

# PTPN11 geninde Heterozigot mutasyon saptanan Noonan sendromu olgusu

## A case of Heterozygous mutation of Noonan syndrome in PTPN11 gene

Hüseyin Anıl KORKMAZ

Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Balıkesir

Noonan sendromu hücre proliferasyonu, farklılaşması, yaşamı ve metabolizması ile ilişkili sinyal iletiminde görevli ras ilişkili mitojen-aktif protein kinaz yolağındaki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır.

Anne ve babası arasında akrabalık olmayan kız olgu boy kısalığı olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Sağlıklı bir annenin ilk gebeliğinden sezaryen ile otuz sekizinci gestasyon haftasında 2300 g doğan 15 yaşında kız olgunun, öyküsünden pediatri kardiyoloji bölümünde, valvüler pulmoner stenoz ve mitral yetmezlik tanılarıyla izlendiği ve infant döneminde kardiyak operasyon geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde, boy: 131,6 cm (<3 p), boy SDS: -4,73, ağırlık: 28,7 kg (<3 p), ağırlık SDS: -5,31 olarak saptandı. Hedef boy: 150,65 ve hedef boy SDS: -1,95 olarak saptandı. Dismorfik yüz görünümü olan olgunun fizik incelemesinde, yele boyun, hipertelorizm, epikantus, aşağı dönük palpepral fissürler, düşük ve arka rotasyonlu kulak, üçgen yüz, mikrognati, yüksek damak, ayrık meme başları, kardiyak operasyon skarı ve pektus ekskavatum saptandı (Şekil 1). Boy kısalığına yönelik yapılan incelemelerde, tam kan sayımı, biyokimyasal analizi ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. Fizik muayene bulguları Noonan sendromu ile uyumlu olması nedeniyle yapılan genetik çalışmada PTPN11 geninde p.D61G heterozigot mutasyonu

belirlendi. Noonan sendromu tanısı olan olguya boy kısalığı olması ve boy uzama hızlarının yetersiz olması nedeni ile 45 mikrogram/kg/doz büyüme hormonu tedavisi başlandı.



Şekil 1. Noonan sendromu olgusunun fenotipik görünümü.

Bu çalışmada, kısa boyu, kraniyofasiyal anomalileri ve dismorfik bulguları ile Noonan sendromu tanısı konan kız olgu sunulmuştur. Şıklar ve ark.'nın<sup>(1)</sup> yap-

Alındığı tarih: 10.05.2017

Kabul tarihi: 08.06.2017

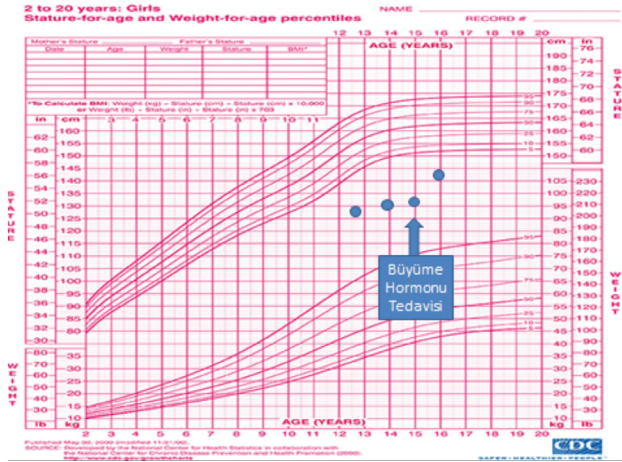
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz, Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Yıldız Mahallesi, Soma Caddesi, Merkez, 10020, Balıkesir  
e-mail: drkorkmazanil@hotmail.com

tığı Ulusal Noonan sendromlu hastaların klinik özelliklerinin incelendiği çok merkezli çalışmada, 124 olguya karakteristik yüz görünümü ve kısa boyu olması ile tanı konulmuştur. Hastamızda boy kısalığı, yele boyun, pektus ekskavatum, ayırık meme başları, valvüler pulmoner stenoz ve dismorfik yüz görünümü nedeni ile Noonan sendromu tanısı aldı ve PTPN11 geninde heterozigot mutasyon saptanarak tanı doğrulanmıştır. Noonan sendromu olan olgularda büyüme hormonu eksikliği, nörosekresyon bozuklukları ve büyüme hormonu insensivitesi boy kısalığından sorumludur (2). Bazı klinik çalışmalarda, PTPN11 geninde mutasyon saptanan Noonan sendromlu olguların kısa boya, düşük IGF-1 düzeylerine ve normal veya yüksek büyüme hormonu düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (2,3). Ulusal Noonan sendromlu olgular incelendiğinde, 47 olgu büyüme hormonu tedavisi almış ve büyüme hormonu tedavisi

alan olgularda önemli oranda boy kazancı sağlamıştır (1). Olgumuza 45 mikrogram/kg/dozunda büyüme hormonu tedavisi başlandı ve 8 cm/yıl boy uzaması saptandı (Şekil 2). Tartaglia ve ark.'nın (4) yaptığı Noonan sendromlu PTPN11 geninde mutasyon saptanan olguların genotip-fenotip korelasyon çalışmasında, %70,6'sında pulmoner stenoz ve %78'inde pektus deformitesi saptanmıştır. Olgumuzda da pulmoner stenoz ve pektus ekskavatum deformitesi mevcuttu. Noonan sendromu olan olgulara boy kazancı sağlamak ve erken tanı almaları için farkındalık sağlanmalı, büyüme hormonu tedavisi başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Şıklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler F, Bundak R, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:305-312. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3013>
2. 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;90:5377-5381. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0995>
3. Rocca Serra-Nedelec A, Edouard T, Treguer K, Tajan M, Araki T, Dance M, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyper activation, which contributes to short stature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:4257-4262. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119803109>
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;70:1555-1563. <https://doi.org/10.1086/340847>



Şekil 2. Noonan sendromu olgusunun büyüme eğrisi.