

# Noonan Sendromunda Göz Bulguları: İki Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi\*

## Ocular Findings in Noonan Syndrome: Two Cases and Review of the Literature

Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU<sup>1</sup>, Kadriye ERKAN TURAN<sup>2</sup>, Özlem Pelin ŞİMŞEK KİPER<sup>3</sup>, Dilan ÇOLAK<sup>4</sup>,  
Gülen Eda UTİNE<sup>5</sup>, Koray BODUROĞLU<sup>5</sup>

### ÖZ

Bu olgu sunumunda amaç, Noonan sendromundaki önemli göz bulgularını tanımlamak ve tartışmaktır. Noonan sendromu tanısıyla takip edilen iki hastanın detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Bulgular ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Ön plana çıkan göz bulguları ilk olguda astigmatizma ve ambliyopi ile birlikte yüksek çukurluk/disk oranı iken ikinci olguda optik sinir başı kolobomatöz değişikliği ve miyelinli sinir lifidir. Noonan sendromu RASopatiler olarak da adlandırılan nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz sendromlar arasında yer almaktadır. Noonan sendromunda görülen göz bulguları özellikli olabilmektedir ve özellikle optik sinir başı değişiklikleri ileri araştırma yapmayı gerektirebilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çukur/disk oranı, glokom, kolobom, miyelinli sinir lifi, Noonan sendromu.

### ABSTRACT

The purpose of the present case report is to describe and discuss important ocular findings in Noonan syndrome. Detailed ophthalmological examination of two patients with Noonan syndrome was performed. Ocular findings were discussed in detail. The leading ocular findings in the first case were; astigmatism, amblyopia and high cup/disc ratio whereas in the second case colobomatous changes of the optic nerve head and myelinated nerve fibers were prominent. Noonan syndrome is among the neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes also called "RASopathies". Ocular findings in this syndrome may be special and particularly optic nerve head changes may necessitate further investigation.

**Key words:** Coloboma, cup/disc ratio, glaucoma, myelinated nerve fibres, Noonan syndrome

### GİRİŞ

Noonan sendromu, RASopatiler olarak da adlandırılan nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz sendromlar arasında klinik olarak en sık görülen ve sıklığı 1/1000 ve 1/2500 canlı doğum arasında değişen bir sendromdur.<sup>1,2</sup> Bu hastalıkların RASopati olarak adlandırılmasının nedeni, etiolojide yer alan genlerin ortak RAS-MAPK yolağında yer alıyor olmalarıdır. Noonan sendromunun klinik bulguları arasında;

göreceli makrocefali, boy kısalığı, gelişme geriliği, en sık pulmoner stenoz olmak üzere konjenital kalp hastalıkları, kutanöz bulgular, sensörinöral tipte işitme kaybı, beslenme güçlüğü, kanama-pıhtılaşma sorunları, özellikle kriporşi-dizm olmak üzere genitouriner anomaliler ve tümör gelişme riskinde artış yer alır.<sup>1</sup> Bu olgu sunumundaki amaç Noonan sendromu olan iki olgudaki göz bulgularını tanımlamak ve tartışmaktır.

\*Bu olgular TOD 49. Ulusal Kongresi'nde (4-8 Kasım 2015, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

1- Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

3- Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

4- Asist. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

5- Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 03.10.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 13.12.2016

Glo-Kat 2017; 12: 229-232

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Ankara - TÜRKİYE

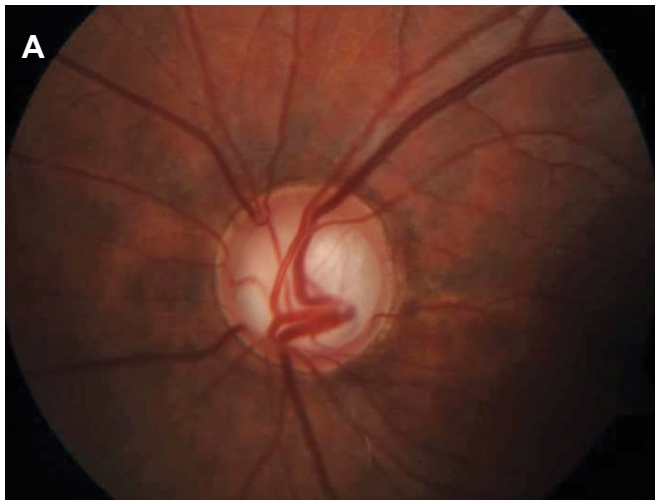
Phone: +90 532 775 2155

E-mail: h\_taylan@yahoo.com

## OLGU SUNUMU

Birinci olgu:

