

Türk Noonan Sendromlu Hastalarda Genotip-Fenotip İlişkisi

Genotype-Phenotype Correlation in Turkish Noonan Syndrome Population

Dr. Umut ALTUNOĞLU,^a
Dr. Ellen DENAYER,^b
Dr. Rasim Özgür ROSTI,^a
Dr. Birsen KARAMAN,^a
Dr. Hülya KAYSERİLİ^a

^aTıbbi Genetik AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
^bİnsan Genetiği AD,
Leuven Katolik Üniversitesi,
Leuven, Belçika

Geliş Tarihi/Received: 15.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hülya KAYSERİLİ
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
hkayseri@istanbul.edu.tr

ÖZET Amaç: Çalışmamız, moleküler düzeyde tanısı kesinleşmiş 15 Noonan sendromu olgusunun klinik ve moleküler bulgularını gözden geçirerek literatür ışığında genotip-fenotip ilişkisini tartışan, Türkiye için ilk ve özgün bir çalışmadır. **Gereç ve Yöntemler:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvurmuş ve Noonan sendromu klinik tanısı almış 35 hasta, Leuven Katolik Üniversitesi İnsan Genetiği Departmanında Noonan sendromuna yol açan dört gendeki *-PTPN11, SOS1, KRAS* ve *RAF1-* mutasyonlar açısından analiz edilmiştir. **Bulgular:** Noonan sendromu klinik tanısı ile değerlendirilen 35 hasta içinden moleküler çalışmalar sonucunda 13'ünde *PTPN11* mutasyonu gösterilirken, 1'er hastada *KRAS* ve *RAF1* mutasyonu gösterilmiş ve bu hastaların klinik bulguları değerlendirilmiştir. Tipik yüz görünümü (%87), pektus deformitesi (%67) ve erkeklerde kriptorşidizm (%75) mutasyon-pozitif 15 hastada en sık rastlanan özelliklerdi. Sadece *PTPN11* geninde mutasyon taşıyan olguların moleküler ve klinik bulguları genotip-fenotip ilişkisi üzerine yazılmış literatür ışığında tartışıldı. Olgu serimizde *PTPN11* geninde en sık gözlenen *923A>G* mutasyonu, ikinci sırada ise *922A>G* mutasyonu gözlemlendi. *922A>G* mutasyonunu taşıyan bireylerin özel eğitime gereksinimlerinin belirgin olmaması ile ilişkili literatür bilgisi, çalışmamız verisi ile desteklenmektedir. **Sonuç:** Noonan sendromu hastalarında özellikle hematolojik malignitelere yatkınlık iyi tanımlanmış olmasına rağmen, literatürde sadece 5 olguda sinir sistemi neoplazileri bildirilmiştir. *PTPN11* geninde *923A>G* mutasyonu saptanan bir olgumuzda sınıf II astrositoma gelişimi, bu yöndeki literatüre olası katkı açısından anlamlıdır.

Anahtar Kelimeler: Noonan sendromu; *PTPN11* proteini; astrositom; genotip-fenotip ilişkisi

ABSTRACT Objective: Our study is the first study on Noonan patients from Turkey, in which 15 mutation positive Noonan syndrome patients' clinical and molecular data and their genotype-phenotype correlations are discussed in relation with previous reports from the literature. **Material and Methods:** Thirty five patients who were referred to Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Genetics and clinically diagnosed as Noonan syndrome, were molecularly tested in Department of Human Genetics, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium for mutations in *PTPN11, SOS1, KRAS* and *RAF1* genes. **Results:** Out of the 35 cases, 15 patients were mutation positive. Thirteen of them were found to have *PTPN11* mutations and the remaining two had mutations in *KRAS* and *RAF1*. Characteristic facies (%87), pectus deformity (%67) and cryptorchidism in males (%75) were the most commonly observed features in mutation-positive patients. *PTPN11* mutation positive patients' clinical and molecular data were analyzed and compared with genotype-phenotype correlations discussed in the literature. *923A>G* mutation was the most common mutation observed in our *PTPN11* mutation positive patients, with *922A>G* being the second. Our patients with *922A>G* mutations were academically successful in accordance with previous reports. **Conclusion:** Although Noonan syndrome-hematologic malignancy association is well documented in the literature, only 5 cases with central nervous system neoplasias have been reported. Presence of grade II astrocytoma in one of our cases with *923A>G* mutation is a further addition to this association.

