

Noonan Sendromu Dil Özellikleri: Olgu Sunumu

Dilek Eroğlu Uzun¹

Özet

Giriş: Noonan sendromu (NS) multipl konjenital anomali sendromudur. NS, Ras/mitojenle-etkileşen protein kinaz genlerinden birindeki yanlış anlam mutasyonu sonucu oluşan bir tek gen hastalığıdır. PTPN11 geni, SOS1 geni, RAF1 geni, BRAF geni mutasyonları NS fenotipine yol açabilir. Bu çalışmanın amacı çok az rastlanan bir sendrom olan ve Türkçe konuşan NS'li bir vakada daha önce dil özellikleri araştırılmamış olan RAF1 mutasyonunda ortaya çıkan dil özelliklerini belirlemektir. **Yöntem:** Çalışmada 38 aylık vakanın dil örneği, dil değerlendirme ve genel gelişim test sonuçları incelenmiştir. **Sonuç ve tartışma:** Sonuçlar RAF1 geni mutasyonu sonrası oluşan NS'de dil bozukluğunun eşlik ettiğini göstermektedir. Çalışmanın sonuçları diğer dillerde yapılan NS vakalarının dil özellikleriyle benzerlik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Noonan Sendromu, dil bozukluğu, RAF1 mutasyonu, gelişimsel bozukluklar

Language Characteristics of a Child With Noonan Syndrome: A Case Report

Summary

Introduction: Noonan Syndrome (NS) is a multiple congenital anomaly syndrome. NS is a single-gene disorder, it results from a missense mutation in of one of several different Ras/mitogen-activated protein kinase pathway genes. Mutations in PTPN11 gene, SOS1 gene, RAF1 gene, BRAF gene can cause NS phenotype. The aim of this study was to investigate language characteristics of a very rare syndrome and especially RAF1 gene mutation and its relation to language in NS. **Method:** The subject for this study was a 38-month-old male. Language data was gathered using spontaneous language sample obtained by the researcher at the clinic and by parents at home, and a standardized language tests for Turkish, TEDİL (Topbaş and Güven, 2007). In addition, the subject's general development was assessed by administering The Bayley Test of Development (1935) at the age of 20 months (Table 1) and AGTE (Ankara Developmental Screening Inventory) (Erol, Sezgin and Savaşır, 1993) at the age of 38 months. The AGTE showed that he had a development level of 20 months, and delay in all areas of development. **Results and discussion:** The results indicate that RAF1 gene mutation in NS can be accompanied by a language disorder. The TEDİL results showed that the subject was delayed in both receptive and expressive language, the latter being more delayed than the former (Table 2). According to the spontaneous language sample, the subject's language consisted of single words, mostly names, used inconsistently. The subject had not developed any suffixes. The transcripts were further analyzed using TR-LARSP (Topbaş, Cangökçe-Yaşar, and Ball, 2012) which showed that the subject was at level 1 (0;9-1;6 months). The results of the study share similarities with other studies on language characteristics of NS.

Keywords: Noonan Syndrome, language disorder, RAF1 mutation, development

¹ Öğr. Grv., Üsküdar Üniversitesi, dilekeroglu@gmail.com

Giriş

Noonan sendromu (NS) multipl konjenital anomali sendromudur. Prevelansı canlı doğumlarda 1:1,000-1:2,500 olarak belirlenmiştir. Fenotipleri değişkendir, boy kısalığı, hipertelorizm, göz kapağında düşüklük, perdeli boyun, düşük yerleşimli kulaklar, yüksek damak, göğüs anomalileri ve kardiyak anomaliler gibi çoklu fiziksel anomalilerle karakterizedir (Noonan, 1994). NS, Ras/mitojenle-etkileşen protein kinaz genlerinden birindeki yanlış anlam mutasyonu sonucu oluşan bir tek gen hastalığıdır (Allanson ve ark., 2010). Vakaların %50'sinden PTPN11 geni, %10-13'ünden SOS1 geni, %3-17'sinden RAF1 geni mutasyonları sorumludur. BRAF geni mutasyonu da NS fenotipine yol açabilir. Noonan Sendromunda ortaya çıkan fiziksel malformasyonlar merkezi sinir sistemini de içerir. Arteriovenöz malformasyon, anevrizma ve anormal serebral damar yapıları gibi çeşitli serebrovasküler anomaliler gözlenmiştir (Hara, Sasaki, Miyauchi, ve Takakura 1993). Noonan Sendromu 1968 yılında Jacqueline Noonan tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanmış ve böylece fenotipik olarak benzerlik gösteren Turner Sendromundan ayrılmıştır.

