

SOS1 Geni Mutasyonunun Neden Olduğu Noonan Sendromu Olgusu

A Patient with Noonan Syndrome Caused by the SOS1 Gene Mutation: Case Report

Murat DERBENT,^a
Yekta ÖNCEL,^b
Alper GÜRSU,^{a,c}
Birgül VARAN^{a,c}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Kardiyoloji BD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^cÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji
Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat DERBENT
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mderbent@baskent-ank.edu.tr

ÖZET Bu çalışmada, *SOS1* geni mutasyonunun neden olduğu Noonan sendromlu bir olgu sunulmuştur. Klinik olarak Noonan sendromu tanısı alan 8 yaşındaki erkek hastada, hastalığın en sıklıkla nedeni olan *PTPN11* geni mutasyonu saptanmaması üzerine yapılan *SOS1* geni analizinde 10. eksonda heterozigot G1656T mutasyonu bulunmuştur. Pulmoner stenoz, pektus ekskavatum deformitesi, inmemiş testis, yüze ait tipik dismorfik bulgulara ek olarak bu hastada özellikle laterale doğru daha seyrek kaşlar ve ön kolda hiperpigmente lezyon (café-au-lait) belirlenmiştir. Bu çalışmada, Noonan sendromundan sorumlu genler ve fenotipik özellikleri tartışılmıştır. Klinik olarak tanı almış, ancak *PTPN11* geni mutasyonu belirlenemeyen hastalarda, ikinci sıklıkta hastalığın nedeni olan *SOS1* geni ve diğer *RAF1*, *KRAS*, *MEK2*, *SHOC2* ve *NRAS* genlerinde de mutasyon olabileceği hatırlatılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Noonan sendromu; *SOS1* protein; fenotip

ABSTRACT A patient with Noonan syndrome caused by the *SOS1* gene mutation presented in this article. There is no mutation in the *PTPN11* gene, which is the most common responsible gene, in the eight years old boy who had clinically diagnosed as Noonan syndrome. After then, a heterozygote G1656T mutation in exon 10 of the *SOS1* gene was found. He has laterally sparse eyebrows, a hyperpigmented lesion (café-au-lait) on his fore arm associated with pulmonary stenosis, pectus excavatum, undescended testis, and typical facial dysmorphism. In this report, the responsible genes and phenotypic features were discussed in patients with Noonan syndrome. Mutations in the *SOS1* gene which is second most common causative gene, and others *RAF1*, *KRAS*, *MEK2*, *SHOC2* and *NRAS* genes should be kept in mind in patients who had not *PTPN11* gene mutation.

Key Words: Noonan syndrome; *SOS1* protein; phenotype

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(2):121-5

Noonan sendromu (NS) (OMIM 163950); kısa boy, yele boyun, dismorfik yüz bulguları, göğüs deformitesi, hafif mental retardasyon ve konjenital kalp hastalığı ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır.^{1,2} NS için tipik dismorfik yüz bulguları düşük kulak çizgisi ile birlikte kalın kulak heliksi, yüksek damak, küçük çene ve aşağı dönük palpebral aralıktır. NS'li hastalarda en sık görülen kardiyak bulgular; pulmoner stenoz (PS) ve hipertrofik kardiyomyopati'dir.² NS'nin sıklığı 1000-2500 canlı doğumda 1 olarak verilmektedir.^{2,3} Olguların çoğu sporadiktir, ailevi olarak görülenler otozomal dominant kalıtılmaktadır.^{2,3}

Fenotipten sorumlu ilk tanımlanan gen 12. kromozomun q24.1 bölgesinde lokalize olan *Protein-Tyrosine “Phosphatase, Nonreceptor-Type (PTPN11)”*, 11 genidir ve hastaların yaklaşık yarısında bu gen mutasyonları vardır.⁴ Son yıllarda hastalığın nedeni olan yeni genler de bulunmuştur. NS ile ilişkili olduğu belirtilen diğer genler; *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *MEK2*, *SHOC2* ve *NRAS* genleridir.⁵⁻¹⁰

Bu çalışmada, *SOS1* geni mutasyonunun neden olduğu bir NS olgusu sunulmuş, NS'den sorumlu diğer genler ve bu genlerin mutasyonunun bulunduğu hastalardaki klinik özellikler tartışılmıştır. Klinik tanı almış ve *PTPN11* geni mutasyonu bulunmayan hastalarda öncelikle *SOS1* geni olmak üzere, diğer genlerdeki mutasyonların da araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMU

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan 8 yaşındaki erkek hasta pulmoner stenoz, inmemiş testis, boy kısalığı ve çok sayıda dismorfik bulgularının olması nedeni ile bölümümüze getirildi. Prenatal öyküsünde bir özellik olmayan hastanın natal öyküsünde; miadında normal vajinal yol ile 3200 g ve 50 cm olarak doğduğu, sonrasında sorunsuz olarak taburcu edildiği, nöromotor gelişim basamaklarının normal olduğu belirtildi. Aile öyküsünde benzer fenotipik özelliklere sahip bir aile bireyinin olmadığı, sağlıklı 3 kardeşinin olduğu, izleminde kardiyak üfürümünün belirlenmesi nedeni ile, pediatrik kardiyojoloji bölümü tarafından supravülvüler pulmoner stenoz (PS) tanısı ile izleme alındığı öğrenildi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde; boy 120 cm (3-10p), kilo 21 kg (3p-10p), baş çevresi 49,5 cm (<3 p), pulmoner odakta işitilen II/VI dereceden sistolik üfürüm ve bilateral inmemiş testis belirlendi. Dismorfik bulgu olarak; düşük saç çizgisi, aşağı dönük palpebral aralık, düşük yerleşimli kalın kulak heliksi, yüksek damak, küçük çene, geniş yerleşimli meme başları ve *pectus excavatum* deformitesi görüldü. Kaşları özellikle laterale doğru seyrek ve sağ ön kolda yaklaşık 4 cm çapında ciltten kabarık olmayan hiperpigmente lezyonu (*café-au-lait*) vardı (Resim 1a, b).



a



b

RESİM 1a,b: Olgunun Noonan sendromu için tipik olan dismorfik özellikleri görülmektedir. Düşük ense saç çizgisi, düşük yerleşimli kalın kulak heliksi, küçük çene, pektus ekskavatum deformitesi ve açık yerleşimli meme başları.

(Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)

Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimyasal değerleri, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) normal sınırlarda bulundu. Üriner sistem ultrasonografisinde herhangi bir böbrek anomalisine rastlanmadı. Nöromotor gelişimin değerlendirilmesi amacıyla, uzman bir psikolog tara-

findan yapılan “Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)” testinde IQ düzeyi 90 (normal) olarak bulundu.

Aydınlatılmış onam alındıktan sonra, olgunun *PTPN11* geninin mutasyon çalışması Belçika’da Leuven Katolik Üniversitesi İnsan Genetiği Bölümü [Laboratory for Molecular Diagnostics Center for Human Genetics, University of Leuven, Belgium]’nde yapıldı. *PTPN11* geninde 2, 3, 4, 7, 8, 12 ve 13. ekzonları denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi [denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC)] kullanılarak analiz edildi. Taranan eksonlarda mutasyon belirlenemediğinden, ikinci sıklıkta neden olabilecek *SOS1* geni mutasyon analizi yapıldı ve ekson 10’da heterozigot G1656T (p.Arg552Ser) mutasyonu belirlendi.

Anne ve babası tümüyle sağlıklı olduğu ve NS’nin fenotipik özelliklerinden hiçbirini göstermediklerinden ebeveynlerden moleküler genetik analiz yapılmadı. Nadir görülmekle beraber gonadal mozaizizm olasılığı da dikkate alınarak, hasta sporadik bir olgu olarak değerlendirildi ve hastalık ile ilgili genetik danışmanlık verildi.

TARTIŞMA

NS tanısında, Tablo 1’de görülen van der Burgt ve ark.nın 1994 yılında oluşturdukları klinik tanı kriterlerinin kullanılması önerilmektedir.^{11,12} NS skorlama sisteminin klinikte kullanımının tanısız yaklaşımdaki yararı pek çok çalışma ile doğrulanmıştır.¹³⁻¹⁶ Tanı kriterleri kullanılarak tanımlanmış

hastaların moleküler analize gönderilmesi ile *PTPN11* mutasyonu belirlenme oranı %36-%60 arasındadır.¹³⁻¹⁶ Kriterlere uygun olan hastalarda moleküler tanı testlerinin çalışılmasının, gereksiz maliyeti ve zaman kaybını önlediği gösterilmiştir.^{15,16}

Belirtilen kriterlere göre klinik tanı alan hastaların *PTPN11* geninde bir mutasyon belirlenmemişse, öncelikle *SOS1* gen analizi yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %20’sinde bu gendeki mutasyonlar sorumlu olarak gösterilmiştir.⁶ Her iki gende mutasyon saptanmamışsa, *KRAS*, *RAF1*, *MEK2* ve daha nadiren etken olabilen *NRAS* ve *SHOC2* geni mutasyon analizleri yapılmalıdır. Yukarıda belirtilen tanı kriterlerine göre klinik olarak NS tanısı alan hastanın *PTPN11* geninde mutasyon saptanmaması üzerine yapılan *SOS1* geni mutasyon analizi ile NS tanısı doğrulanmıştır.