Beş yaşında Noonan sendromu tanısıyla takipte olan erkek hasta uzağı net görememe şikayeti ile göz polikliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde; kriptorşidizm nedeniyle operasyon öyküsü, kısmi faktör 7 eksikliği, hafif derecede pulmoner stenoz ve atrial septal defekt (ASD) mevcuttu. Yapılan fizik muayenesinde; büyüme geriliği, göreceli makrosefali, belirgin alın pitoz, aşağı eğimli palpebral aralık, hipertelorizm, arkaya rotasyonda ve düşük yerleşimli kulaklar, ayakta 2. ve 3. parmaklar arasında kutanöz sindaktili ve geçirilmiş orşiopeksi cerrahisine ikincil operasyon skarı bulguları saptandı. Oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 20/40 (+0.75 +2.25 aks 90 ile) sol gözde 20/40 (+0.75 +1.75 aks 90 ile) idi. Fundus muayenesinde çukurluk/disk oranı sağ gözde 0.8, sol gözde 0.9 idi (Resim 1). Ortoptik muayenesinde primer pozisyonda kayması olmayan hastanın yakında 10 pd Tİ, uzakta ise 14 pd Tİ dışa kayması mevcuttu. Konverjansı zayıf olan hastanın göz hareketleri her yöne serbestti. Hastanın binokülaritesi mevcuttu (Worth: 4 Nokta, Stereopsis: 3000 sec/arc). Genel anestezi altında yapılan muayenede göz içi basıncı 11/10 mmHg, pakimetri 510/530  $\mu$ m ve aksiyel uzunluk 21.77/21.88 mm olarak ölçüldü. Kompresif optik nöropatiyi ekarte etmek için orbita ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Kraniyal MRG konveksitede sulkasyon fazlalığı gösterdi. Orbita MRG ise bilateral minimal proptozis dışında normal sınırlarda idi. Optik koherens tomografi ile sinir lifi tabakası incelemesi normal sınırlarda idi. Gözlük kullanması önerilen hasta takibe alındı.



İkinci Olgu:

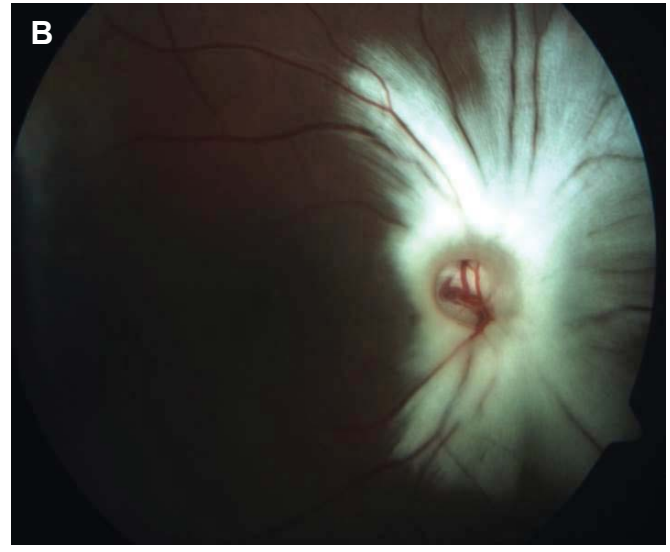
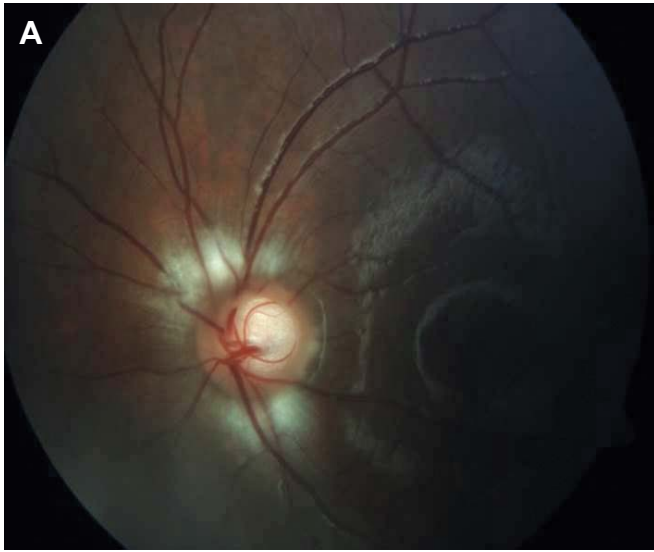
Noonan sendromu tanısıyla takipte olan sekiz yaşındaki erkek hasta göz muayenesi için yönlendirildi. Özgeçmişinde pulmoner stenoz, küçük sekundum ASD ve kriptorşidizm nedeniyle operasyon geçirme öyküsü mevcuttu. Yapılan fizik muayenesinde; göreceli makrosefali, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralık, arkaya rotasyonda ve düşük yerleşimli kulaklar, geniş toraks ve geçirilmiş orşiopeksi cerrahisine ikincil operasyon skarı bulguları saptandı. Oftalmolojik muayenesinde; görme keskinliği her iki gözde 1.0 idi. Ön segment muayenesinde hipertelorizm ve aşağı eğimli palpebral açıklık, fundus muayenesinde ise sağ optik diskte hipoplazi ve kolobomatöz çukurluk, çevresinde yaygın miyelinli sinir lifi, sol optik diskte kolobomatöz çukurluk ve çevresinde miyelinli sinir lifi mevcuttu (Resim 2). Pakimetri 550/560  $\mu$ m, göz içi basıncı 13/11 mmHg, aksiyel uzunluk 22.90/23.02 mm olarak ölçüldü. Hastanın manifest kayması yoktu ve sikloplejik refraksiyonu -0,50/+0,50 idi. Hasta rutin kontrole çağrıldı.

