

Boy Kısalığı ile Başvuran Noonan Sendromlu Bir Olgu

Noonan Syndrome in a Patient Applied with Short Stature: Case Report

Edip UNAL,^a
Ruken YILDIRIM,^a
Özlem ERTEN,^a
Abdullah ÇİM,^b
Yusuf Kenan HASPOLAT^a

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
^bTıbbi Genetik BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

Yazışma Adresi/Correspondence:
Edip UNAL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
edip76@yahoo.com

ÖZET Noonan sendromu (NS); boy kısalığı, konjenital kalp defektleri, iskelet anomalileri ve yele boyun ile karakterize genetik bir hastalıktır. Ayrıca kanama diyatezi, ektodermal anomaliler, lenfatik displazi, inmemiş testis ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi birçok sistemi de etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada NS tanısı konulan ve büyüme hormon tedavisi başlanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Noonan sendromu; boy kısalığı

ABSTRACT Noonan Syndrome (NS) is an genetic disease characterized by a short stature, congenital heart defects, skeletal abnormalities and webbed neck. Furthermore, it is known that many system such as coagulation defect, ectodermal anomalies, lymphatic dysplasia, cryptorchidism and deterioration in cognitive functions were also affected. In this study, we present a case that was diagnosed with NS and started growth hormone treatment.

Key Words: Noonan syndrome; short stature

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S10-S12

Noonan sendromu(NS); boy kısalığı, hipertelorizm, aşağı dönük palpebral fissürler, düşük ve geri yerleşimli kulaklar, konjenital kalp defektleri, hipertrofik kardiyomyopati, iskelet anomalileri ve yele boyun ile karakterize genetik bir hastalıktır. NS otozomal dominant(OD) geçiş gösterir ve kanama diyatezi, ektodermal anomaliler, lenfatik displazi, inmemiş testis ile kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi birçok sistemi etkilemektedir.^{1,2}

Hastalığın görülme sıklığının 1/1000-2500 oranında olduğu tahmin edilmektedir.³ İlk kez Jacqueline Noonan tarafından pulmoner stenoz(PS), boy kısalığı, hipertelorizm, hafif entellektüel bozukluk, pitozis, inmemiş testis ve iskelet anomalileri olan 9 hastada tanımlanmıştır.⁴

NS RAS–MAPK (mitogen activated protein-kinase) ileti yolundaki proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.⁵ Hastaların %30-60'ında 12. kromozomda (12q24.1) bulunan PTPN-11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11) gen mutas-

yonu mevcuttur. Bunun dışında KRAS, RAF1, SOS1, NRAS ve SHOC2 genlerindeki mutasyonların da NS'a yol açtığı gösterilmiştir.⁵

OLGU SUNUMU

Ondört yaş sekiz aylık erkek hasta boy kısalığı şikayeti ile çocuk endokrinoloji polikliniğine getirildi. Hastanın öyküsünden; aralarında akrabalık bulunmayan 48 yaşındaki baba ile 44 yaşındaki annenin sorunsuz gebelik sonrası normal spontan vajinal yolla 2800 g olarak doğduğu, emeklemeye-yürüme ve konuşmasının zamanında gerçekleştiği, 2-3 yaşından itibaren kendi akranlarına göre gelişiminin geri kalmaya başladığı, bu nedenle daha önce 2 kez başka merkezlerde çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurduğu ve ailesel boy kısalığı düşünülerek takibe alındığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık: 35 kg (<3 persantil)(-3,11 SD), boy: 139 cm (<3 Persantil)(-4,06 SD), testis volümü: 15/15 ml, gerilmiş penis boyu: 9 cm ve pubik kıl lanma Tanner evre 4 olarak saptandı. Hastada dis morfik yüz görünümü (hipertelorizm, pitozis, geniş burun kökü, aşağı ve geri yerleşimli kulaklar) mevcut idi. Kardiyak muayenesinde 2/6 sistolik üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografisinde; PS (valvüler hafif) ve hafif pulmoner yetersizlik saptandı. Hastanın büyüme geriliğine yönelik yapılan tetkiklerinde; hemogram, biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri, çölyak antikorları, B12 vitamin düzeyi normal olarak değerlendirildi. Kemik yaşı 14 yaş ile uyumlu bulundu. İnsüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF1):146 ng/ml, insüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein-3(IGFBP3):1,94 ug/ml olarak saptandı. Bu değerler kendi yaş ve cinsiyetine göre düşük olarak yorumlandı. Boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü ve pulmoner stenoza olan hastada NS düşünüldü. Bu nedenle yapılan genetik analiz sonucunda PTPN11 geninde (p.Y63C) heterozigot mutasyon saptandı. Hastanın yapılan büyüme hormon uyarı testlerinde (klonidin ve glukagon) büyüme hormon yanıtı yetersiz idi. Bu nedenle kraniyal görüntüleme istendi ve büyüme hormon tedavisi başlandı.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