Davranışsal çalışmalar bilişsel işlevlerin NS'li bireyler arasındaki değişkenliğini göstermektedir. Bu bireyler normal gelişim gösteren yaşlarına göre bilişsel bozukluk riski altındadır. Aynı zamanda dikkat ve motor işlevler gibi alanlarda da gecikmeler yaşayabilirler. Yapılan son çalışmalar bilişsel işlevlerin genotipik farklılıklarla açıklanabileceğini, SOS1 mutasyonlu bireylerde düşük oranlarda da olsa zihinsel yetersizlik gözlenebildiğini göstermektedir. Bazı araştırmalarda dil ve konuşma bozukluklarının NS'in genel bir özelliği olabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır. NS'li çocuklarda artikülasyon, fonoloji, dilbilgisel beceriler ve kelime dağarcığı kapasitelerinde bozukluklar gözlenmiştir (Pierpont ve ark., 2010).

Dil biçimi, içeriği ve kullanımı iletişim için önemlidir ve bu alanlarda meydana gelen herhangi bir problem dil bozukluğuna yol açabilir (Geurts ve Embrechtsi 2008). Noonan Sendromlu bireylerin dilsel becerilerinin yavaş gelişme eğiliminde (%75) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Wingbermhle, Egger, Burgt ve Verhoeven 2009) ancak dilsel geriliğin Noonan Sendromu'nun genel bir özelliği olduğunu söylemek için yeterli çalışma yoktur (Pierpont ve ark., 2010). NS'li vakalarda pragmatik becerilerin yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan dilsel problemlere değinen çalışmalar vardır. Pierpont ve ark. (2010) NS'li vakalarda dilin sosyal yönünün etkilenmiş olabileceğini öne sürmüşler, çalışmalarında NS'li katılımcıların %40'ının pragmatik beceriler açısından yaşlarına uygun kriterleri

karşılayamadıklarını ortaya koymuşlardır. NS çalışmalarında artikülasyon problemleri tanımlanmıştır. Nora'nın (1974) çalışmasındaki katılımcıların %72'sine artikülasyon problemlerinin eşlik ettiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra Pierpont ve ark. (2010) katılımcıların %20'sine artikülasyon probleminin eşlik ettiğini bildirmiştir. Aynı çalışma NS'li çocukların alıcı dil ve ifade edici dil becerileri arasında anlamlı bir fark olmadığını, ancak dil becerilerinde genel olarak %30 oranında bir etkilenme olduğunu ortaya koymuştur.

Genotipik analizlerde RAF1 geni mutasyonuna bağlı ortaya çıkan NS ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek dilsel özelliklerle ilişkili sayılı çalışma vardır. Pierpont ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada bir RAF1 mutasyonlu NS'li vakanın diğer PTPN11 ve SOS1 mutasyonlu NS'li vakanın göstermiş olduğu dilsel özelliklerden farklı bir performans ortaya koymadığını ancak bilişsel becerilerinin daha düşük olduğunu ve bozuk artikülasyon becerileri sergilediğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı RAF1 mutasyonu sonucu NS olan bir vakanın dil özelliklerini incelemektir. Çalışma aynı zamanda NS'li bireylerde RAF1 geni mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek dil bozukluklarına da ışık tutacaktır.

Yöntem

Katılımcı

Çalışmaya Üsküdar Üniversitesi Dil ve Konuşma Terapisi Araştırma ve Uygulama Merkezine (ÜSESKOM) başvuran RAF1 gen mutasyonuna bağlı NS tanısı almış 38 aylık erkek vaka katılmıştır. Vaka 5 aylıkken hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış ve bunun sonucunda genetik araştırmalar başlatılmıştır. Vakanın 6. ayında yapılan MR sonuçlarında bilateral simetrik ekstraserebral subaraknoid mesafe genişlemesi izlenmiş ve radyolojik bulgular benign eksternal hidrosefali grubunda değerlendirilmiştir. Vaka 14 aylık olduğunda yapılan genetik testler sonucunda RAF 1 mutasyonuna bağlı ortaya çıkan Tip-5 NS tanısı almıştır. 22 aylıkken yapılan ABR testi sonuçları her iki kulakta da işitmenin normal olduğunu göstermektedir. Vakanın NS'ye bağlı ortaya çıkan fiziksel özellikleri göz kapağında düşüklük, boy kısalığı, düşük yerleşimli kulaklar ve oküler hipertelorizm olarak belirlenmiştir. Tip-5 NS'ye bağlı ortaya çıkabilecek metabolik hastalıklardan dolayı düzenli kontroller devam etmektedir. Aile geçmişinde NS tanısı almış herhangi bir birey yoktur.

