

Olgu Sunumu

PTPN11 Gen Mutasyonu: Noonan Sendrom'lu Bir Olgu

PTPN11 Gene Mutation: A Casewithnoonan Syndrome

Serdar Karatoprak, Emine Yaşar, İbrahim Tekedereli

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Noonan Sendromu, boy kısalığı, düşük arka saç çizgisi, yele boyun, göğüs duvarı deformiteleri, koagülasyon ve konjenital kalp defektleri ile karakterize ender bir genetik hastalıktır. Benzer klinik bulgular nedeniyle toplumda daha sık olarak karşılaşılan Turner sendromu ile karıştırılmaktadır. Bu çalışmada boy kısalığı nedeni ile kliniğimize başvuran 17 yaşında Noonan Sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Noonan sendromu, PTPN11 mutasyonu, Kısa boy sendromu

Abstract

Noonan syndrome is rare genetic disorder characterized with short stature, low posterior hairline, webbed neck, chest wall deformities, coagulation and congenital heart defects. Because of similar clinical findings, Noonan syndrome is often misdiagnosed as Turner syndrome which is more common in population. In this study, a 17 years old patient who was admitted to our clinic with short stature and diagnosed Noonan syndrome is presented.

Key Words: Noonan syndrome, PTPN11 mutation, Short Stature Syndromes

Giriş

Noonan sendromu (NS) kısa boy, konjenital kalp hastalığı, gelişme geriliği ile karakterize bir hastalıktır. Ayrıca hipertelorizm, ptozis, düşük ve geriye doğru yerleşimli kulak, mikrognati, uçgen yüz görünümü, yele boyun, göğüs deformitesi, kriptorşidizm, mental retardasyon, koagülasyon defektleri, lenfatik displazi de görülebilmektedir. NS, canlı doğumlarda 1/1000-2500 oranında görülmektedir (1).

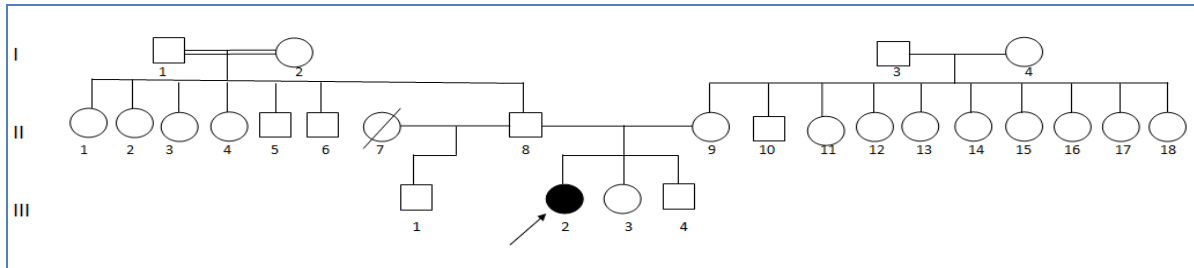
NS, otozomal dominant geçiş gösterir. Hastaların % 50'sinde 12. kromozomda (12q24.1) bulunan PTPN-11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11) geninde nokta mutasyonlar saptanmıştır (2). Hastaların yaklaşık %21'inde SOS1 gen mutasyonu (3), %3-17'sinde RAF1

gen mutasyonu (4), %5'ten azında KRAS gen mutasyonu (5), %2'den azında da, BRAF gen mutasyonu ve MAP2K1 gen mutasyonu (6) saptandığı bildirilmektedir. Bugüne kadar 4 hastada da NRAS gen mutasyonu saptanmıştır (7).

Bu makalede PTPN-11 gen dizi analizi çalışılan ve sonuçta NS tanısı alan bir kız olgu tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

17 yaşında, boy kısalığı nedeniyle başvuran hasta Tıbbi Genetik Polikliniği'nde muayene edildi. Olgumuz, her ikisi de sağlıklı olan ve aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan, 34 yaşındaki anne ve 47 yaşındaki babanın 3 çocuğundan ilkidir (Şekil 1).



Şekil 1. Aile ağacı

Prenatal ve okul öncesi döneme ait herhangi bir şikâyeti olmayan hastanın okul başarısızlığı mevcuttur. Boyu 140 cm, ağırlığı 42 kg olup her iki değer de 3 persentilin altındadır. Dismorfolojik muayenesinde; burun kökünün düz ve geniş, kulakların düşük yerleşimli, kulak helikslerinin kalın olduğu, ayrıca hipertelorizm, yüksek damak, düşük arka saç çizgisi, yele boyun, kunduracı göğsü (pectus excavatum), ayırık meme başlarının bulunduğu saptandı (Resim 1).



Resim 1. Yele boyun (sol resim) ve Kunduracı Göğsü (sağdaki resim)

İşitme ve görme problemlerinin olmadığı, zekânın ise sınırdan mental kapasite şeklinde olduğu tespit edildi. Menarşın 13 yaşında, ilaç kullanımı sonrasında olduğu ve son 3 aydır adetlerinin düzenli olduğu öğrenilmiştir. Pubik ve aksillar kullanmanın az olduğu görüldü. Klasik Turner Sendromu kliniğine sahip olan olguda, karyotipin 46,XX olması nedeniyle NS düşünüldü. Hastadan alınan periferik kan örneğinden elde edilen DNA'dan PTPN-11 gen dizi analizi yapıldı. PTPN11 geninde c.A317C(p.D106A) mutasyonu saptandı.

