

# Noonan Sendromlu Bir Olguda Göz Bulguları

## Noonan Syndrome in a Patient with Eye Findings: Case Report

Kuddusi TEBERİK,<sup>a</sup>  
Mehmet Tahir ESKİ,<sup>a</sup>  
Murat KAYA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Geliş Tarihi/Received: 10.12.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Kuddusi TEBERİK  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Düzce,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kuddusiteberik@yahoo.com

**ÖZET** Noonan sendromu; genelde otozomal dominant kalıtım gösteren ve nadir görülen bir genetik hastalıktır. Kısa boy, yele boyun, klinodaktili, pektus ekskavatum ve/veya pektus karinatum gibi iskelet anomalileri, dismorfik yüz görünümü (üçgen yüz, pitozis), konjenital kalp hastalığı (pulmoner kapak darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, atriyal septal defekt vb.), mental retardasyon, lenfödem, işitme problemi, hematolojik anormallikler nedeni ile kanamaya ya da enfeksiyona meyil ve kriptorşidizm vb. klinik bulguları içerir. Toplumda daha sık görülen Turner sendromu ile karışabilmektedir. Canlı doğumda, sıklığı 1/1000-1/2500 arasındadır. Sendromun çeşitli göz bulguları da vardır. Olgumuzun yapılan göz muayenesinde bilateral pitozis, cup/disk oranında artış, hipermetropik astigmatizma ve retina sinir lifi tabakasında incelleme saptandı. Göz muayene bulguları dışında boy kısalığı, düşük kulak çizgisi, diş yapılarında düzensizlik, ayırık meme başı ve yele boyun görünümü, splenomegali ve kardiyak problemleri mevcuttu. Mental retardasyon, işitme güçlüğü ya da nörolojik anormallik gibi bulguları yoktu. Yapılan genotipik incelemesinde karyotipi 46 XX olarak bulundu. Bu çalışmada, Noonan sendromundaki göz bulguları detaylı olarak incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Noonan sendromu; kalıtım; göz

**ABSTRACT** Noonan syndrome is a rare genetic condition with autosomal dominant inheritance in general. The condition includes clinical findings such as short stature webbed neck, clinodactyly, skeletal abnormalities like pectus excavatum and/or pectus karinatum, dysmorphic facial features (triangular-shaped face, ptosis), congenital heart disease (pulmonary valve stenosis, hypertrophic cardiomyopathy etc.), mental retardation, lymphedema, hearing abnormalities, tendency to bleeding or infection because of the hematological disorders and cryptorchidism. It may be confused with Turner syndrome which is seen more frequently in the population. The incidence of this syndrome is between 1/1000 and 1/2500 in live birth. There are some ophthalmological findings of the syndrome. Bilateral ptosis, increase in cup/disc ratio, hypermetropic astigmatism and decreased retinal nerve fiber layer thickness have been observed by the ophthalmological examination of our case. Apart from ophthalmological examination findings; short stature, low ear line, abnormalities in teeth structure, widely spaced nipples, webbed neck, splenomegaly and cardiac problems were detected. However; findings such as mental retardation, hearing impairment or neurologic disorders have not been observed. Karyotype analysis revealed 46 XX in genotypic research. In this case, ophthalmological findings of a case with Noonan syndrome was presented in detail.

**Key Words:** Noonan syndrome; heredity; eye

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(4):276-80**

Noonan sendromu (NS), ilk kez Ehmke ve Noonan tarafından 1963 yılında multisistem hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> NS'nin kalıtımı otozomal dominant paterndedir.<sup>2</sup> Klinik bulgular heterojen olup, en sık görülen bulgular; kısa boy, yele boyun, klinodaktili, pektus eks-

kavatum ve/veya pektus karinatum gibi iskelet anomalileri, dismorfik yüz görünümü (üçgen yüz, pitozis), konjenital kalp hastalığı (pulmoner kapak darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal septal defektler vb.) ve kalkan göğüstür. Bunun yanı sıra hafif mental retardasyon, lenf ödem, işitme problemi, hematolojik anormallikler nedeni ile kanamaya ya da enfeksiyona meyil ve kriporşidizm sendroma eşlik edebilen diğer bulgulardır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir.<sup>3</sup> NS, genelde RAS/MAPK sinyal yolağındaki *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *SHOC2* ve *RAF1* içeren genlerin mutasyonu nedeni ile heterojen bir kalıtım göstermektedir.<sup>4,5</sup>

Lee, NS'nin klinik özelliklerini gösteren 58 hastanın gözle ilgili bulgularını incelemiş ve bunların %95'inde en az bir oküler anormallik olduğunu bildirmiştir.<sup>6</sup> Hastaların çoğunda (%63) ön segment değişikliklerinin olduğunu saptamıştır.

