

OSTEOPOROZ VE SOL KALP TUTULUMU OLAN NOONAN SENDROMU OLGUSU *

Ferunda DEMİR, Selim KURTOĞLU, M. Emre ATABEK, Mehmet KESKİN, Nazmi NARİN

Background and Design.- Noonan syndrome one of the non-chromosomal syndromes is characterized by short stature webbed neck, dysmorphic faces, cardiac anomalies, the skeletal and lymphatic system abnormalities and mild degrees of mental retardation. The major cardiovascular defects are valvular pulmoner stenosis, hypertrophic cardiomyopathy and atrial septal defect. However left-sided cardiac lesions including aortic and mitral valve has been rarely published. Growth retardation is one of the major application reasons in Noonan syndrome in childhood. The cause of the growth retardation is unclear.

This report describes a 15 year-old girl, applying with complaint of strabismus and diagnosed as Noonan syndrome according to the fenotypic features. Un expectedly the patients has left-sided cardiac lesions including bicuspid aortic valve, aortic and mitral valve deficiency and osteoporosis. The etiology of osteoporosis seems likely unclear. We recommend emphasizing attentive echocardiographic evaluation and appreciation of osteoporosis in Noonan syndrome.

Demir F, Kurtoğlu S, Atabek EM, Keskin M, Narin N. Noonan syndrome associated with osteoporosis and left-sided cardiac lesions. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 97-101.

Noonan sendromu kısa boy, yele boyun, disformik yüz (hipertelorizm, pitozis, epikantus, aşağıya dönük palpebral fissürler, düşük ve arkaya rotasyonlu kulak, üçgen yüz, küçük maksilla, mikrognati, yüksek damak, dental maloklüzyon), konjenital kardiyak anomaliler, göğüs deformitesi, iskelet ve lenfatik sistem patolojileri, puberte gecikmesi, işitme kaybı, kanama diyatezi ve orta derecede mental retardasyonla seyreden kromozomal anomali olmayan sendromlardan birisidir.¹ İlk kez 1963 yılında tanımlanmış olup insidansı 1000-2000 canlı doğumda bir olarak bulunmuştur. Vakaların yaklaşık yarısı sporadik olup, bir kısmında otozomal dominant geçiş (12q24.1) saptanmıştır. 12. kromozomun uzun kolunda PTPN11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11) geninde heterozigot nokta mutasyon saptanmıştır.²⁻⁴ Noonan sendromunda en sık görülen kardiyovasküler defektler valvuler pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati ve atrial septal defektir. Bununla birlikte aort ve mitral kaapağı içeren sol kalp tutulumu nadiren yayınlanmıştır.⁵

Noonan sendromunda büyüme geriliği çocukluk döneminde en sık başvuru nedenlerin-

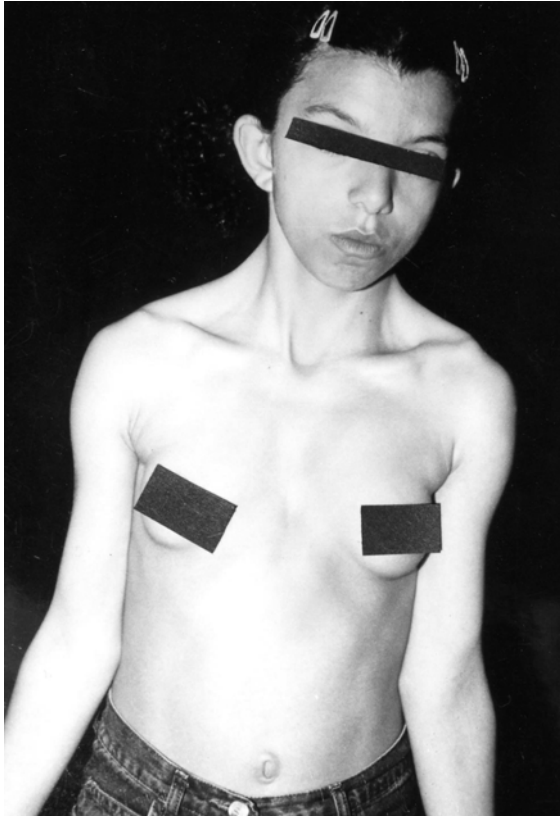
den biridir. Büyüme geriliğinin nedeni açık değildir. IGF-I düzeyinin düşük veya alt sınırdaki olduğu yayınlanmasına rağmen ön hipofiz fonksiyon testleri ve büyüme hormon salınımı normal olarak bulunmuştur. Noonan sendromunda tanımlanan diğer endokrin bozukluklar hipogonadizm ve otoimmün tiroidittir.^{1,2} Noonan sendromunda büyüme geriliğinin, osteoporozun tedavisi ve üremenin sağlanması henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu yazıda, biküspit aort, aort yetmezlik ve mitral yetmezlik şeklinde sol kalp bulgularıyla seyreden ve osteoporozla yönelik etidronat tedavisi başlanan Noonan sendromu olgusu sunularak tartışılmıştır.

