

Noonan Sendromu ve İnme: Bir Olgu Sunumu

Noonan Syndrome and Stroke: A Case Report

Ebru Nur Mıhçı, Murat Uçak, Ercan Mıhçı*, Berrin Aktekin

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genetik Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Noonan sendromu boy kısalığı, yele boyun, tipik yüz görünümü ve doğumsal kalp hastalıkları ile karakterize otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır. Sunumuzda 24 yaşında hipertrofik kardiyomyopatiye ikincil atriyal fibrilasyon gelişen ve iskemik inme ile başvuran Noonan sendromu tanısı alan kadın hasta bildirilmiştir. Noonan sendromlu hastalarda vasküler malformasyonlara bağlı olarak gelişen inme bildirilmiştir ancak non-obstruktif hipertrofik kardiyomyopati zemininde gelişen inme nadir bir durumdur. Olgumuzu sunmaktaki amacımız, genç yaşta inme geçiren ve dismorfik yüz görünümü olan hastalarda ayırıcı tanıda Noonan sendromunun da akla getirilmesini vurgulamaktır. (*Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:36-8*)

Anahtar Kelimeler: Noonan sendromu, iskemik inme, vasküler malformasyon

Summary

Noonan syndrome is an autosomal dominant genetic disease characterized by short stature, webbed neck, typical facial appearance and congenital heart disease. Here we report a 24-yr-old woman patient with the diagnosis of Noonan syndrome who was admitted to our clinic with ischemic stroke caused by atrial fibrillation secondary to hypertrophic cardiomyopathy. Noonan syndrome patients with stroke due to vascular malformations have been reported, but non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy is a rare cause for stroke in patients with Noonan syndrome. Our aim of presenting the case emphasizes that Noonan syndrome should be thought as a differential diagnosis in patients with stroke at a young age and dysmorphic facial appearance. (*Turkish Journal of Neurology 2012; 18:36-8*)

Key Words: Noonan syndrome, ischemic stroke, vascular malformations

Giriş

Noonan sendromu (NS), sporadik veya otozomal dominant geçişli rölatif olarak sık görülen bir sendromdur. Klinik bulgular heterojendir, en sık görülen bulguları dismorfik yüz görünümü (üçgen yüz, pitozis), kısa boy, yele boyun, konjenital kalp hastalığı (pulmoner kapak darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, atrial septal defektler vb) ve kalkan göğüstür. Bunun yanısıra hafif mental retardasyon, kanama diyatezi, lenfödem, işitme problemi ve kriptorşidizm sendroma eşlik edebilen diğer bulgulardır. Kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülür. İnsidansı ise 1:1000 ila 1:2500 arasında değişir (1).

NS tanısı alan hastalarda kardiyojenik emboli, koagulasyon anormalliği veya serebrovasküler anormalliğe ikincil serebrovasküler olay gelişimi az sayıda vakada bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, daha önce NS tanısı almamış olan ve iskemik inmeye bağlı sağ hemiparezi geçiren 24 yaşında genç kadın hastanın bildirilmesi ile beraber konuyla ilgili literatür gözden geçirilecektir.

Olgu

Yirmi dört yaşında sağ eli kadın hasta, aniden ortaya çıkan sol kol ve bacakta kuvvetsizlik yakınmasıyla acil servisimize başvurdu. Hastanın başvuru sırasında eşlik eden başka yakınması

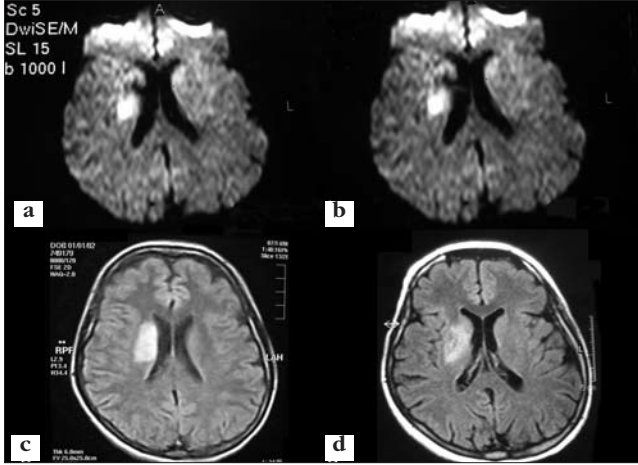
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Nur Mıhçı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 62 09 E-posta: ebrubarcin@gmail.com

