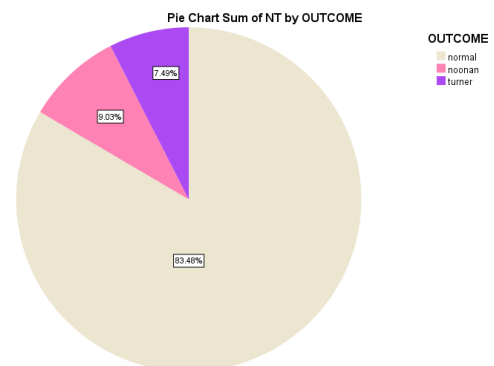
به طور خلاصه نتایج ما نشان داد که افزایش NT تنها به علت اختلالات شایع کروموزومی ایجاد نمی شوند و بهتر است برای اطمینان بیشتر نمونه های بیشتری در ادامه مورد بررسی قرار گیرند تا نتیجه گیری قطعی تری گرفته شود. نکته قابل تامل این است که چالش هایی در غربالگری های سه ماهه وجود دارد. برای مثال یکی از مهم ترین محدودیت های کار این پروژه

کاربوتایپ نرمال را داشتند، در بخش مولکولی آزمایشگاه، DNA از نمونه آمیون که توسط پزشک زنان گرفته شده بود استخراج شد. سپس اطلاعات بیماران به وسیله پرسشنامه های شامل مشخصات مادر، سن مادر، محل تولد، هفته بارداری، جنسیت جنین، میزان NT، میزان CRL و مشاهده تیغه بینی NB ثبت و تکمیل شد. سپس بررسی های ژنتیکی به کمک تست Real Time PCR و توالی یابی سنگر انجام شد و داده های حاصل از Real Time PCR با کمک نرم افزار PRISM بررسی شد. همچنین داده های سکانس محصولات PCR با کمک نرم افزارهای بیوانفورماتیکی CHROMAS و SURVEYOR بررسی شد. در نهایت داده های حاصل از بررسی با نرم افزارهای اکسل و SPSS تحلیل شدند و از آزمون T استفاده شد.

### یافته ها

در این مطالعه ۱ جنین با NT افزایش یافته و جهش در ژن PTPN11 و تشخیص سندرم نونان شناسایی شد. ۴ جنین با NT افزایش یافته و جهش حذف در ژن SMN2 تشخیص داده شدند که در پیگیری هایی که بعد از تولد صورت گرفت سالم بودند. یافته های به دست آمده در نمودار ۱ ارائه شده است.

میزان NT در ۲ گروه شاهد و مورد بررسی شد و نتایج آن در نمودار ۲ ارائه شد. در نمونه های کنترل میانگین NT برابر با ۱ میلی متر بود و در نمونه های مورد مطالعه که بیماری مشاهده نشده بود میانگین NT برابر با ۳/۵ میلی متر بود و در نمونه ای که جهش بیماری زایی نونان مشاهده شد NT برابر با ۱۲/۵ میلی متر بود. در محدوده NT خیلی بالا یک نمونه مبتلا به سندرم نونان و همین طور یک نمونه مبتلا به سندرم ترنر بود که NT برابر با ۱۰ میلی متر بود.



نمودار ۱. توزیع فراوانی افراد بر اساس ابتلا به سندرم نونان و ترنر و افراد نرمال

بود. این بارداری نیز در هفته شانزدهم بارداری به دلیل پیش آگهی ضعیف خاتمه یافت. سپس جنین بررسی شد. در این جنین ویژگی‌های بدشکلی نشان دهنده این موضوع بود که جنین ممکن است دارای سندرم نونان باشد. بنابراین آنالیز ژن PTPN11 بر روی نمونه انجام شد و تمامی ۱۵ اگزون کدکننده ژن PTPN11 بررسی شد. در هر دو جنین سقط شده در این خانم، یک جهش هتروزایگوت  $c.1530 G>T$  در اگزون ۱۳ ژن PTPN11 شناسایی شد. این جهش به عنوان یک جهش بیماری‌زایی طبقه‌بندی شد، زیرا می‌تواند باعث ایجاد یک فنوتیپ Noonan/RASopathy شود (۱۳).