OLGU

Şaşılık nedeniyle operasyonu planlanan 15 yaşında kız hasta, preoperatif değerlendirme için pediatri polikliniğine başvurdu. Hikayesinde son 3 yıldır sağ gözde dışa kayma olduğu, ayrıca bir yaşından itibaren de büyümesinin yaşitlarına göre geri kaldığı öğrenildi. Özgeçmişinde göğsünde büyüme 9 yaşında, pubik ve aksiller kıllanma 10 yaşında başlamıştı. Doğum ağırlığı ve boyu normal idi. Soy geçmişi-

**Anahtar Kelimeler:* Noonan sendromu, sol kalp tutulumu, osteoporoz; *Key Words:* Noonan syndrome, left-sided cardiac lesions, osteoporosis; *Alındığı Tarih:* 9 Haziran 2005; *Uz. Dr. Ferunda Demir, Prof. Dr. Selim Kurtoğlu, Doç. Dr. M. Emre Atabek, Uz. Dr. Mehmet Keskin, Prof. Dr. Nazmi Narin:* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri; *Yazışma Adresi (Address):* Uz. Dr. Ferunda Demir, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 38039 Kayseri. <http://www.cfm.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s2/052o1.pdf>

Şekil 1. Olgunun fenotipik özellikleri



de aralarında birinci dereceden akrabalık olan sağlıklı anne babanın üçüncü çocuğu idi ve sağlıklı iki kız kardeşi vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Annenin boyu 163 cm, babanın boyu 159 cm idi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 35 kg (<3 persentil, SDS:-1.8), boyu 142.5 cm (<3 persentil, SDS:-2.7), kemik yaşı 13 yaş 3 ay, kulaç mesafeci 142 cm, nabız 70/dk, kan basıncı 100/60 mmHg, solunum sayısı 16/dk idi. Sistem muayenelerinde kıvrıkcık saç, düşük saç çizgisi, hipertelorizm, pitozis, sağ gözde strabismus, kulak kepçesi anomalisi, üçgen yüz, dental maloklüzyon, yele boyun, pektus ekskavatum, kubitus valgus (Şekil 1,2) ve 4. metakarp kısalığı vardı (Şekil 3). Aksiler kılınma evre II, telarş evre III, pubarş evre II ve menarş yoktu. Sitogenetik analizinde karyotip 46XX olup, pelvik ultrasonografisi normaldi. Folliküler fazda alınan FSH: 4.79 mIU/ml (N: 1.3-5.5), LH: 3.2 mIU/ml (N: 0.4-4.5), E2: 58 pg/ml (N: 29.8-80.2), IGF-I: 302 ng/ml (N: 187-700), IGFBP-3: 5.158 mg/L (N: 2.26-4.85). Kardiyovasküler sistem muayenesi doğal olup, olası kardiyak patolojiler açıl-

sından yapılan ekokardiyografik değerlendirilmesinde biküspit aort, I° aort yetmezliği ve minimal mitral yetmezlik saptandı. Vertebra grafiğinde kifoskolyoz ve osteoporotik sakralizasyon olup DEXA'da lumbal vertebraalarda (SDS: -4.46) ve femur boynunda (SDS: -2.36) kemik mineral yoğunluğu ileri derecede azalmış (osteoporotik) bulundu. Osteoporozun tedavisi için kalsiyum regülatörü, bifosfonat türevlerinden etidronat 10 mg/kg/gün 2.5 ayda bir 15 gün olmak üzere başlandı.

Şekil 2. Olgunun fenotipik özellikleri



TARTIŞMA

İlk kez 1963 yılında Noonan ve Ehmke tarafından tanımlanan Noonan sendromu, Turner benzeri fenotipik özelliklerle seyreden kromozomal anomali olmayan sendromlardan biridir. Beraberinde %40-50 oranında kardiyovasküler patolojiler bildirilmektedir.¹ Hatta Burch M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fenotipik olarak Noonan sendromu tanısı alan 118 hastanın 69'unda (%58) kardiyak patoloji saptan-