Tartışma

NS, 1/1000-2500 insidansına sahip otozomal dominant bir hastalıktır. Bu sendroma yol açan birçok gen tanımlanmıştır (PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1). Bu genlerin tamamı RAS/MAPK yolunda görev almaktadır. NS'nda en sık PTPN-11 geninde nokta mutasyon saptanmaktadır. Olgumuzda, PTPN11 geninde c.A317C (p.D106A) mutasyonu saptandı. Bu mutasyonda, cDNA dizisinde 317. pozisyondaki adenin yerine sitozinin geçmesi sonucunda protein dizisinde 106. pozisyondaki asparajin aminoasidinin yerini alanin aminoasidi olarak bir missense (yanlış anlamlı) mutasyon oluşturmaktadır. Bu mutasyon genin 3. ekzonunda yer almakta olup daha çok ailesel NS vakalarında tespit edilmiştir (8). PTPN-11 geninin ürünü olan SHP2 proteini; hücre farklılaşması, hücre büyümesi, hücre göçü, apoptoz, ekstremitelerin gelişimi, semilunar valvulogenez gibi süreçlerde görev aldığından (2) bu genin, fonksiyonunun azalması veya kaybolması, NS kliniğinden sorumlu tutulmaktadır. PTPN11 mutasyonu olanlarda, IGF-I (insulin-like growth factor I) ve IGF-BP3 (IGF binding protein 3) düzeylerinin düşük olduğu ve farmakolojik stimülasyon sonrası ve spontan ölçülen büyüme hormonu düzeyinin, mutasyon olanlarda daha yüksek olmaya meyilli olduğu saptanmıştır. Mutasyonu olanlarda hafif büyüme hormonu rezistansı olduğu bunun da büyüme geriliği ve rekombinant büyüme hormonu tedavisine zayıf cevaba neden olduğu saptanmıştır (9). Olgumuzda ise IGF-I düzeyinin düşük, büyüme hormonu düzeyinin ise normal sınırlarda olduğu saptandı.

NS ayırıcı tanısında Turner sendromu, fetal alkol sendromu, fetal primidon sendromu, seks kromozom mozaizmi düşünülmelidir. Özellikle, aynı gene ait mutasyonların neden olduğu LEOPARD sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. LEOPARD sendromunun yaklaşık %90'unda PTPN11 mutasyonu görülmektedir (10). Ayırıcı tanıda, yaygın lentigo ve sağırılık olması LEOPARD sendromu lehine değerlendirilmektedir.

NS'lu hastaların %80'den fazlasında en sık pulmoner stenoza olmak üzere bir kalp hastalığı görülmektedir. Değişken derecede zeka geriliği (IQ 48-130) görülebilmektedir. Tüm NS popülasyonunun ortalama IQ değerinin 86,1 olduğu, genel popülasyonun yaklaşık 1 SD altında olduğu bildirilmektedir (11).

NS'lu bireylerde çeşitli derecelerde koagülasyon defektleri olabilmektedir. Uzamış PT, aPTT ve kanama zamanı ile trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, en sık faktör 11 olmak üzere koagülasyon faktör eksiklikleri (faktör 5, 7, 11, 12, protein C) görülebilmektedir. Olgumuzda PT, aPTT, kanama zamanı, trombosit sayısı ve faktör 11 düzeyi normal saptandı.

Sonuç olarak, karyotipi normal olan Turner sendromu ön tanımlı bireylerde NS mutlaka düşünülmelidir. NS'nun farklı klinik tablolarla kendini gösterebileceği ve tanısının moleküler olarak kolaylıkla konabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 31: 150-3.
2. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1555-63.
3. Croonen EA, Nillesen W, Schrandt C, et al. Noonan syndrome: Comparing mutation-positive with mutation-negative dutch patients. *Mol Syndromol* 2013; 4(5): 227-34.
4. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39: 1007-12.
5. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 331-6.
6. Nava C, Hanna N, Michot C, et al. CFC and Noonan syndromes due to mutations in RAS/MAPK signaling pathway: genotype/phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 763-71.
7. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2010; 42: 27-9
8. Şimşek-Kiper PÖ, Alanay Y, Gülhan B, et al. Clinical and molecular analysis of patients with RASopathies in Turkish patients. *Clin Genet* 2012; 83(2): 181-6.
9. Binder G, Neuer K, Ranke MB, et al. PTPN11 mutations are associated with mild GH resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5377-81.
10. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of multiple-Lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71(2): 389-94.
11. Van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999; 135(6): 707-13.

Sorumlu Yazar:

İbrahim TEKEDERELİ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Anabilim Dalı, Malatya
E-mail: ibrahim.tekedereli@inonu.edu.tr