NS’de konjenital kalp hastalığı sıklığı %50-90 arasında yer almaktadır. Displastik kapak ile birlikte PS en sık görülen kardiyak bulgudur. Hipertrofik kardiyomiyopati hastaların %20-30’unda görülmektedir.² Daha az sıklıkta; aort koarktasyonu, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, pulmoner arterin bazı dallarında stenoz ve Fallot tetralojisine rastlanabilmektedir.^{2,12,17} Genellikle NS’li hastalar normal okul başarısı göstermekte, hafif mental retardasyon hastaların 1/3’ünde görülmektedir. IQ 64-127 arasında değişmektedir.^{2,3} Erkeklerin yaklaşık %77’sinde doğumda inmemiş testis vardır.¹² Üriner sistemle ilgili anomaliler %10 oranında görülmektedir.¹² Hastamızın IQ düzeyi normal bulunmuş, üriner sistem

TABLO 1: Noonan sendromu skorlama sistemi.

| Bulgu | Majör (A) | Minör (B) |
|-----------------|--|---|
| 1. Yüz | Noonan sendromu (NS) için tipik yüz görünümü | NS’ye benzer yüz görünümü |
| 2. Kalp | Pulmoner darlık, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve/veya tipik EKG | Diğer |
| 3. Boy | <3 p | <10 p |
| 4. Göğüs kafesi | Pektus karinatum/ekskavatum | Geniş toraks |
| 5. Aile öyküsü | Birinci derece akrabalarda kesin tanı NS | Birinci derece akrabalarda olası NS |
| 6. Diğer | Erkeklerde mental retardasyon, kriptorşidizm, lenfatik displazi birlikteliği | Mental retardasyon, kriptorşidizm, lenfatik displaziden herhangi biri |

Tanı için; 1) Yüze ait tipik bulguların (1A) yanında diğer majör kriterlerden biri ya da minör kriterlerden ikisinin olması, 2) Benzer yüz görünümünün (1B) yanında majör kriterlerden ikisi ya da minör kriterlerden üçünün olması yeterlidir.^{11,12}

ultrasonografisinde eşlik eden bir patolojiye rastlanmamıştır.

Hipotiroidi, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıklar, kendiliğinden düzelen juvenil miyelomonositik lösemi, bazı tip koagülasyon bozuklukları ve protein C eksikliği hastalarda görülebilen sorunlardır.^{2,16,18} NS'li hastaların 1/3'ünde bir ya da daha fazla koagülasyon bozukluğu, kanama ve ciltte morluk öyküsü vardır.^{2,19} Parsiyel faktör VIII, XI ve XII eksiklikleri NS'li hastalarda gösterilmiştir.¹⁹ Dolayısıyla NS hastalarından alınacak öyküde kanama eğilimi sorgulanması ve her hastada PT, APTT gibi temel ilk basamak koagülasyon testlerinin yapılması gereklidir.¹⁶ Olgumuzun tam kan sayımı, periferik yayma, PT ve APTT düzeyleri normal bulunmuştur.

İlk kez NS'den sorumlu olarak *PTPN11* genindeki mutasyonlar gösterilmiştir. *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *MEK2*, *SCOH2* ve *NRAS* gen mutasyonları NS'nin diğer nedenleridir. Bu genler ras/MAPK yolğında yer alırlar. Bu yolakta yer alan moleküller hücre büyümesi, farklılaşma, yaşlanma ve hücre ölümünde rol oynamaktadır.^{5,20} Bu yolakta rol alan genlerdeki mutasyonlar aynı zamanda kardiyo-fasiyo-kutanöz sendrom, Costello sendromu, Legius sendromu, multiple lentiginos (LEOPARD) sendromu ve neurofibromatosis type 1'e neden olmaktadır. Bu hastalıkların bazı fenotipik özellikleri NS'ye benzemektedir ve NS'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.^{5,20}