mıştır.⁶ Seriler arasındaki bu fark kardiyak patoloji açısından yapılan değerlendirmedeki zamanlama farkına bağlanmaktadır.⁷ Noonan sendromunda en sık görülen kardiyak malformasyon pulmoner kapak displazisine bağlı valvuler pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati %37.9-39 insidansta görülmektedir.⁷ Hipertrofik kardiyomyopati biventriküler olup, sağ ve sol kalp çıkış yolu obstrüksiyonuna ve sekonder kapak patolojilerine neden olabilir. Fenotipik özelliklerine dayanarak Noonan sendromu tanısı koyduğumuz vakamızda ise biküsbit aorta, I° aort yetmezliği ve minimal mitral yetmezlikten oluşan aort ve mitral kapak patolojileri vardı ve Noonan sendromunda sol kalp tutulumu nadir olması nedeniyle dikkat çekiciydi. Lemire E, otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu Noonan sendromlu bir baba ve iki oğlunda; aort koarktasyonu, hipertrofik kardiyomyopati ve VSD gibi diğer kalp anomalilerinin birlikteliğini yayınlamıştır.⁸ Marino B ve ark. 41 klasik Noonan sendromlu hastanın 8'inde (%19.5) mitral kapakta konjenital anomali, 5 hastada (%12) mitral kapağın ön liflerinin neden olduğu sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu saptamışlardır.⁹ Multiple sol kalp lezyonları olan Noonan sendromlu vakalar nadir de olsa bildirilmektedir.¹⁰ Tüm bu veriler, Noonan sendromlu hastalarda kardiyak tutulumun majör bulgu olduğunu ve ekokardiyografik değerlendirmenin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ekokardiyografik değerlendirme sırasında, pulmoner kapak yanında sol kalp patolojilerinin olabileceği ihtimaline karşın dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşünürüz.

Noonan sendromunda çocukluk çağında en sık başvuru nedenlerinden biri büyüme geriliğidir. Doğumda boy normal olup, her iki cinsiyette de puberteye kadar 3. persentilde seyrederek. Yalnız puberte başlangıcı ile boyda uzama kemik yaşıyla birlikte yaklaşık 2 yıl geri kalır. 2. dekadın sonunda ulaşılan final boy normalin alt sınırındadır.¹ Ranke ve ark. klinik olarak Noonan sendromu tanısı koydukları 144 hastada (89 erkek, 55 kadın) ortalama erişkin boyun erkeklerde 162.5 cm, kadınlarda 152.7 cm olduğunu bulmuşlardır.¹¹ Noonan sendromunda büyüme geriliğinin nedeni açık değildir. Büyü-

me hormon eksikliğine dair bulgu olmamakla birlikte, büyüme hormonu tedavisi verilen vakalarda büyüme hızının arttığı, yalnız final boyun değişmediği görülmüştür.¹

Şekil 3. El bilek grafisinde 4. metakarp kısalığı



Bununla birlikte, De Schepper ve ark. prepubertal Noonan sendromlu 23 çocuğa benzer yaş ve boya sahip Turner sendromlu 17 kız çocuğuna bir yıl boyunca rekombinant büyüme hormonu tedavisi vererek karşılaştırmışlar, her iki grup da benzer oranda büyüme hızı ve boy SDS değerlerine ulaştıklarını görmüşlerdir.¹² Bizim vakamızda boy SDS değeri -2.7 olmasına rağmen, IGF-I seviyesi normaldi. Boy kısalığında ailesel faktörlerin de etkili olduğunu düşündük. Anne babaya göre tahmini hedef boyun normal olması ve GH tedavisine literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmesi nedeniyle büyüme hormonu tedavisi verilmesi düşünülmeydi.

Seks hormonlarının direk veya indirek yolla yani büyüme hormonu, IGF-I 1.25 (OH)₂ vitamin D'yi etkileyerek pubertede %37-40'lık ke-

mik kitle artışını tetikledikleri yıllardır bilinmektedir. Turner sendromu, Klinefelter sendromu gibi gonadal disgenezisle giden durumlarda ise uygun hormonal tedavi verilmezse osteoporoz gelişmesi kaçınılmazdır.¹³ Noonan sendromlu vakalarda seksüel gelişme genellikle normal olup, kadınlarda fertilité normal, erkeklerde ise inmemiş testis varlığına bağlı fertilitéde azalma olabilir.¹ Takagi M ve ark. iki erişkin erkek Noonan sendromlu hastada osteoporoz gelişmesini testosteron düzeylerini normal buldukları için 17 β östradiol düzeyinin düşük olmasına bağlamışlardır. Bu iki hastaya verilen östrojen tedavisini kemik kitlesinde arttırma, kemik reorbsiyonunda azalma sağlamıştır.¹⁴ Literatürde osteoporoz gelişen başka Noonan sendromlu vaka bildirilmemiştir. Hastamızda yaygın bel ve ekstremité ağrılarınin olması ve düz filmlerinde osteopenik görüntü tespit edilmesi nedeniyle yapılan DEXA'da lumbal vertabralarda ve femur boynunda osteoporoz saptandı. IGF-I, FSH, LH, östradiol düzeyleri normal olduğu için osteoporozun altında yatan mekanizma açık değildir, fakat adölesan gecikmesi ve immobilizasyon neden olabilir. Hormon replasman tedavisi düşünülmemekle birlikte, öncelikle osteoporozun geriletilmesi için bifosfonat olan etidronat disodium başlanmıştır. Bifosfonatlar erişkinde postmenopozal ve kortikosteroide bağlı osteoporozun tedavisinde kullanılmaktadır. Etkilerini osteoklastların inhibisyonuyla, kemik reorbsiyonunu engelleyerek gösterirler. Bifosfonatların kemiklerin mineralizasyon ve longitudinal büyümesine olan yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanım güvenilirliği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Shaw ve ark. 10-15 yaşlarındaki juvenil osteoporoz tanısı alan 5 hastada 1-1.5 yıllık intravenöz pamidronat tedavisi ile kemik dansitesinin %26'dan %54'e yükseldiğini rapor etmişlerdir.¹⁵