همچنین در مطالعه دیگری که توسط Chasen و همکارانش انجام شد، در مجموع ۸۰۴ جنین اندازه گیری  $NT \geq 3$  میلی متر با ضخامت متوسط  $NT 3.6$  میلی متر داشتند. از این تعداد، ۲۰۰ مورد کاریوتایپ با نتایج طبیعی داشتند. از بین جنین‌های با کاریوتایپ طبیعی، ۳۹ جنین با ضخامت  $NT$  میانه ۴ میلی‌متر وارد مرحله توالی‌یابی ژن PTPN11 شدند که چهار جنین (۱۰/۳٪) دارای انواع جهش‌های بیماری‌زای مرتبط با این ژن بودند (۱۴).

مشابه مطالعه ما، در چندین مطالعه ارتباط بین افزایش  $NT$  و جهش‌های مرتبط با ژن  $SMN2$  بررسی گردید. برای مثال Parra و همکارانش بر روی ۹۸ فرد باردار در معرض خطر ابتلا به  $SMA$  مطالعه‌ای انجام دادند که از این موارد پیش‌بینی شد که ۱۹ جنین به دلیل عدم وجود ژن  $SMN1$  تحت تأثیر قرار گیرند که ۱۸ مورد از آنها دارای دو نسخه  $SMN2$  بودند. اما بر خلاف مطالعه ما در این مطالعه مشخص شد که میانگین مقادیر  $CRL$  و  $NT$  بین جنین‌های سالم، ناقل و مبتلا تفاوتی ندارد (۱۵).

در جدیدترین مطالعه در سال ۲۰۲۱، Lin Y و همکارانش با هدف بررسی شیوع واریانت‌های بیماری‌زا ژن‌های سندرم نونان (NS) در جنین‌های با افزایش  $NT$  برای ارائه توصیه‌هایی برای راهبردهای تشخیصی قبل از تولد بر روی ۱۱۸ نمونه جنین گزارش کردند که (۱۵٪) از جنین‌ها دارای واریانت‌های بیماری‌زا و (۵٪) آنها دارای واریانت جدید با اهمیت بالینی نامشخصی که از پدر به ارث رسیده بود، درگیر بودند (۱۶).

### تشکر و قدردانی

از همکاری پرسنل محترم کلینیک مرکز ژنتیک نور و راهنمایی اساتید محترم تقدیر و تشکر می‌شود.

که عامل مخدوش‌گر نیز محسوب می‌شود نبود یک رادیولوژیست مشخص جهت بررسی  $NT$  در بررسی پاراکلینیکی سونوگرافی ناهنجاری‌ها است و بیماران از شهرهای مختلف مراجعه کرده بودند و بررسی  $NT$  توسط پزشکان مختلف ارزیابی شده بود.

در نتیجه امکان رخداد خطای اندازه‌گیری بیشتر یا کمتر از حد واقعی وجود داشت. شاید اگر خطای اندازه‌گیری حذف گردد، مواردی از نمونه‌ها که در طیف نرمال قرار گرفتند در محدوده غیر نرمال قرار گیرند و در نهایت جهش بیماری‌زای مولکولی مسبب ایجاد بیماری جنین مشخص گردد؛ همان طور که در یک پرونده که جزو موارد کنترل پروژه ما بود (جنینی با  $NT$  نرمال و کاریوتایپ نرمال) در پیگیری‌های بعد از تولد مشخص شد که نوزاد با آپگار پایین به دنیا آمده است و در بررسی‌های بالینی بعدی مشخص شد که مبتلا به ناهنجاری قلبی از نوع تک بطنی است و خطای رادیولوژیست  $NT$  را طبیعی گزارش داده است (این ناهنجاری تک بطنی قطعاً با افزایش میزان  $NT$  همراه است).