## TARTIŞMA

Noonan sendromu, nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz sendromlar içerisinde en sık görüleni ve en iyi bilinenidir.<sup>1</sup> Klinik bulgular arasında; karakteristik yüz özellikleri, büyüme geriliği, kardiyovasküler bulgular, psikomotor gelişimde gecikme, genitouriner anomaliler, kanama diyatezi ve lenfatik, oküler ve dermatolojik bulgular yer alır. Yüz özellikleri özellikle erken çocukluk döneminde çarpıcıdır. Yüz bulguları ilerleyen yaş ile birlikte değişebilse de yaştan bağımsız anahtar yüz bulguları arasında; arkaya rotasyonda düşük yerleşimli



**Resim 1a ve 1b.** İlk olgunun sağ ve sol gözünün optik disk görüntülerinde çukurluk/disk oranının sağda 0,8 solda 0.9 olduğu görülmektedir. Bu bulgu dışındaki fundus görüntüsü normaldir. **1c.** Hastanın pitoz, aşağı eğimli palpebral aralık ve hipertelorizmini gösteren makroskopik fotoğrafı



**Resm 2a ve 2b.** İkinci olgunun sağ ve sol gözünün fundus görüntülemesinde sağda optik diskte hipoplazi ve kolobomatöz çukurluk, peripapiller yaygın miyelinli sinir lifi ve sol optik diskte kolobomatöz görünüm ve peripapiller miyelinli sinir lifi izlenmektedir.

kulaklar, heliks anomalisi, mavi veya mavi-yeşil iris, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralık, epikantal katlantı ve pitoz yer alır. LEOPARD sendromu, nörofibromatozis tip 1, Costello sendromu ve kardiyo-fasyo-kutanöz sendrom diğer nöro-kardiyo-fasyo-kutanöz sendromlar arasındadır.<sup>1-4</sup> Otozomal dominant kalıtım gösteren Noonan sendromunda genetik etiyoloji heterojendir. Hastaların %50'sinden *PTPN11*'nin kodladığı reseptör olmayan tirozin fosfataz SHP-2'nin aşırı aktivitesine neden olan fonksiyon kazanımı mutasyonları sorumludur.<sup>5</sup> *PTPN11* gen mutasyonları dışında Noonan sendromlu hastalarda; *SOS1* (%10-13), *RAF1* (%5), *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* ve *MAP2K1* gen mutasyonları da etken olabilir.<sup>4-7</sup> Bu olgu sunumunda tartışılan birinci hastada yapılan DNA dizi analizi sonucunda *PTPN11* geninde c.182A>G [p.D61G] *de novo* mutasyonu saptanmıştır. İkinci hastanın moleküler çalışması yapılamamıştır.