Bu çalışmada, NS tanısı almış sekiz yaşındaki olgunun göz bulguları tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

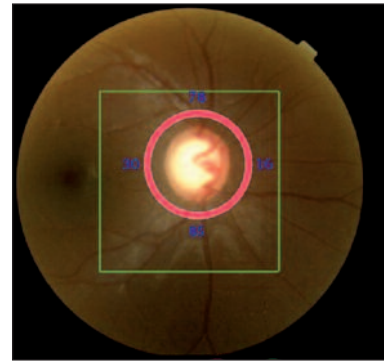
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde NS tanısı alan ve boy kısalığı şikâyeti ile takip edilen sekiz yaşındaki kız olgu, göz hastalıkları açısından kliniğimize konsülte edilmiştir. Sunulan olgunun resimlerinin bilimsel amaçlı kullanılması için ailesinden yazılı onam formu alınmıştır.

Olgunun göz muayenesinde; direkt ve indirekt ışık refleksleri ile göz hareketlerine bakıldı, biyomikroskopik slit lamba ile ön segment ve %0,5'lik tropikamid ve %1'lik sikloplejin damlatıldıktan sonra arka segment muayenesi yapıldı. Ayrıca, oto-refraktometre, göz içi basıncı, pakimetre, perimetri ve peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ölçümleri yapıldı. Olgunun perimetrik ölçümü yapıldı, fakat kooperasyonu zayıf olduğu için net bir biçimde değerlendirilemedi.

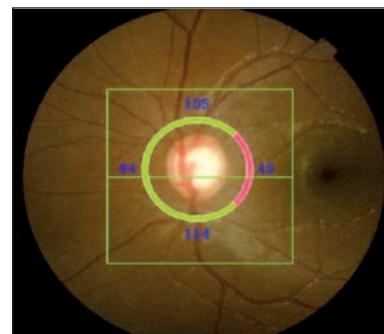
Muayene bulguları olarak direkt ve indirekt ışık refleksleri doğal ve göz hareketleri her yöne serbest idi. Ön segment muayenesinde bilateral pitozis mevcut olup, diğer yapılar normal olarak değerlendirildi. Her iki gözde kapak aralığı 6 mm, levator fonksiyonu 5 mm, marjin refleks mesafesi

de 0,5 mm olarak ölçüldü. Arka segment muayenesinde bilateral cup/disk (C/D) oranında artış (sağ:0,8/sol:0,6) görüldü. Olgunun otorefraktometrik ölçüm sonucunda sağ gözde +1,00 +0,50 ve 115, sol gözde +1,00 +0,25 ve 105 olmak üzere bilateral hipermetropik astigmatizma bulundu. Tashihle görmeleri bilateral 20/20 olarak saptandı. Keratometrik ölçümünde sağ gözde  $K_1$  değeri 43,62 diyoptri (D)  $K_2$  değeri 45,87 D, sol gözde  $K_1$  değeri 44,37 D,  $K_2$  değeri 45,37 D olarak saptandı.

Yapılan pnömatik tonometre ölçümünde, sağda 15 mmHg, solda 14 mmHg göz içi basıncı saptandı. Santral kornea kalınlığı ise sağ gözde 545 mikron ( $\mu\text{m}$ ), sol gözde 550  $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Optik koherens tomografi ile yapılan peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçümünde sağ gözde 4 retinal kadranda (üst: 78  $\mu\text{m}$ , nazal: 16  $\mu\text{m}$ , alt: 85  $\mu\text{m}$ , temporal: 30  $\mu\text{m}$ ) sol gözde ise sadece temporal kadranda (45  $\mu\text{m}$ ) inceltme saptandı (Resim 1, 2).