Key Words: Noonan syndrome; *PTPN11* protein, human; astrocytoma; genotype

Noonan sendromu (NS), minör kraniofasial anomaliler, konjenital kalp defektleri ve boy kısalığı ile karakterize, sık rastlanan otozomal dominant bir multipl konjenital anomali/mental retardasyon (MKA/MR) sendromudur.¹ Tipik yüz dismorfizmini hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, pitozis, öne çıkık üst dudak ve geriye yerleşimli düşük kulaklar oluşturur. NS ile en sık ilişki gösteren kalp defektleri sırasıyla pulmoner darlık, hipertrofik kardiyomyopati ve septal defektlerdir. Diğer klinik bulgular arasında göğüs deformiteleri, hafif mental retardasyon, lenfatik displazi, kriporşidizm, kanama diatezi ve yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü sayılabilir.² NS insidansı 1000-2500 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir.³

Dişi olgularda özellikle yenidoğan döneminde NS ayırıcı tanısında ilk sırada yer alan Turner sendromu kromozom analizi ile dışlanabilir. Özellikle süt çocuğunda NS, Costello sendromu ve Kardiyofasiyokütanöz (CFC) sendromunu birbirinden ayırt etmek olası olmayabilir. Costello sendromundan *HRAS* gen mutasyonları, CFC sendromundan *BRAF*, *KRAS* ve *MEK1/2* mutasyonları sorumlu bulunmuştur. Boy kısalığı, pulmoner stenoz, mental gelişim geriliği gibi bulgularla NS ile “café-au-lait” lekeleri gibi pigmentasyon değişiklikleriyle de Nörofibromatozis Tip I (NF I) ile örtüşen Watson sendromu, NF I ile allelidir.⁴ NS ile örtüşen özellikleri olan bir başka hastalık olan “lentiginos, electrocardiographic conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormal genitalia, retarded growth, deafness (LEOPARD)” sendromu ise *PTPN11* ve *RAF1* mutasyonlarından kaynaklanır.

2001 yılında, non reseptör protein tirozin fosfat SHP-2’yi kodlayan *PTPN11* geni klonlanmış ve bu genin işlev kazandırıcı mutasyonlarının NS olgularının yaklaşık %50’sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir.² Yakın zamanda NS’ye yol açan 3 gen daha tanımlanmış, NS’li bireylerin yaklaşık %13’ünde *SOS1*, %5’inden azında *KRAS* mutasyonları ve %3-17’sinde *RAF1* mutasyonları belirlendiği bildirilmiştir.⁵⁻⁹ Ras yolağı ile ilişkili olan *KRAS* genindeki aktive edici mutasyonların NS’ye yol açması, çeşitli kanserlerde rolü bilinen Ras yo-

laklarının embriyonik gelişim süreçlerindeki önemine işaret eder.⁷

Bu çalışmada NS klinik tanısı alan 35 hasta arasından moleküler çalışmalarla *PTPN11* mutasyonu gösterilen 13, *KRAS* ve *RAF1* mutasyonu gösterilen 1’er NS hastasının klinik bulguları değerlendirilecektir. Sadece *PTPN11* geninde mutasyon taşıyan olguların klinik ve moleküler bulguları, NS’de genotip-fenotip ilişkisi üzerine yazılmış literatür ışığında tartışılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubumuzu 1992-2007 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniklerine genetik konsültasyon için başvuran ve klinik olarak NS tanısı alan 35 hasta içinden, NS tanısı moleküler olarak kesinleşen ve yaşları 15 gün-15 yaş 4 ay arasında değişen 15 olgu oluşturmaktadır.