Noonan sendromunda çeşitli göz bulguları yaklaşık olarak hastaların %95'inde bildirilmektedir.<sup>4</sup> Marin ve ark.,<sup>8</sup> çalışmalarında gösterilmiş *PTPN11* mutasyonu olan 35 hastanın %66'sında ön-arka segment anomalileri ve şaşılık saptanmıştır.<sup>8</sup> En sık görülen ön segment bulgusu olarak belirgin korneal sinirler (%51), arka segment anomalisi (%8) olarak optik sinir ekskavasyonu ve miyopik fundus, genel göz bulgusu olarak ise aşağı eğimli palpebral açıklık (%74) gösterilmiştir.<sup>8</sup> Ayrıca şaşılık, pitoz, proptozis, hipertelorizm, mikrokornea, korneal opasite, posterior embriyotokson, dilate episkleral venler hastalarda kaydedilen bulgular arasındadır.<sup>8</sup> Lee ve ark.<sup>3</sup> ise ortalama yaşı 10 olan 58 hastadan oluşan serilerinde göz bulgularının hastaların %95'inde görüldüğünü belirtmişler ve en sık hipertelorizmi, ortoptik muayene bulgusu olarak en sık kırma kusurunu, en sık ön segment bulgusu olarak belirgin korneal sinirleri tanımlamışlardır.<sup>3</sup> Hastalarda optik disk drusen, optik disk hipoplazisi,

kolobomlar ve miyelinli sinir liflerini içeren arka segment bulgularının olduğunu da belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Olgularımızdan ilkinde şaşılık, pitoz ve yüksek çukurluk/disk oranı varken ikinci olguda optik disk ekskavasyonu, miyelinli sinir lifi; her ikisinde de hipertelorizm ve aşağı eğimli palpebral açıklık görülmüştür. İlk olguda optik sinir değişiklikleri nedeniyle kompresif optik nöropati ve glokom ayırıcı tanısının yapılması gerekli olmuş ve ileri incelemede glokom tanısı dışlanabilmiştir.

Alfieri ve ark. Noonan ve LEOPARD sendromu olan hastalarda vizüel ve vizuo-persepsiyonel fonksiyonların genellikle etkilenmiş olduğunu göstermişlerdir.<sup>7</sup> Yirmi dört hastalık kohortlarında hastaların görme fonksiyonunda anormallik olduğu, göz hareketlerinin ve stereopsisin etkilendiği ve vizüo-motor integrasyonun bozulduğunu belirtmişlerdir.<sup>7</sup> Reynolds ve ark. 10 hastalık serilerinde epikantal katlantılar, aşağı eğimli palpebral açıklık, kırma kusuru, şaşılık ve yüksek çukurluk/disk oranı da dahil çeşitli göz bulguları tanımlamışlardır.<sup>9</sup>

Sonuç olarak, Noonan sendromu için patognomonik bir göz bulgusu olmasa da özellikli göz bulguları literatürde tanımlanmıştır. Bunlar arasında yüksek çukurluk/disk oranı gibi ayırıcı tanı yapılması gerekli olanlar da mevcuttur. Bu sendromda görülebilecek oftalmolojik muayene bulguları açısından dikkatli olunmalı ve genetik açıdan değerlendirme gerekliliği akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR / REFERENCES

- 1- Utine GE. RASopatiler: Nöro-Kardiyo-Fasyo-Kutanöz Sendromlar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011; 7: 92-8.
- 2- van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 4.
- 3- Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. Eye (Lond). 1992; 6: 328-34.

- 4- Allonson J, Roberts AE. Noonan syndrome. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA); University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- 5- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet 2001; 29: 465-8.
- 6- Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutation cause Noonan syndrome. Nat Genet 2006; 38: 331–6.
- 7- Alfieri P, Cesarini L, Zampino G, et al. Visual function in Noonan and LEOPARD syndrome. Neuropediatrics 2008; 39: 335-40.
- 8- Marin Lda R, da Silva FT, de Sá LC, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome. Ophthalmic Genet. 2012; 33: 1-5.
- 9- Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. J AAPOS. 2004; 8: 282-3.