

# Bir Vaka Nedeniyle Noonan Sendromu

Yrd. Doç.Dr.Mehmet Derya ONUK\*

Doç.Dr.Nihat OKÇU'

Dr.Ersin AKARSU\*

Dr.Ramazan ÇETİN KAYA\*

Noonan Sendromu karyotipik olarak normal olan erkek ve kadınlarda görülür. Klinik özellikleri Turner sendromuna benzer. Karakteristik bulgular; kısa boyluluk, tipik yüz görünümü (hipertelorizm, antimongoloid palpebral aralık, pitozis, kulakların aşağı yerleşimi, mikrognați, kubbe damak, diş maloklüzyonları, strabismus) yele boyun, kalkan göğüs, pektus ekskavatum, kubitus valgus, mental retardasyon kardiovasküler bozukluklar ve lenfödem (%15 vakada) ile kendini gösterir (1).

Noonan Sendrom'lu erkeklerde gonadotropin seviyeleri genellikle yüksektir (1). Ancak, Noonan sendromu multisistem hipofonksiyon sendrom'arı arasına da sokulmakta ve gonadotropin eksikliği, tiroiditis ile gonadlarda primer yetersizlik bulgularıyla ortaya çıkan otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklar arasında sayılmaktadır (2).

Son çalışmalar, Noonan sendromunda kısa boyu karakterize edebilecek Growth Hormon (GH) sekresyonunda distonksiyonu ortaya koymuştur. Bu olgularda GH salınımının küçük miktarlarda ve düşük amplitüde olduğu bildirilmektedir (3).

Noonan sendromlu erkeklerde (erkek Turner sendromu diye de bilinir) primer testis distonksiyonu yanısıra kriptorşidizm sık bulunmaktadır (1).

Tedavide; androjen eksikliğini düzeltmek için testosteron replasmanı, kriptorşidizmin oluşturabileceği psikososyal bozukluğu düzeltmek için orşipeksi yapılması ve testis malignitesi yönünden izlenmesi gereklidir (1).

## VAKA TAKDİMİ

17 yaşında erkek hasta, 24.12.1992 tarihinde, boyunun kısa olması, gözünde şaşılık, etrafına ilgisizlik şikayetleriyle Miniğimize getirildi. Hastanın ilk çocukluk yaşlarından beri akranlarına göre boyunun kısa olduğu, okula gidemediği ve okuma yazma öğrenemediği öğrenildi. Fizik muayenesinde kaba yüz, hipertelorizm (Şekil 1), sağ gözünde dışa şaşılık (- 30o de sağ dominant

ezotropya), nigtagmus, dişlerinde maloklüzyon (Şekil 2), kubbe damak, üst göz kapağında deri kıvrımı, solda kriptorşidizm bulundu. Sorulan sorulara yerinde ve zamanında tam ve doğru olarak cevap veremiyordu. Uyum sağlayamadığı için zeka testi yapılamadı. Boyu 133 cm, vücut ağırlığı 19 kg idi (Şekil 3) #z ve soygeçmişinde özellik tesbi edilmedi.

Laboratuvar incelemelerinde: Hb: 5.5 gr/dL, BK: 6600/mm<sup>3</sup>, Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu: 28.3 g/dL; ortalama eritrosit hacmi: 55 m<sup>3</sup>, ortalama eritrosit hemoglobini: 15.6 pg, trombosit sayısı: 366.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı: birinci saatte 3 mm, ikinci saatte 10 mm idi. Serum demiri: 36. mg/dL (N:65-130), demir bağlama kapasitesi: 390 mg/dL (N:250-450), Ferritin: 26 ng/ml (N: 7-140) idi. Gaitada gizli kan menfi bulundu, idrar muayenesi ve 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor atılımı normaldi. Göğüs radyografisi normal bulundu. EKG'de sağ ventrikül sistolik yüklenmesi tarzında ST segment çökmesi mevcuttu. Ekokardiyografi normaldi. Kemik yaşı grafileri 11 yaş 3 ay, boy yaş» ise 9 yaş ile uyumlu bulundu. Sella tursika CT'si normal bulundu. Hastanın açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri serum elektrolitleri, kolesterol ve lipid değerleri normaldi. Kemik iliği aspirasyon yayması normaldi ve sideroblast artışı gözlenmedi.