Olguların hepsi, eşlik edebilecek kardiyak anomaliler açısından standart transtorasik ekokardiyografik muayene ile incelenmiştir. Neonatal dönemde başvuran iki olgu dışında başvuru yaşı 6’dan küçük olan olguların nöromotor gelişimi Denver-II gelişimsel tarama testiyle, 6 yaşın üstündeki olgular ise MR açısından Stanford-Binet zekâ testi ile değerlendirilmiştir. Ekimoza eğilimi olan olgular, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri ve intrinsek faktör düzeyleri açısından tetkik edilmiştir. Tüm olgularda karyotip analizi ile kromozomal anomaliler dışlanmıştır.

Aydınlatılmış onam alındıktan sonra, indeks olguların periferik kanından kit yöntemi (Mammalian DNA Isolation Kit-Roche) ile genomik DNA izole edilmiştir. *PTPN11* geninin 2-4, 7, 8, 12 ve 13. ekzonlarına ait derin intronik yerleşimli ileri ve geri primerler kullanılarak, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifikasyon gerçekleştirilmiştir. PCR ürünleri (DHPLC) denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi cihazında Transgenomik WAVE Nükleik Asit Fragman Analiz Sistemi kullanılarak taranmıştır. Bu sistem, dizi varyantlarını yabancı tip ve mutant tek DNA zincirleri arasında heterodupleks oluşumuna göre ayırt etmektedir. Bu analizde patern değişikliği gösteren

amplimerler DNA dizileme cihazında (ABI 3700) iki yönlü dizilenmiştir. Taranan ekzonlarda mutasyon saptanmayan olgularda ikinci aşamada *RAF1* ve *KRAS* genlerinin kodlayan ekzonları dizilenmiştir.

On beş olgunun klinik bulguları, Van der Burgt ve ark.nın 1994 yılında geliştirdikleri NS skorlama sistemi ile uygunluk açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).¹³ Hastalar bu yönde en az iki klinisyen tarafından dismorfik bulgular açısından muayene edilmiştir. Olgular boy, kalp defektleri, sternum malformasyonları, yele boyun, kriptorşidizm, hematolojik bulgular, nöromotor bulgular, nöromotor gelişim/öğrenme

güçlüğü yaş ve cinsiyet yönünden değerlendirilip klinik bilgiler derlenmiş, bulgular genotip-fenotip ilişkisi açısından gözden geçirilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Klinik olarak NS ile uyumlu olan 35 hastanın 15'inde heterozigot yanlış-anlamli mutasyonlar saptanmıştır. Mutasyon saptanma oranı *PTPN11* için %37 (13 olgu), *RAF1* ve *KRAS* genlerinin her biri içinse %3'tür (1'er olgu). Yirmi hastada mutasyon saptanmamış olması, sendromun genetik heterojenitesi ile ilişkilidir. Olgularda saptanan mutasyonlar gene ve ekzona göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 1: Noonan sendromu skorlama sistemi.¹³

Bulgu	A= Majör	B= Minör
1. Fasiyal	Tipik yüz görünümü	Benzer yüz görünümü
2. Kardiyak	Pulmoner darlık ve/veya tipik EKG	Diğer
3. Boy	< 3p	< 10p
4. Göğüs kafesi	Pektus karinatum/ekskavatum	Geniş toraks
5. Aile hikâyesi	1° akrabada kesin NS	1° akrabada NS fenotipi
6. Diğer	Erkeklerde mental retardasyon, kriptorşidizm, lenfatik displazi birlikteliği	Mental retardasyon, kriptorşidizm, lenfatik displaziden herhangi biri

Kesin NS; 1A'ya ek olarak 2A-6A'dan biri ya da 2B-6B'den ikisi; 1B'ye ek olarak 2A-6A'dan ikisi ya da 2B-6B'den üçü.

TABLO 2: Noonan hastalarımızda saptanan mutasyonların gen ve ekzona göre dağılımı.