همانطور که اشاره شد هدف از انجام این پروژه تعیین علت افزایش ناحیه شفاف پشت گردن در جنین‌هایی با کاریوتایپ نرمال است. چرا که در مطالعات قبلی مشخص شده است تعداد زیادی از بدشکلی‌های مادرزادی و مشکلات ژنتیکی می‌توانند موجب افزایش  $NT$  در غربالگری‌های دوران بارداری باشند.

در مطالعه وستین و همکارانش نشان داده شد که در مقایسه با گروه عادی، جنین‌هایی که  $NT$  آنها بیشتر از  $2/5$  میلی‌متر باشد احتمال نتایج نامطلوب در بارداری آنها شش برابر، برای جنین‌هایی که  $NT$  آنها بیشتر از  $3/5$  میلی‌متر باشد ۱۵ برابر و برای  $NT$  بیشتر از  $4/5$  میلی‌متر ۳۰ برابر بیشتر از افراد عادی است. نکته قابل توجه این است که افزایش  $NT$  در رابطه با دیگر حالت‌های غیر عادی ساختاری شامل سندرم مادرزادی مانند سندرم‌های اسمیت-لملی-اوپیتز، دی جرج، نونان و همچنین آتروفی عضلانی-خاعی و هیپرپلازی آدرنال مادرزادی، ضعف‌های اسکلتی و دیگر سندرم‌های بدنی و مرگ جنین، در ارتباط هستند (۱۲).

مشابه مطالعه ما، در مطالعه‌ای که توسط Gezdirici و همکارانش انجام شد، خانمی ۳۶ ساله در هفته ۱۴ بارداری با تعدادی از یافته‌های سونوگرافی شدید دوران بارداری از جمله افزایش  $NT$  ( $NT: 9$  میلی‌متر)، برای مشاوره ژنتیکی مراجعه کرد. اولین بارداری او با سقط خود به خودی در هفته ششم بارداری به پایان رسیده بود. پس از یک مشاوره ژنتیکی دقیق،  $CVS$  برای بررسی علت، انجام شد. آنالیز کاریوتیپ طبیعی

**REFERENCES**

1. Newey VR, Nassiri DK, Bhide A, Thilaganathan B. Nuchal translucency thickness measurement: repeatability using a virtual ultrasound scanner. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:596-601.
2. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
3. Krzyżanowski A, Kwiatek M, Gęca T, Stupak A, Kwaśniewska A. Modern Ultrasonography of the Umbilical Cord: Prenatal Diagnosis of Umbilical Cord Abnormalities and Assessment of Fetal Wellbeing. *Med Sci Monit* 2019;25:3170-80.
4. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, Polak M, Knapen M, Diderich KEM, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:765-74.
5. Ali MM, Chasen ST, Norton ME. Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency. *Prenat Diagn* 2017;37:750-3.
6. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381:333-42.
7. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:70-4.
8. Athota JP, Bhat M, Nampoothiri S, Gowrishankar K, Narayanachar SG, Puttamalles V, et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations. *BMC Med Genet* 2020;21:50.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-46.
10. Barone C, Bianca S. Further evidence of no association between spinal muscular atrophy and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:65-8.
11. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;1:919-22.
12. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:150-8.
13. Gezdirici A, Ekiz A, Güleç EY, Kaya B, Sezer S, Atış Aydın A. How necessary is to analyze PTPN11 gene in fetuses with first trimester cystic hygroma and normal karyotype? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:938-41.
14. Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, et al. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45:583-91.
15. Parra J, Tizzano EF. Raising obstetricians' awareness of spinal muscular atrophy: towards early detection and reproductive planning. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2555-8.
16. Lin Y, Wang, Chau MHK, Lou J, Zeng X, Liang Y, et al. Contribution of Pathogenic CNVs and Noonan Syndrome in Fetuses with Increased Nuchal Translucency and Persistently Increased Nuchal Fold *Austin J Obstet Gynecol* 2021; 8: 1174.