İlk olarak 2007 yılında, *SOS1* genindeki mutasyonların da NS'nun nedeni olabileceği gösterilmiştir.^{6,20} Daha sonra *KRAS* ve *RAF1* gen mutasyonlarının da NS etiolojisinde yer aldığı saptanmıştır.^{7,8} Bu genlerin NS'li hastalarda görülme oranı sırasıyla %1-3 ve %3-10'dur.²⁰ *MEK2*, *SHOC2* ve *NRAS* genleri çok az sayıda NS'li hastada gösterilen diğer sorumlu genlerdir ve görülme sıklıkları ile ilgili kesin veriler yoktur.^{9,10,21} Ülkemizden NS'li 35 olgunun genotip-fenotip analizinin yapıldığı bir çalışmada, 15 olguda heterozigot yanlış anlamlı mu-

tasyonlar saptanmıştır. *PTPN11* mutasyonu 13 (%37) hastada, *RAF1* geni mutasyonu 1 (%3) hastada, *KRAS* geni mutasyonu ise 1 (%3) bulunmuş, *SOS1* geni mutasyonu bulunan bir olgu olmadığı belirtilmiştir.²²

Fenotipik bulguların değerlendirilmesiyle sorumlu genin kesin olarak öngörülmesinin mümkün olmadığı, ancak bazı klinik özelliklerin ilgili genin tahmin edilmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir.²⁰ PS, kısa boy, koagülasyon bozuklukları ve toraks deformitelerinin *PTPN11* mutasyonu olan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir.¹⁴ *SOS1* mutasyonu olan hastalarda daha sıklıkla PS bulgusu olduğu, bu hastalara keratozis pilaris, seyrek kaşlar, kıvrıkcık saçlar gibi bazı ektodermal özelliklerin daha sık eşlik ettiği görülmüştür.^{6,20} *KRAS* mutasyonu gösteren NS hastalarının daha ağır bilişsel, entelektüel bozukluk gösterdiği belirtilmiştir.^{7,20} *SCOH2* mutasyonu olan hastalarda, kolayca kopabilen seyrek, cılız saçlar olduğu bildirilmiştir.⁹

Hastamızda PS ile birlikte görülen "café-au-lait" ve seyrek kaşlar gibi ektodermal özellikler, daha sıklıkla *SOS1* gen analizi mutasyonlarında görülen fenotip ile uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak, NS'nin tanısı için belirlenen klinik tanı kriterlerinin uygulanmasıyla birlikte, eşlik eden diğer klinik bulguların da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı klinik özelliklerin NS kliniğinden sorumlu geni öngörmeye yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır. *PTPN11* geni mutasyonu bulunamayan hastalarda, hastalıktan ikinci sıklıkta sorumlu olan *SOS1* geni ile daha az oranda görülen diğer genlerdeki mutasyon çalışmaları yapılmalıdır.

Teşekkür

Çalışmamızda moleküler genetik analizin yapılmasındaki destekleri için, Belçika Leuven Katolik Üniversitesini İnsan Genetiği Bölümünden Prof.Dr. Koenraad Devriendt'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116(4):373-80.
2. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 2007;145C(3):274-9.
3. Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21(3):493-506.
4. 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.
5. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010;1(1):2-26.
6. Zenker M, Horn D, Wiczorek D, Allanson J, Pauli S, van der Burgt I, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Med Genet* 2007;44(10):651-6.
7. 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.
8. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38(3):331-6.
9. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009;41(9):1022-6.
10. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010;42(1):27-9.
11. 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.
12. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(4):1-6.
13. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3359-64.
14. 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.
15. Jongmans M, Sijm EA, Rikken A, Nillisen 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* 2005;134A(2): 165-70.
16. Derbent M, Öncel Y, Tokel K, Varan B, Haberal A, Yazıcı AC, et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet* 2010;152A(11):2768-74.
17. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(1):84-90.
18. Alanay Y, Balci S, Ozen S. Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation in childhood. *Clin Dysmorphol* 2004;13(3): 161-3.
19. 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.
20. Allanson JE, Bohring A, Dörr HG, Dufke A, Gillissen-Kaesbach G, Horn D, et al. The face of Noonan syndrome: does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet* 2010;152A(8): 1960-6.
21. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signaling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007; 44(12): 763-71.
22. Altunoğlu U, Denayer E, Rosti RÖ, Karaman B, Kayserili H. [Genotype-phenotype correlation in Turkish Noonan syndrome population]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(3): 174-80.