Nükleotid değişimi	Olgu (n)	Aminoasit değişimi
13 hastada saptanan <i>PTPN11</i> mutasyonları		
Ekzon 3		
c.184T>G	1	Tyr62Asp
Ekzon 8		
c.854T>C	2	Phe285Ser
c.922A>G	3	Asn308Asp
c.923A>G	4	Asn308Ser
Ekzon 13		
c.1471C>T	1	Pro491Ser
c.1504T>G	1	Ser502Ala
c.1510A>G	1	Met504Val
Bir hastada saptanan <i>KRAS</i> mutasyonu		
Ekzon 1		
c.108A>G	1	Ile136Met
Bir hastada saptanan <i>RAF1</i> mutasyonu		
Ekzon 17		
c.1837C>G	1	Leu613Val

PTPN11 bir NS geni olarak tanımlandığından beri, birçok araştırmacı genotip-fenotip ilişkisini sorgulamıştır.¹⁰⁻¹⁴ Bu yayınlarda *PTPN11* gen mutasyonu pozitif olan NS hastalarında pulmoner stenozun, diğer NS hastalarında ise hipertrofik kardiyomyopatinin ağırlıklı olarak görüldüğü bildirilmiştir. Diğer bir ortak çıkarım ise mutasyonların genin N-SH2 bölgesinde (ekzon 3) ve PTP bölgesindeki (ekzon 7, 8 ve 13) "hot-spot"larda kümelenmiş olması ve *922A>G* yanlış anlamli mutasyonunun en sık görülen mutasyon olmasıdır. *922A>G* mutasyonunun normal zekâ gelişimi ve özel eğitim gereksinimi olmaması ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{10,12} Bir çalışmada, juvenil miyelomonositik lösemi tanısı alan 5 NS'li hastanın 4'ünde *218C>T* mutasyonu saptanarak, bu mutasyonu taşıyan NS hastalarının juvenil miyelomonositik lösemi için risk altında oldukları ortaya konmuştur.¹² Bu predispozisyon sonraki çalışmalarla da doğrulanmıştır.¹⁰

NS skorlama sistemini kullanmayan hekimler tarafından refere edilen hastaların %38'inde *PTPN11* mutasyonu saptandığı ve NS skorlama sistemi kullanıldığı durumda bu oranın %54'e çıktığı literatürde bildirilmiştir.^{10,13} NS tanısı alan 35 hastamızda klinik tanı aşamasında NS skorlama sistemi rutin olarak kullanılmamıştır, dolayısıyla *PTPN11* mutasyonlarını saptama oranımız Jongmans ve ark.nın çalışması ile uyumludur.¹⁰ Ancak, mutasyon-pozitif hastaların tümü geriye dönük incelendiğinde NS skorlama sistemine göre kesin NS tanısı almaktadır. Bu durum, NS skorlama sisteminin klinikte kullanımının tanısallaşmada pratik yararını doğrulamaktadır.

Tipik yüz görünümü, 15 hastada %87 ile en sık rastlanan özellik olarak saptanmıştır (Resim 1). Tipik yüz tanımlaması, olguların düşük-geriye yerleşimli kulaklar, pitozis, aşağı çekik palpebral fissürler ve öne çıkık üst dudak bulgularından en az üçünü taşıyor olması üzerinden yapılmıştır. Pektus deformitesi (%67) ve erkeklerde kriporşidizm (%75) diğer sık görülen bulgulardır. Olguların yarısından fazlasında 3. persentilin altında boy kısalığı ve yele boyun gibi daha yaygın olarak bilinen bulguların olmaması, klinik yaklaşımda sendromik özelliklerin bütüncül değerlendirilmesinin önemi-

ne dikkat çekmektedir. Karakteristik NS olgularının mutasyonlara göre fenotipik özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

Çalışma grubumuzda sendromla en sık birlik-telik gösteren valvüler pulmoner stenoz, hastaların %40'ında saptanan doğumsal kalp defektidir. Hipertrofik kardiyomyopati sıklığı ise %20 olarak bulunmuş ve olguların %27'sinde kalp defekti saptanmamıştır. Literatürde *PTPN11* mutasyonu saptanan olguların yaklaşık %60'ında pulmoner stenoz saptandığı belirtilirken, bu oranın çalışmamızda %46 olması, merkezimize kardiyoloji kliniklerinden refere edilen hasta yüzdesinin oldukça düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir.¹⁵ Türkçe literatür taramasında, NS ve kardiyak anomali ilişkisini inceleyen sadece bir olgu sunumu saptanmıştır.¹⁶