**RESİM 1:** Sağ göz retina sinir lifi tabakasında inceltme ve cup/disk oranında artış. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 2:** Sol göz temporalde retina sinir lifi tabakasında inceltme ve cup/disk oranında artış. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

Göz muayene bulguları dışında olguda boy kısalığı, düşük kulak çizgisi, diş yapılarında düzensizlik, ayırık meme başı ve yele boyun görünümü mevcuttu (Resim 3-6). Ayrıca, yapılan batın ultrasonografi (USG)'sinde splenomegali saptandı. Fakat hematolojik olarak ek bir problem saptanmadı. Kalpte üfürüm öyküsü olan olgunun ekokardiyoğrafisinde intraatriyal septum (İAS) anevrizmatik, küçük sekundum atriyal septal defekt (ASD) (4 mm), sol ventrikül (LV)'de aberan bant, patent foramen ovale uyumlu görünümüne rastlandı. Mental retardasyon, işitme güçlüğü ya da nörolojik anormallik gibi bulguları yoktu. Yapılan genotipik incelemesinde karyotipi 46 XX olarak bulundu.

## TARTIŞMA

NS'nin görülme sıklığı 1/1000-1/2500 arasındadır. Kliniği homojen ama genetiği heterojendir. Olgu-



**RESİM 3:** Ayırık meme başları.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 4:** Düşük kulak çizgisi.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 5:** Diş yapılarında düzensizlik.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

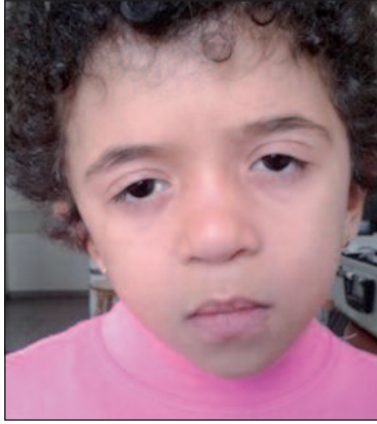


**RESİM 6:** Yele boyun.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

ların çoğu sporadik olmasının yanında bir o kadar da otozomal dominant kalıtım vardır.<sup>7-9</sup> Van Der Burgt ve ark. tarafından önerilen ve klinik bulgulara dayanan yeni kriterlere göre NS tanısı tipik yüz görünümüne eşlik eden iki minör bulgu ile konulmaktadır.<sup>10</sup> Olgumuza da tipik yüz görünümü ve en az iki minör bulgu (yele boyun, kardiyak anormallikler) nedeni ile NS tanısı konulmuştur (Resim 7).

Cinsiyeti kız olan olgular Turner sendromu (TS) ile karışabilmektedir. Bu nedenle, hastamıza yapılan batın USG'sinde overlerinin normal olduğu saptandı. Ayrıca, anormal karyotipi bulunmadığı için TS tanısından uzaklaşıldı. Bunun yanında Leopard sendromunda görülen lentijinlerin olmaması, Costello sendromu ve Kardiyak-Fasio-kutanöz sendromda görülen ağır gelişme geriliği ve kaba yüz görünümünün olmaması ile de bu tanımlardan uzaklaşıldı.<sup>11</sup>



**RESİM 7:** Tipik yüz görünümü.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

Bu sendromda genelde doğum ağırlığı normal olup, 18. aya kadar kilo alımı azdır. Doğum sonrası boy uzunluğu normal iken, ortalama boy uzunluğu puberteye kadar 3 persentilin altında devam etmektedir.<sup>12</sup> Bu olguda, boy kısalığı şikâyeti ile hastanemizin endokrinoloji polikliniğine başvurulmuş ve olgunun tedavisi yapılmıştır.

NS'de splenomegali oldukça sık (%26-51) görülmektedir, fakat nedeni tam açıklanamamıştır.<sup>12</sup> Olgumuzda da splenomegali saptanmıştır.

NS'de %68 oranında kalp hastalıklarının olduğu bildirilmiştir. Bu sendrom için patognomonik olmasa da pulmoner stenoz en sık görülen kalp anomalisidir. Pulmoner stenozu bulunan olguların yaklaşık %50'sinde NS'ye rastlanması nedeniyle bu kalp anomalisi NS ile birlikte anılmaktadır.<sup>10</sup> Bu olguda ise; interatriyal septum anevrizmatik, küçük sekondum atriyal septal defekt (4 mm), sol ventrikülde aberan bant ve patent foramen ovale saptandı.