Hormon tetkiklerinden total ve serbest T3, T4 düzeyleri ise TSH ve kortizol değerleri normaldi. Total testosteron 6.7 ng/dL (N:270-1070), serbest testosteron 0.2 pg/ml (N:10-40), Estradiol 0.1 pg/mL (N:0-44), FSH: 4.3 mÜ/rrıL (N: 3-15), LH 0.1 mÜ/mL (N:0-25), Dehidroepiandrosteron 0.1 mg/dL (N: 80-560) değerlerinde bulundu.

Testosteron ve dehidroepiandrosteron düzeylerinin düşüklüğü yanında, FSH ve LH değerlerinin de normalin alt sınırında oluşu, hipogonadotropik hipogonadizm ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Kromozom analizinde karyotip 46, XY olarak bulundu. Kromozom düzeyinde sayısal ve strüktürel bozukluk tesbit edilmedi.

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD, ERZURUM

Bu bulgularla vaka Noonan Sendromu olarak değerlendirildi.

### TARTIŞMA

Noonan sendromu, somatik özellikleri Turner sendromuna benzeyen ancak karyotipin normal olduğu otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir durumdur (1). Dunlap C. ve arkadaşları 1000-2500 doğumda bir görüldüğüne ve sporadik olarak görülebileceğine değnerek, çenelerin dev hücreli lezyonu olan Cherubizm'in de bulunduğu 4 vaka bildirmişlerdir (4). 1985'de Tanı N. 12-15 yaş arasındaki 690 dyarfizim (cücelik) vakasının 23'ünün (%4.8) Turner sendromlu olduğunu, bunların içinde Noonan sendromunun da bulunduğunu bildirmişlerdir (5).

Vakamızın karyotipi normaldi. (46, XY). Kromozom düzeyinde sayısal ve strüktürel bozukluk yoktu. Anne ve babası ile diğer kardeşleri normal görünümliydi. Allanson J.E ve arkadaşları da normal görünümü anne-babaların çocuklarında bu sendroma rastlanabileceğini, hastalarda fenotipik farklılıklar olabileceğini bildirmişlerdir (6).

Shepherd RC ve arkadaşları pitozis, hipertelorizm, üst göz kapağında deri kıvrımı, palpebral aralıkların aşağı doğru olduğu; minör digital anomalileri olan ve prematüre doğan, aynı anneden olan bir kız ve iki er-



Şokil 1. Bir vaka nedeniyle Noonan sendromu

kek vaka bildirmişlerdir (7). Lee NB ve arkadaşları da, Noonan sendromlu 58 vakanın göz bulgularına değnerek, bu bulguların; hipertelorizm (%74), palpebral aralıkların aşağı doğru olması (%38), üst göz kapağında deri kıvrımı (%39), pitozis (%48), strabismus (%48), kırma kusurları (%61), ambliyopi (%33), nistagmus (%9), anterior segment değışikleri (%63) ve fundus bulguları (%20) olduğunu bildirmişlerdir (8).

Olgumuzdaki göz bulguları hipertelorizm, strabismus, üst göz kapağında deri kıvrımı, pitozis ve rristagmus idi.

Göz bulguları dışında tipik yüz görünümü bulguları arasında belirtilen (1) kubbe damak ve diş malokluzyonları vakamızda da mevcuttu (Şekil 2).

Witt DR ve arkadaşları, boy kısalığının Noonan sendromunun nispetek değışmez bir özelliğı olduğunu belirtmiş ve retrospektif olarak büyüme verilerini inceledikleri 112 Noonan sendromlu vakada, boy için büyüme standartları çıkarmayı sağlamışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda, bu grup hastalarda kısa boyluluğun kronolojik yaştan bağımsız ve uniform olarak büyüme verilerini inceledikleri 112 Noonan sendromlu vakada, boy için büyüme standartları çıkarmayı sağlamışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda, bu grup hastalarda kısa boyluluğun kronolojik yaştan bağımsız ve uniform olarak ortaya çıktığı, bunu modifiye edebilecek değışik faktörlerin de bulunabileceğini belirtmişlerdir (9).