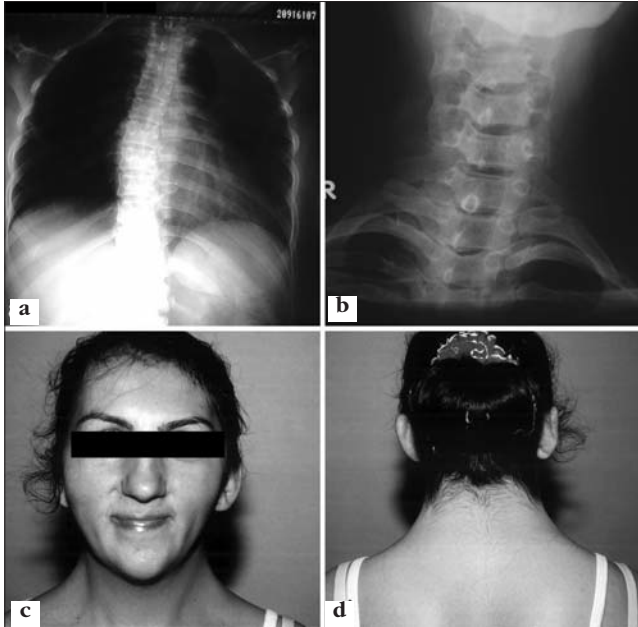
Geliş Tarihi/Received: 24.06.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.08.2011

yoktu. Özgeçmişinde, tedavi edilmemiş non-obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati ve multi-nodüler guatr dışında özellik olmayan hastanın soygeçmişinde anne ve baba ikinci dereceden kuze Andi ve bilinen kalıtsal bir hastalık öyküsü yoktu.

Bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu tam olan hastanın fizik muayenesinde, kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 80 atım/dk idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde saptanan 3/6 derece sistolik üfürüm dışında diğer sistemik ve nörovasküler muayenesi normal sınırlarda idi.



Resim 1. a, b) Diffüzyon ağırlıklı kesitler; c, d) FLAIR ve T1 ağırlıklı kesitler; sağ putamen lokalizasyonunda eski enfarkt, sağ lentiform nükleus, kaudat nükleus başı ve gövdesinde sağ putamendeki eski enfarkt alanı çevresini de kapsayan akut enfarkt alanı.



Resim 2. Direkt radyografi incelemeleri. a) Dorsolomber grafide, torakal bölgede açıklığı sola bakan skolyoz b) Servikal grafide, C3'ün C4 ve C4'ün C5 üzerine minimal listezisi. c) Anterior görünüm, üçgen yüz, düşük kulaklar, pitozis, hipertelorizm, aşağı bakan palpebral fissürler, mikrognati, dental maloklüzyon, yüksek damak d) posterior görünüm, yele boyun ve düşük saç çizgisi.

Somatik nörolojik muayenesinde ise sol santral fasial paralizisi dışında diğer kranial sinir muayeneleri intakt, derin tendon refleksleri solda artmış, plantar yanıtı solda ilgisiz ve motor muayenede ise sol üst ve alt ekstremité kuvveti 4/5 idi. Duyu muayenesi güvenilir olmayan hastanın serebellar muayenesi normal sınırlarda idi.

Hastanın fizik muayenesi sırasında dikkat çeken dismorfik yüz görünümü, yele boynu ve skolyozu nedeniyle Çocuk Hastalıkları Genetik Bilim Dalından görüş istendi. Yapılan muayenesinde; üçgen yüz, düşük kulaklar, pitozis, hipertelorizm, aşağı bakan palpebral fissürler, mikrognati, dental maloklüzyon, yüksek damak, yele boyun ve düşük saç çizgisi, skolyoz, klinodaktili ve kubitüs valgus saptandı (Resim 1c ve 1d). Dismorfik bulgulara mental subnormalitenin de eşlik etmesi nedeniyle kromozom analizi yapıldı. Karyotipi 46 XX bulundu. Fenotipik bulguları ile hastaya NS tanısı kondu.

Hastanın hiperlipidemi dışında (LDL: 189 mg/dl, TG: 236 mg/dl, HDL: 62 mg/dl, total kolesterol: 281 mg/dl) diğer biyokimyasal analizi, hemogram, sedimantasyon hızı ve tiroid fonksiyon testlerinde patoloji saptanmadı. Radyolojik incelemesinde, dorsolomber ve servikal vertebra grafisinde, sırasıyla torakal bölgede açıklığı sola bakan skolyoz ile C3'ün C4 ve C4'ün C5 üzerine minimal listezisi saptandı (Resim 2a, 2b).

Çekilen beyin magnetik rezonans görüntülemesinde, sağ putamen lokalizasyonunda eski enfarkt, sağ lentiform nükleus, kaudat nükleus başı ve gövdesinde sağ putamendeki eski enfarkt alanı çevresini de kapsayan akut enfarkt alanı saptandı (Resim 2).