NS ve pıhtılaşma bozuklukları arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır.¹⁷⁻¹⁹ Anormal kanama ya da ekimoz hikâyesi olan ve/veya uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı saptanan 72 NS'li hastayla yapılan bir çalışmada, olguların yarısında intrensek pıhtılaşma mekanizmasında özgün anomaliler (parsiyel faktör 11, 12 ve 8 eksiklikleri) saptanmıştır. Faktör eksikliği saptanan hastaların 4'ünde faktör 11 ve 8 eksikliği, 4'ünde faktör 11 ve 12 eksikliği ve 1'inde kombine faktör 8, 11 ve 12 eksikliği olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Bu verilerle, NS'li hastalarda kombine faktör eksikliğinin nadir bir bulgu olduğu söylenebilir. Çalışmamıza katılan 3 hastada kolay ekimoz oluşumu saptanması nedeni ile intrensek koagülasyon faktörlerine yönelik laboratuvar tetkikleri istenmiş, bu hastaların 1'inde faktör 12 düzeyinde düşüklük, diğerinde ise kombine faktör 8 ve 11 parsiyel eksikliği saptanmıştır. Her iki olgunun da aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı değerleri normal bulunmuştur. Faktör eksikliği ile anormal kanama anamnezi arasında iyi belirlenmiş bir ilişki olmadığından, olası invaziv girişimler öncesinde NS'li hastaların faktör eksikliği yönünden değerlendirilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması önemlidir.

Çalışmamızda, özel eğitim ihtiyacının olmaması ile ilişkilendirilen *PTPN11* ekzon 8'deki *922A>G*, *PTPN11* geninde %23 ile ikinci sıklıkla gözlenen



RESİM 1: *PTPN11* mutasyonu saptanan Noonan sendromlu bazı olguların kranyofasial görünüşleri. (a) Aşağı dönük palpebral fissürler, bilateral belirgin ptozis, düşük kulaklar ve belirgin prognatizm. (b) Bilateral ptozis, basık burun kökü, düşük kulaklar. (c) Hipertelorizm ve minimal ptozis. (d) Aşağı çekik palpebral fissürler, basık burun kökü, düşük kulaklar ve öne çıkık üst dudak. (e) Düşük ense saç çizgisi, düşük kulaklar, öne çıkık üst dudak. (f) Düşük kulaklar.

mutasyon olmuştur (3/13).¹² Literatürde, *922G>A* mutasyonu saptanan hastaların tüm *PTPN11* mutasyon-pozitif hastalara oranı Tartaglia ve ark.nın çalışmasında %32 (17/54), Jongmans ve ark.nın çalışmasında ise %17 (13/76) olarak bildirilmiştir.^{10,12} Bizim çalışmamızda ise bu oran %23 olarak saptanmıştı ve *922G>A* mutasyonu taşıyan 3 hastada MR veya özel eğitim ihtiyacı yoktu. Neonatal dönemde olmaları nedeni ile değerlendirilemeyen 2 olgu hariç, *PTPN11* mutasyonu saptanan tüm olgularımız gözönüne alınarak MR oranının %54 olduğuna dikkat edilirse, *922A>G* mutasyonu ile normal mental gelişim arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmaktadır.

Miyeloid hastalık ve NS ilişkisi önceden beri bilinmektedir.^{20,21} NS'li olgularda kalp yetersizliğine bağlı olmayan hepatosplenomegali sıklığının

artmış olması subklinik miyelodisplaziye bağlanabilir.²² Juvenil miyelomonositik lösemili 5 NS hastasının 4'ünde *PTPN11* geninde *218C>T* mutasyonu saptanmış, sonraki çalışmalarla bu ilişki doğrulanmıştır.^{10,23,24} Bu ilişkinin, SHP-2 proteininin RS yolları üzerindeki modülatör etkiye bağlı olduğu öne sürülmektedir. Mutasyon-pozitif olgularımızın hiçbirinde bu değişiklik saptanmıştır, ancak klinik önemi nedeni ile bu genotip-fenotip ilişkisine dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

PTPN11 geninde *923A>G* mutasyonu bulunan olgularımızın birinde 9 yaşında boyun hareketlerinde kısıtlılık ve idrar-dışkı inkontinansı gelişmesi nedeni ile yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de tektal lokalizasyon

TABLO 3: Noonan sendromlu hastalarda mutasyonlara göre fenotipik özellikler.