Veri Toplama Yöntemi

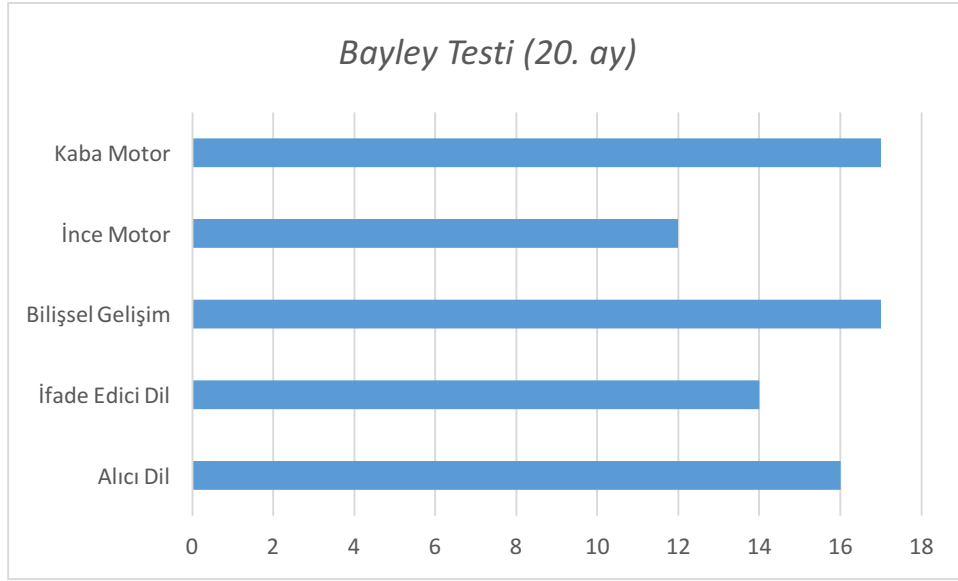
Çalışmada gecikmiş dil ve konuşması bulunan çocukların alıcı dillerinin yaşlarına uygunluğunu ölçmek amacıyla Topbaş ve Güven'in (2007), TELD-3'den (Hresko ve ark., 1999) Türkçeye uyarladıkları erken dönem dil gelişim testi TEDİL (Türkçe Erken Dil Gelişim Testi) kullanılmıştır. TEDİL dilin semantik, pragmatik, morfolojik ve sentaktik bileşenlerini erken dönemden başlayarak okul çağına kadar ölçebilen bir testtir (2-7 yaş).

Çalışmada vakanın genel gelişimini değerlendirmek için Bayley Testi (Bayley, 1935) ve AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) (Erol, Sezgin, Savaşır, 1993) uygulanmıştır. Bayley testi 02-42 ay arası bebek ve çocukların zihinsel, motor ve davranış gelişimlerini değerlendirmek için hazırlanmış bir testtir. AGTE 0-6 yaş arası çocukları dil gelişimi, zihinsel beceriler, küçük ve büyük kas gelişimi, sosyal gelişim ve öz bakım becerileri açısından değerlendiren bir testtir.