Biz hastamızda östradiol düzeyinin normal olması nedeniyle östrojen tedavisi vermeyi düşünmedik. 2 hafta 10 mg/kg/gün etidronat ve 2.5 ay ara verilen tedavi şemasını uygulamaya başladık.

Sonuç olarak, Noonan sendromlu olguların ekokardiyografik olarak dikkatle değerlendirilmesinin gerektiğini ve her ne kadar Noonan

sendromlu vakalarda GH düzeylerinde ve seksüel hormonlarda anlamlı derecede düşüklük olmasa da hastaların osteoporoz riski açısından değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

ÖZET

Noonan sendromu kısa boy, yele boyun, dismorfik yüz, konjenital kardiyak anomaliler, iskelet ve lenfatik sistem patolojileri ve orta derecede mental retardasyonla seyreden kromozomal anomali olmayan semptomlardan birisidir. Noonan sendromunda en sık görülen kardiyovasküler defektler valvuler pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati ve atrial septal defektir. Bununla birlikte aort ve mitral kapağı içeren sol kalp tutulumu nadiren yayılanmıştır. Noonan sendromunda büyüme geriliği, çocukluk döneminde en sık başvuru nedenlerinden biridir. Büyüme geriliğinin nedeni açık değildir. Bu yazıda şaşılık nedeniyle başvuran 15 yaşındaki kız hastada fenotipik olarak Noonan sendromu tanısı konulup, beklenenden farklı olarak biküsbüt aort, I° aort yetmezliği ve minimal mitral yetmezlikten oluşan sol kalp bulguları ve radyolojik olarak osteoporoz tanısı konulmuştur. Osteoporozun altında yatan mekanizması açık değildir. Biz Noonan sendromlu olguların ekokardiyografik olarak dikkatle değerlendirilmesi ve hastalarda osteoporoz riskinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 1994; 33: 548-555.
2. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, Kelnar CJ, Price DA, Wilton P, Group TU. Short stature in Noonan syndrome: Response to growth hormone therapy. Arch Dis Child 2001; 84: 440-443.
3. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. J Pediatr 2004; 144: 368-374.
4. Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodsı SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patients. J AAPOS 2004; 8: 282-283.

5. Hayashi S, Tojyo K, Uchikawa S, Momose T, Misawa T, Yazaki Y, Kinoshita O, Hongo M, Kubo K, Imamura H. Biventricular hypertrophic cardiomyopathy with right ventricular outflow tract obstruction associated with Noonan syndrome in an adult. *Jpn Circ J* 2001; 65: 132-135.
6. Buch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: Phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1189-1192.
7. Menashe M, Arbel R, Raveh D, Achiron R, Yagel S. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 51-55.
8. Lemire EG. Noonan syndrome or new autosomal dominant condition with coarctation of the aorta, hypertrophic cardiomyopathy and minor anomalies. *Am J Med Genet* 2002; 113: 286-290.
9. Marino B, Gagliardi MG, Digilio MC, Polletta B, Grazioli S, Agostino D, Giannotti A, Dallapiccola B. Noonan syndrome: Structural abnormalities of the mitral valve causing subaortic obstruction. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 949-952.
10. Danetz JS, Donofrio MT, Embrey RP. Multiple left-sided cardiac lesions in one of Noonan's original patients. *Cardiol Young* 1999; 9: 610-612.
11. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: Growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 220-227.
12. De Schepper J, Otten BJ, Francois I, Bourguignon JP, Craen M, Van der Burgt I, Massa GG. Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: First year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Pediatr* 1997; 86: 943-946.
13. Breuil V, Euler-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 26-33.
14. Takagi M, Miyashita Y, Koga M, Ebara S, Arita N, Kasayama S. Estrogen deficiency is a potential cause for osteopenia in adult male patients with Noonan's syndrome. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 200-203.
15. Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 2000; 83: 143-145.