NS'li olguların %95'inde oküler anomaliler görülmektedir. Hipertelorizm %74 oranında en sık rastlanan göz bulgusudur.<sup>6</sup> Refraksiyon kusurları

(%61), strabismus (%48-63), pitozis (%48), aşağı yerleşimli palpebral aralık (%38), epikantal katlantı (%39), ambliyopi (%33), nistagmus (%9) diğer göz bulgularıdır.<sup>6</sup> Benzer şekilde korneal opasite, belirgin korneal sinirler, katarakt ve üveit gibi ön segment değişiklikleri ile retinal koloboma, optik disk hipoplazisi gibi fundal anomaliler de normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. Allanson, göz ve periorbital yapılarıdaki şekil ve boyut farklılıkları ile irislerinin göz alıcı yeşil veya mavi renkli olmasının NS'nin karakteristik özellikleri olduğunu, olguların üçte ikisinde katarakt dâhil ön segment değişikliklerinin geliştiğini ve beşte birinde ise fundal değişikliklerin görüldüğünü bildirmiştir.<sup>13</sup> Literatürde, NS'li bazı olgularda kollajen dokunun da etkilenmesi sonucunda spontan korneal rüptür olduğunu gösteren erişkin hasta grubu içeren olgu sunumları da mevcuttur.<sup>14</sup> Olgumuzda ise bilateral hipermetropik astigmat, bilateral pitozis, bilateral asimetrik C/D oranında artış ve peripapiller RSLT kalınlığında inceleme saptandı.

Bunun yanında normotansif olduğu hâlde arka segment muayenesinde asimetrik C/D ve bilateral C/D oranında artış (sağ:0,8/sol:0,6) saptandı. Dorothy ve ark. ile Alfieri ve ark.'nın çalışmalarında, 10 olgunun birinde yine normotansif olduğu hâlde C/D oranında artış olduğu bildirilmiştir.<sup>15,16</sup> NS ile oküler hipertansiyon veya glokom arasında bir ilişki bundan önce yapılan hiçbir çalışma belirtilmemiştir. Hem C/D oranındaki artış hem de peripapiller RSLT'deki incelmeyen bu olgularda bir klinik bulguya mı, yoksa nörodejeneratif bir olaya mı eşlik ettiği geniş çaplı araştırmalarla ortaya çıkacaktır, kanaatini taşıyoruz.

Sonuç olarak, NS nadir görülen bir genetik hastalıktır. Tanısının konulmasına yardım amacıyla ayrıca mevcut göz bulgularının tedavisinin planlanmasında mutlaka pediatrik oftalmoloji bölümleri ile işbirliği yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformation in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963;63:468-70.
2. Nora JJ, Nora AH, Sinka AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974; 127(1):48-55.
3. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21(3):493-506.
4. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutation in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-8.
5. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutation cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38(3):331-6.
6. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestation of Noonan syndrome. *Eye (Lond)* 1992;6(Pt 3):328-34.
7. 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.
8. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116(4):373-80.
9. Karaman A, Keskin H, Kaçmaz E, Laloğlu F, Ömeroğulları Z. [Noonan syndrome: case report]. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;28(1):48-50.
10. 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.
11. Mıhçı EN, Uçak M, Mıhçı E, Aktekin B. [Noonan syndrome and stroke: a case report]. *Türk Nöroloji Dergisi (TND)* 2012;18(1):36-8.
12. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67(2):178-83.
13. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(3): 274-9.
14. Au YK, Collins WP, Patel JS, Asamoah A. Spontaneous corneal rupture in Noonan syndrome. A case report. *Ophthalmic Genet* 1997;18(1):39-41.
15. Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodsi SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *JAAPOS* 2004;8(3):282-3.
16. Alfieri P, Cesarini L, Zampino G, Pantaleoni F, Selicorni A, Salerni A, et al. Visual function in Noonan and LEOPARD syndrome. *Neurophthalmology* 2008;39(6):335-40.