Vakadan 45 dk boyunca alınan doğal dil örneklemleri ve aileden alınan ses kayıtlarının transkripsiyonu yapılmış ve dilbilimsel analizleri incelenmiş. Elde edilen veriler TR-LARSP (Topbaş, Cangökçe-Yaşar ve Ball, 2012) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

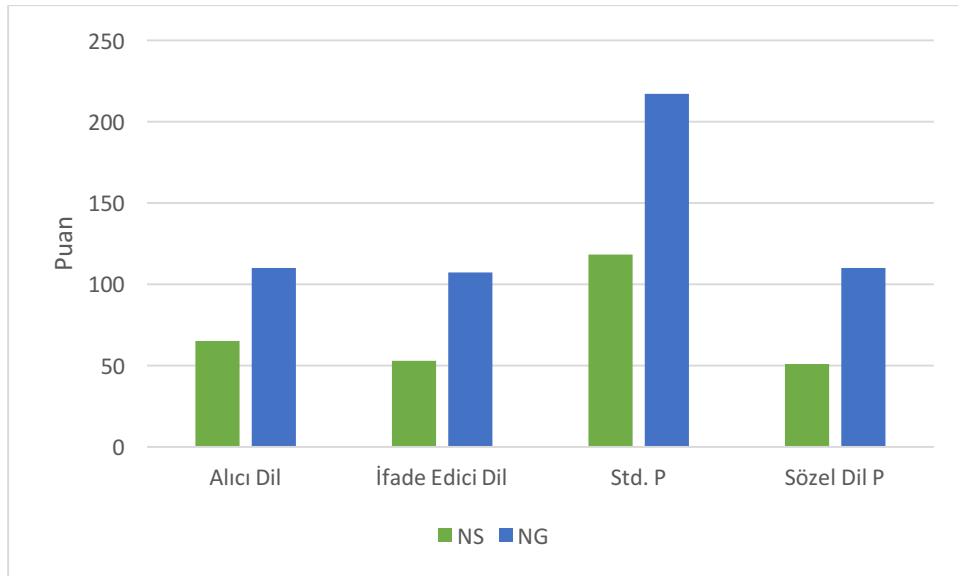
Bulgular

NS'li vakaya 20.ayda uygulanan Bayley Gelişim Testi sonuçları Şekil 1'de verilmiştir. Bu sonuçlar vakanın bilişsel gelişim, alıcı ve ifade edici dil gelişimin ve ince-kaba motor becerilerinin yaşlarına göre gecikmeli olduğunu göstermektedir. 38 aylıkken yapılan AGTE sonuçları dil-bilişsel gelişiminin 20 aylık dilimde olduğunu göstermektedir.



Şekil 1. NS'li vakanın 20. ay Bayley Gelişim Testi sonuçları

Vakadan alınan doğal dil örneği, TEDİL ve aileden alınan ses kayıtları doğrultusunda dilbilimsel analizi gerçekleştirilmiştir. 38 aylık NS'li vakanın Şekil 2'de verilen TEDİL sonuçları alıcı dil ve ifade edici dil becerilerinde yaşlarına oranla gecikme olduğunu, ancak alıcı dil becerilerinin ifade edici dil becerilerine kıyasla daha gelişmiş olduğunu göstermektedir.



NS=Noonan Sendromu olan vaka, NG=Normal gelişim gösteren grup, Std. P=Standart puan

Şekil 2. NS'li vakanın TEDİL sonuçlarının normal gelişim gösteren yaşlarıyla karşılaştırılması

Vakadan alınan doğal dil örneği ve aileden alınan ses kayıtları çocuğun sınırlı kelime dağarcığına sahip olduğunu, dil örneğinin basit yapıları tek kelimelerden oluştuğunu göstermektedir (bkz. Tablo 1). Dil örneğindeki kelimelerin büyük bir bölümü ad kökenli kelimelerden (isim, sıfat) oluştuğu ve çok az sayıda eylem bildiren kelimenin yer aldığı görülmüştür. Eylem bildiren kelimelerde çekim eklerinin kullanılmadığı gözlenmiştir. NS'li vaka konuşma örneğindeki kelimeleri günlük konuşma bağlamında tutarlı bir şekilde kullanmamaktadır.

Standardize testlerden ve doğal dil örneği yöntemiyle toplanan veriler TR-LARSP aracılığıyla analiz edilmiştir. Sonuçlar NS'li vakanın TR-LARSP analizinde aşama 1'de (0;9-1;6) olduğunu göstermiştir.