	<i>PTPN11</i>		<i>PTPN11</i>		<i>PTPN11</i>		<i>PTPN11</i>	
	Ekzon 3	Ekzon 8 %	Ekzon 13	Total	%	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	Total %
Olgu sayısı	1	9	3	13		1	1	15
Erkek olgu sayısı	1	4/9 (44)	2/3	7/13 (54)		1	0	8/15 (53)
Ailevi	0	0	0	0/13		1	0	1/15 (7)
Boy kısalığı								
<3 p	0	4/9 (44)	1/3	5/13 (38)		1	1	7/15 (47)
3-10 p	1	2/9 (22)	1/3	4/13 (31)		0	0	4/15 (27)
>10 p	0	3/9 (33)	1/3	4/13 (31)		0	0	4/15 (27)
Dismorfik bulgular								
Tipik yüz görünümü	1	9/9 (100)	2/3	12/13 (92)		1	0	13/15 (87)
Benzer yüz görünümü	0	0	1/3	1/13 (8)		0	1	2/15 (13)
Normal yüz görünümü	0	0	0	0/13		0	0	0/15
Aşağı çekik palpebral fissürler	1	9/9 (100)	2/3	12/13 (92)		1	0	13/15 (87)
Pitozis	1	9/9 (100)	3/3	13/13 (92)		1	0	14/15 (93)
Öne çıkık üst dudak	1	7/9 (78)	3/3	11/13 (85)		1	0	12/15 (80)
Düşük-geri yerleşimli kulaklar	1	9/9 (100)	2/3	12/13 (92)		1	1	14/15 (93)
Konjenital kardiyak hastalık								
Valvüler pulmoner stenoz	1	4/9 (44)	1/3	6/13 (46)		0	0	6/15 (40)
Hipertrofik KMP	0	2/9 (22)	1/3	3/13 (23)		0	0	3/15 (20)
VSD	0	3/9 (33)	1/3	4/13 (31)		0	0	4/15 (27)
Diğer (ASD, PDA, MVP)	0	2/9 (22)	0	2/13 (15)		1	1	4/15 (27)
Defekt olmayan	0	3/9 (33)	1/3	4/13 (31)		0	0	4/15 (27)
Göğüs-boyun bulguları								
Pektus deformitesi	0	7/9 (78)	1/3	8/13 (62)		1	1	10/15 (67)
Geniş toraks	0	5/9 (56)	1/3	6/13 (46)		1	0	7/15 (47)
Yele boyun	0	2/9 (22)	2/3	4/13 (31)		1	1	6/15 (40)
Kanama bozuklukları								
Ekimozaya yatkınlık	0	3/9 (33)	0	3/13 (23)		0	0	3/15 (20)
Diğer								
Kriptorşidizm	0	3/4 (75)	2/2	5/7 (71)		1	D	6/8 (75)
Lenfödem/lenfödem hikâyesi								
MR/PSMG	0	1/9 (11)	0	1/13 (8)		0	0	1/15 (7)
	1	3/8 (38) *	1/2 *	5/11 (45)*		1	1	7/13 (54)

* İki olgu neonatal dönemde olmaları nedeni ile gelişim geriliği ve mental retardasyon açısından değerlendirilememiştir.

yonda tümoral kitle saptanarak operasyon planlanmıştır. Faktör 8 ve 11 konsantrasyonlarının düşük olduğu bilinen olgu, kitlenin cerrahi eksizyonundan sonra kanama diatezi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. Kitlenin histopatolojik incelemesinde Sınıf II astrositoma tanısı konulmuştur. Literatürde NS-sinir sistemi neoplazisi ilişkisi tanımlanmıştır. Dört NS'li hastada nöroblastom varlığı, NS klinik tanılı bir hastada pilositik astrositom geliştiği bildirilmiştir.^{25,26} Olgumuz, literatürde bil-