Vakamızda yaşa göre boy kısalığı mevcuttu ve puberte dönemi özellikleri henüz başlamamıştı. Zeka geriliğı bulguları da belirgindi. Etrafındaki kişilerle kooperasyonu çok zayıftı. Okuma yazma öğrenememişti. Uyum sağlayamadığı için zeka testi de yapılamadı. 144 Noonan sendromlu hastanın büyüme ve klinik belirtilerini inceleyen Ranke MB ve arkadaşları, doğumda her iki sekste boyun normal olduğu, puberteye kadar 3. persantilde kaldığını ve pubertenin yaklaşık 2 yıl gecikmeyle başladığını, nihai boyun hayatın 2. dekadında normalin alt sınırına ulaşabildiğini; diğer yandan mental retardasyon ile mikrosefalinin erkeklerde nispeten daha fazla görüldüğünü belirtmişler ve bulunabilecek nonsiyantotik kardiyak defektlerin ise büyüme üzerine önemli etkisi olmadığını bildirmişlerdir (10).

Baraitser M ve arkadaşları fenotipte değışkenlik olabilmesi nedeniyle Noonan sendromunda tanının zor olduğunu; bu sendromun, yüz görünümü bulgularının ön planda olduğu tip 1 ve yüz görünümüne kıyasla kardiyolojik bozuklukların ön planda olduğu tip 2 olarak ayrılabilceğini, ancak bu durumun tam teyit edilemediğini bildirmişlerdir (11).

Bizim olgumuzda yüz görünümü bulguları Noonan sendromu için karakteristikti. Kardiyolojik bozukluk ise tesbit edilmedi. Bu haliyle olgu Noonan sendromu Tip-1 ile uyum göstermektedir.



Şekil 2. Bir vaka nedeniyle Noonan sendromu



Şekil 3. Bir vaka nedeniyle Noonan sendromu

Noonan sendromlu erkeklerde sık olduğu bildirilen (1) kriptorsidizm, bizim vakamızda da mevcuttu (Solda inmemiş testis).

Witt DR ve arkadaşları bildirdikleri Noonan sendromlu ve kanama diyatezi olan 19 hasta raporunda,

*T Klin Tıp Bilimleri 1994, 14*

kanama diyatezinde altta yatan metabolik bozukluğun Noonan sendromunun patogenezinde de rol alabileceğine değinmişlerdir (12).

Bizim vakamızda kanama diyatezi bulguları yoktu. Yine, Noonan sendromlu vakalarda görülebildiği belirtilen (1) yelken boyun, kubitus valgus ve pektus ekskavatum gibi anomaliler vakamızda tesbit edilmedi.

Kobayasni ve arkadaşları Noonan sendromu ve raslantı sonucu beraber bulunmuş olabilecek syringomyelli bir vaka; Kleanthous ve arkadaşları gözlerde fundal colobamata olan bir vaka ve Mahendran R ile arkadaşları ise affektif bozukluğu (hipomani) olan 30 yaşındaki bir vaka bildirmişlerdir (13,14,15).

Noonan sendromlu erkeklerde ganodotropin seviyeleri genellikle yüksektir (1). Bizim vakamızda ganodotropin seviyeleri normalin alt sınırında bulunmuştur. Bu durum Noonan sendromu tanısına ters gibi gözükmektedir. Öte yandan, Noonan sendromu multisistem hipofonksiyon sendromları arasına da sokulmakta ve aynı sendromun tanı kriterleri arasında hem primer hem de sekonder yetersizliklerin birlikte bulunabileceği belirtmektedir. Noonan sendromunda da hem gonadotropin eksikliği hem de primer testis atrofisi görülebilmektedir (2). Ancak, vakamızda hipofizer bir nedeni araştırmak için yapılan sella tursika CT'si normal bulunmuştur.