TARTIŞMA

NS boy kısalığı, ayırt edici yüz bulguları ve konjenital kalp defektleri ile seyreden ve OD kalıtılan genetik bir hastalıktır. NS veya NS ile yakından ilişkili durumlara yol açan birçok gen (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, CBL vb) tanımlanmıştır.⁵ Bu genlerin tümünün RAS/MAPK ileti yolunda görev aldıkları ve NS'una en sık yol açan genin PTPN11 gen mutasyonu olduğu gösterilmiştir. PTPN11 geni sinyal iletiminde önemli rol oynayan SHP2 proteinini kodlamaktadır. SHP2 proteini aynı zamanda hücre büyümesi ve farklılaşması, semilunar kapakların gelişimi gibi birçok süreçte görev aldığından, bu genin fonksiyonunun azalması veya kaybolması NS kliniğinden sorumlu tutulmaktadır.⁶

Büyüme geriliği NS'nun klinik tanısı için esas kriterlerden birisidir.Yapılan çalışmalarda NS'lu Avrupa'lı kadınların ortalama erişkin boyu 153 cm, erkeklerin boyu ise 162,5-169,8 cm arasında olduğu rapor edilmiştir.^{7,8} Kuzey Amerika'da NS'lu kadınların %54,5'i 3 persentil altındayken, erkeklerin %38'inin 3 persentil altında olduğu gösterilmiştir.⁹ NS'unda doğumda boy ve kilonun genellikle normal olduğu, hayatın ilk yılında hızla boy standart deviasyon skoru (SDS)'unde azalma geliştiği ve boy uzunluğunun 2-4 yaş ile puberte arasındaki dönemde 3 persentil civarında seyrettiği bildirilmektedir.⁸ NS'de boy kısalığının büyüme hormon eksikliği, nörosekretuar disfonksiyon veya büyüme hormon direncine bağlı olarak gelişebileceği rapor edilmiştir.^{10,11} PTPN11 gen mutasyonu olan NS'lu hastalarda büyüme hormon konsantrasyonu sıklıkla normal veya artmış, ancak serum IGF-1 konsantrasyonu düşüktür.¹¹ Olgumuzda IGF-1 konsantrasyonu düşük iken, bazal ve büyüme hormon uyarı testlerine büyüme hormon yanıtı da düşük saptandı. Bu nedenle daha çok büyüme hormon eksikliği düşünüldü.

NS'lu olgular normal popülasyonla karşılaştırıldığında ortalama puberte başlama yaşının geri olduğu görülmüştür. Erkeklerin %35'i 15 yaşından sonra, kızların %44'ü 13 yaşından sonra puberteye girmektedirler.¹² Bu hastalarda geçikmiş puberte ile

birlikte pubertedeki hızlı boy sıçramasının da yetersiz olduğu belirtilmektedir. Olgumuzun yaklaşık 13 yaşında puberteye girdiği, ancak pubertal büyüme doruğunun yetersiz olduğu (5 cm/yıl) saptandı.

NS tanısı alan erkeklerde %80'e varan oranda tek taraflı veya bilateral kriptorşidizm tarif edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda primer sertoli hücre disfonksiyonu gelişebildiği, gonadal disfonksiyonun kriptorşidizmden ziyade, sertoli hücre disfonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.¹³ NS'li kadınlarda ise fertilitate korunmuştur.⁵

NS'li olguların %80'inde kardiyovasküler sistem anomalileri olduğu tespit edilmiştir.

En sık görülen kardiyak patoloji PS'dir. Olguların %20'sinde hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), %6-10'unda sekondum atriyal septal defekt(ASD) görülmektedir. Ancak ventriküler septal defekt, periferik PS, aort stenozu, mitral kapak anomalileri, aort koarktasyonu ve kroner arter anomalileri de rapor edilmiştir.^{7,14,15} Olgumuzun yapılan kardiyak incelemesinde; hafif valvüler PS ve

hafif pulmoner yetersizlik saptandı. Medikal veya cerrahi tedaviye gerek duyulmadan belli aralıklarla takibi önerildi.

PTPN11 mutasyonu olan NS'li olgularda ailesel özellik daha fazladır. PS, ASD, kanama diyatezi ve juvenil miyelomonositik lösemi sıklığı daha fazla görülmektedir.⁵ Olgumuzda da PTPN11 geninde heterozigot p.Y63C mutasyonu saptandı. Tipik yüz bulguları, boy kısalığı saptanan 2 erkek kardeşinde, ablasında ve babasında da aynı mutasyon saptandı. Hem olgumuzda hem de kardeşleri ve babasında kanama diyatezi açısından yapılan tetkiklerinde (PT, aPTT, trombosit sayısı, kanama zamanı ve periferik yayma) anormal bulguya rastlanmadı.

Sonuç olarak; boy kısalığı nedeni ile başvuran olguların, eşlik edebilecek dismorfik bulgular açısından ayrıntılı fizik bakışı, var olan bulguların kaydedilmesi ve değerlendirilmesi ile tanıdaki gecikmeler önlenabilir ve ailesel boy kısalığı tanısı konulmadan önce boy kısalığı yapabilecek diğer nedenlerin mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary paediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1994;33(9):548-55.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4.
- Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21(3):493-506.
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963;63:468-70.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013; 381(9863):333-42.
- 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.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92(2):128-32.
- Ranke MB, Heidemann P, Kumpfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148(3):220-7.
- Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 2003;123A(1):68-71.
- Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(1):53-9.
- Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5377-81.
- Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2338-44.
- Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(11):1079-84.
- Patton MA. Noonan syndrome: a review. *Growth Genet Horm* 1994;33:1-3.
- Sanchez-Cascos A. The Noonan syndrome. *Eur Heart J* 1983;4(4):223-9.