dirilen bu birlikteliğe ek yaparak, olası genotip-fenotip ilişkisi çalışmalarına katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamız, *PTPN11* geninde saptanan mutasyonların hepsine PTP ve N-SH2 domainleri arası iletişim gösteren bölgelerde (ekzon 3, 8 ve 13) rastlanması açısından da literatürle uyumludur.^{11,27} *PTPN11*'in sorumlu olduğu NS'de altta yatan asıl nedenin bu iki domain arasındaki iletişimin destabilize olması olduğu hipotezi, bu bilgi ile destek-

lenmektedir. *PTPN11* mutasyonlu NS hastalarıyla yapılan büyük kohort çalışmalarında sıklık açısından birinci sırada *922A>G* mutasyonu gelmektedir. Ancak, çalışmamızda en sık gözlenen mutasyonun *923A>G* mutasyonu olması (%31) söz edilen sonuçlarla uyumlu değildir.^{10,12} Daha sağlıklı yorumlar yapılabilmesi için, daha büyük serilerin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

İşlev kazandırıcı *RAF1* mutasyonları ve klinik sonuçlarına ilişkin iki çalışmada, olgularımızdan birinde *RAF1* geninde saptanan heterozigot *1837C>G* mutasyonu hem LEOPARD sendromuyla hem de

NS ile ilişkilendirilmiştir.^{8,9} Anamnez ve fizik muayene ile indeksin erkek kardeşi ve babasının etkilenmiş olduğu görülmüş, sadece babadan DNA örneği alınabilmiş ve aynı mutasyonu heterozigot olarak taşıdığı gösterilmiştir.

Teşekkür

Belçika Leuven Katolik Üniversitesi, İnsan Genetiği Departmanından Noonan sendromunun moleküler testlerini denetleyen Dr. Jean-Pierre Frijns, Dr. Eric Legius, Dr. Gert Matthijs ve Dr. Valérie Race'ye içten teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 1994;33(9):548-55.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet 2001;29(4):465-8.
- Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child 1974;127(1):48-55.
- Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? J Med Genet 1991;28(11):752-6.
- 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(1):70-4.
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. Nat Genet 2007;39(1):75-9.
- Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome. Nat Genet 2006;38(3):331-6.
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet 2007;39(8):1007-12.
- Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. Nat Genet 2007;39(8):1013-7.
- Jongmans M, Sismans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. Am J Med Genet A 2005;134A(2):165-70.
- Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillissen-Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet 2003;11(2):201-6.
- Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002;70(6):1555-63.
- van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet 1994;53(2):187-91.
- Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. J Pediatr 2004;144(3):368-74.
- Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the *PTPN11* gene. Pediatrics 2007;119(6):e1325-31.
- Ozkutlu S, Celiker A, Ozbarlas N, Kucukali T. [Noonan syndrome with hypertrophic cardiomyopathy]. Türkiye Klinikleri J Cardiol 1992;5(1):81-3.
- Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A, et al. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. Am J Med Genet 1988;31(2):305-17.
- Kitchens CS, Alexander JA. Partial deficiency of coagulation factor XI as a newly recognized feature of Noonan syndrome. J Pediatr 1983;102(2):224-7.
- Sharland M, Patton MA, Talbot S, Chitolie A, Bevan DH. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. Lancet 1992;339(8784):19-21.
- Choong K, Freedman MH, Chitayat D, Kelly EN, Taylor G, Zipursky A. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21(6):523-7.
- Johannes JM, Garcia ER, De Vaan GA, Weening RS. Noonan's syndrome in association with acute leukemia. Pediatr Hematol Oncol 1995;12(6):571-5.
- Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child 1992;67(2):178-83.
- Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, Song X, Buechner J, Jung A, et al. Somatic mutations in *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Nat Genet 2003;34(2):148-50.
- Loh ML, Vattikuti S, Schubert S, Reynolds MG, Carlson E, Lieu KH, et al. Mutations in *PTPN11* implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis. Blood 2004;103(6):2325-31.
- Cotton JL, Williams RG. Noonan syndrome and neuroblastoma. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149(11):1280-1.
- Fryssira H, Leventopoulos G, Psoni S, Kitsiou-Tzeli S, Stavrianeas N, Kanavakis E. Tumor development in three patients with Noonan syndrome. Eur J Pediatr 2008;167(9):1025-31.
- Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. J Med Genet 2003;40(9):704-8