Tablo 1. 38 Aylık NS'li Vakanın Dil Örneğinde Kullandığı Sözcükler

<i>İsim</i>	<i>Sıfat</i>	<i>Eylem</i>
Ev	Bir	Çek
Kapı	İki	Gol
Araba	Beş	Kay
Helikopter	Yedi	
Çanta	Sekiz	
Ayakkabı	On	
Tren	Kare	
Kalp	Sıfır	
Çiçek	Pembe	
Ay		
Yıldız		
Kedi		
Kulak		
Kek		
Kalem		
Civciv		
Kepçe		
Ağaç		

Tartışma

Bu çalışmada 38 aylık NS'li vakanın dilsel özellikleri incelenmiş ve daha önceden yapılan çalışmalara benzer şekilde dil gecikmesi saptanmıştır. Vakadan elde edilen verileri normal gelişim gösteren Türk çocuklarının TR-LARSP sonuçlarıyla karşılaştırdığımız zaman NS'li vakanın dil gelişiminin Aşama 5'e (3;1-3;6) denk gelmesi gerekirken vakanın Aşama 1'de olduğu görülmektedir. Aşama 5'de çocuğun edinmiş olması beklenen yapılar “*çünkü, ve, ya da, ama*” gibi bağlaçları içeren kompleks yapıları cümlelerdir. Aşama 1 çocuğun kullandığı tek ya da iki kelime birleşimlerine bağlı olarak 1a ve 1b olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır. NS'li vakanın dil örneği tek elemanlı basit yapıları kelimelerden oluştuğu için Aşama 1a'ya (0;9-1;3) denk gelmektedir. Bu bulgular NS'li vakanın morfo-sentaktik gelişiminin normal gelişim gösteren yaşlılarıyla karşılaştırıldığında sınırlı olduğunu göstermektedir.

Noonan Sendromunda meydana gelen RAF1 mutasyonuna ilişkin az sayıda çalışma vardır, bunun en önemli sebebi RAF1 mutasyonuna daha az rastlanmasıdır. Bu sebeple RAF1 mutasyonu sonucu oluşan NS ve bunun dil ile ilişkisini ortaya koyan sınırlı çalışma vardır.

Bu çalışmanın sonuçları da NS'li bireylerde toplumun geneline kıyasla daha fazla dil bozukluğunun ortaya çıkabileceğini desteklemektedir. Daha fazla çalışma sonrası NS'ye ait dil ve bilişsel özellikleri ve bunların genotip farklılıkları daha iyi tanımlanacaktır.

Kaynaklar

- Allanson, J. E., Bohring, A., Dorr, H. G., Dufke, A., Gillissen-Kaesbach, G., Horn, D., Zenker, M. (2010). The face of Noonan Syndrome: Does phenotype predict genotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A (8), 1960–1966.
- Bayley N. (1935). The development of the abilities during the first three years. *Monographs of the Society Research Child Deveopment*, 1: 1-26
- Erol N, Sezgin N, Savaşır I. (1993). Ankara Gelişim Tarama Envanteri ile ilgili geçerlik çalışmaları. *Türk Psikoloji Dergisi*, 29(8):16-22
- Geurts, H., Embrechts, M. (2008). Language profiles in ASD, SLI, and ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(10), 1931–1943.
- Hara, T., Sasaki, T., Miyauchi, H., Takakura, K., (1993). Noonan phenotype associated with intracerebral hemorrhage and cerebral vascular anomalies: Case report, *Surgical Neurology*, 39, 31-36
- Hresko, W. P., Reid, D. K., Hammill, D. D., (1999). Test of early language development (3rd ed.). Austin, TX: Pro-Ed

- Noonan, J. A. (1994). Noonan Syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 33, 548-555
- Nora, J. J., Nora, A. H., Sinha, A. K., Spangler, R. D., Lubs, H. A. (1974). Ullrich-Noonan syndrome (Turner-phenotype). *American Journal of Diseases of Children*, 127(1), 48-55
- Pierpont, E. I., Weismer, S. E., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., Seidenberg, M. S. (2010). The language phenotype of children and adolescents with Noonan Syndrome. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 53(4), 917-932
- Pierpont, E. I., Tworog-Dube, E., Roberts, A. E. (2015). Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(4), 385-392.
- Topbaş, S., Cangökçe-Yaşar, Ö., Ball, M. (2012). LARSP: Turkish. In. M.J. Ball, D. Crystal, ve P. Fletcher (Eds), *Assessing Grammar: The Languages of LARSP* (pp. 282 – 305). Bristol, UK: Multilingual Matters
- Wingbermhle, E., Egger, J., van der Burgt, I., Verhoeven, W. (2009). Neuropsychological and Behavioral Aspects of Noonan Syndrome. *Hormone Research*, 2, 15-23.