Vakamızın hormon paterni incelendiğinde, testosteronun düşük olması yanısıra, dehidroepiandrosteron (DHEA) değeri ve son derece düşük düzeyde olup, Noonan sendromu ile uyumludur.

Noonan sendromlu vakaların daha önce yurdu-muzda yayınlanıp yayınlanmadığına ilişkin yeterli bilgi bulunmamış olup; vakamızda mevcut olan demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulguların ise, ayrı bir klinik antite oluşu ya da Noonan sendromuyla ilişkisi belirle-nememiştir.

Vakamızın yaşına göre kısa boylu oluşu, yüz görünümü bu'guları (kaba yüz görünümü, hipertelorizm, epikanthus, strabismus, nistagmus, diş malokluzyonları, kubbe damak), zeka geriliği, karyotipin normal olması, gecikmiş puberte, testosteron ve DHEA düzeylerinin düşük olması bulguları literatürdeki Noonan sendromlu vakalarla klinik uyum göstermektedir.

Tedavide androjen eksikliğini gidermek için testosteron replasmanı önerilmektedir (1). Vakamızda da testosteron tedavisine başlanmıştır. Ancak, ganodotropin seviyelerinin düşük bulunduğu vakalara (bizim vakamız gibi) FSH ve LH tedavisi de düşünülebilir. Olgumuzun daha sonraki tedavi şekli klinik kontrollerde belirle-necektir. Ayrıca kriptorsidizm için orşipeksi önerilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Matsumoto Aivin M (The Testis). Causes of male hypogonadism. In: Wyngaarden JB and Smith LH ed. Cecil Textbook of Medicine 18 th Edition. Philedelphi, WB Saunders Company 1988:1411-20.
2. Schimke RN. Syndromes with Multisystem Hypofunotlon. In: Wilson JD and Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Twelfth Edition. NewYork, McGraw-Hill Inc 1991:1812-14.
3. Taraka K, Sato A, Naito T, Kuramoohi K, Itabashi H, Take-mura Y. Noonan syndrome presenting growth hormone neurosecretory dysfunction. Intern Med 1992; 31 (7):908-11.
4. Dunlap C, Neville B, Viokers RA, O'Neil D, Barker B. The Noonan syndrome/Cherubism association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67(6):698-705.
5. Tanl N. Epidemiologic study of dwarfizm in niigata prefec-ture. Nippon naibunpi gakkai zasshi 1985; 61 (12):1295-309.
6. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt DR, et al. Noonan syndrome the changing phenotype. Am J Med Ge-net 1985; 21 (3):507-14.
7. Shepherd RC, Goudie DR, Talmis JL. Unknown syndrome. Noonan like craniofacial features digital anomalies and pre-mature birth. J Med Genet 1989; 26(7):470-2.
8. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. Eye 1992; 6(3):328-34.
9. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth Curves for height in noonan syndrome, Clin Genet 1986; 30(3):150-3.
10. Ranke MB, Hidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Blench JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations In 144 cases. Eur J Pediatr 1988; 148(3):220-7.
11. Baraitser M, Patton MA. A Noonan-like short stature syndrome with sparse hair. J Med Genet 1986; 23(2):161-4.
12. Witt DR, Mo.Gillivray BC, Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A. Bleeding diathesis in Noonan syndrome. A common association Am J Med Genet 1988; 31(2):305-17.
13. Kobayasni I, Aikawa T, Takemiya T, Maruyama S, Takano K. Noonnas's syndrome with syringomyelia. Jpn J Psychiatri Neurol 1986; 40(1 ):101 -4.
14. Kleanthous M, Cruz D, D'Graharn E, Efthimiou J. Colobomata associated with Noonan's syndrome. Postgrad Med J 1987; 63(741):559-61.
15. Mahendran R. AW SC. Noonan syndrome with mental retardation presenting with an affctive disorder., case report. Singapore Med J 1989; 30 (3):306-7.