Etyoloji araştırmak amacıyla yapılan karotis-vertebral arter doppler ultrasonografik incelemesi, magnetik rezonans anjiyografisi (MRA) ve vaskülit belirteçleri normal sınırlarda idi. Ekokardiyografik incelemede, eser derecede mitral yetmezlik, sol ventrikülde hipertrofi ve sol ventrikülün sistolde kollabe olduğu görüldü, sistolik öne hareket (SAM) ve sol ventrikül çıkış traktusu (LVOT) gradienti izlenmedi. Bu bulguları muayene bulguları ile birlikte değerlendiren kardiyoloji hekimi, hastada non-obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati düşündü, ayrıca paroksizmal atrial fibrilasyon da gösterilerek antikoagulan tedavi başlandı. Bu süre içinde rehabilitasyon da alan hasta nörolojik defisiti tamamen düzelmiş olarak taburcu edildi.

Tartışma

Serebrovasküler lezyonlar NS'nin nadir görülen komplikasyonlarından biridir. Olgumuzun, NS'nin klinik bulgularından biri olan non-obstrüktif hipertrofik kardiyomyopatiye ikincil gelişen paroksizmal atrial fibrilasyonun neden olduğu embolik iskemik inme geçirdiği düşünüldü. NS'de görülen serebrovasküler lezyonlar, sıklıkla koagulopati, kardiyojenik emboli veya serebrovasküler

malformasyonlar nedeniyle gelişir. NS'de bugüne kadar bildirilen serebrovasküler malformasyonlar, intrakranial serebral arterlerdeki stenoz, anevrizma ve arteriovenöz malformasyonlardır (2-6). Olgumuzda MRA incelemesi ile serebrovasküler malformasyonlar dışlandı ve koagulapati saptanmadı.

NS tanı kriterlerinin kullanımlarındaki kısıtlılıklar nedeni ile 1994 yılında van der Burgt ve arkadaşları tarafından önerilen ve klinik bulgulara dayanan yeni kriterlerin güvenilir olduğu başka bir çalışmada da bildirilmiştir (7,8). Yeni kriterlere göre bu olgu tipik yüz görünümüne eşlik eden iki minör bulgu (hipertrofik kardiyomyopati, yeke boyun) nedeni ile kesin NS tanısı aldı. Özellikle NS'li kızlarda ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken Turner sendromu, hastada hipergonadotropik hipogonadizm ve anormal karyotipin olmaması nedeniyle kolaylıkla dışlandı. Ayrıca Leopard sendromu lentijinlerin olmaması ile, Costello sendromu ve kardiyofasio-kutanöz sendrom ise bu sendromlarda beklenen ağır gelişme geriliği ve kaba yüz görünümünün olmaması ile dışlandı. NS'li erişkin hastalarda fenotipik bulgular daha hafif olabilir ve bu nedenle tanı kolaylıkla gözden kaçabilir.

NS ile ilişkilendirilen 12q24.1 kromozomdaki PTPN11 (protein tirozin fosfataz, non-reseptör tip 11) genindeki yanlış anlamlı mutasyonların yanı sıra RAS-MAPK (mitojen ile harekete geçmiş protein kinaz) yoluyla ilişkili olan SOS1, RAF1, MEK1, KRAS gen mutasyonları da NS'li hastalarda değişen oranlarda bildirilmiştir (9-14). Bu genetik mutasyonların yukarıda adı geçen ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sendromlarda da gösterilmesi nedeniyle tüm bu sendromlar RAS/MAPK yolak disregülasyonunun neden olduğu bir grup olarak düşünülebilir.

Literatürde bildirilen inme geçiren NS tanısı alan olguların yaş aralığı yenidoğan döneminden 36 yaşa kadar değişmektedir. Bu olguların çoğunda hipoplazi, anevrizma, arteriovenöz malformasyon, kavernoöz hemanjiom gibi yapısal vasküler lezyonlar gösterilmiştir. Bizim olgumuzda yapısal vasküler anormallikler olmamasına rağmen tedavi edilmemiş non-obstrüktif hipertrofik kardiyomyopatiye ikincil gelişen atriyal fibrilasyonun inme nedeni olduğu düşünüldü. NS'li hastalarda nörolojik sorunlar ortaya çıkmadan önce muhtemel kardiyovasküler problemlerin ortaya konması ve tedavisi hastaların prognozunu etkileyecektir.

Bu olgu, genç yaşta inme ile gelen hastalarda mitokondrial hastalıklar, CADASIL gibi genetik geçişli hastalıklar dışında dismorfik görünümü dikkat çeken olgularda ayırıcı tanıda Noonan sendromunun da akla getirilmesinin önemini vurgulamak amacıyla bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21:493-506.
2. McAnena O, Padilla JR, Buckley TF. Intracranial aneurysm in association with Noonan's syndrome. *Ir Med J* 1984;77:140-1.
3. Hara T, Sasaki T, Miyachi H, Takakura K. Noonan phenotype associated with intracerebral hemorrhage and cerebral vascular anomalies: Case report. *Surg Neurol* 1993;39:31-6.
4. Schon F, Bowler J, Baraitser M. Cerebral arteriovenous malformation in Noonan's syndrome. *Postgrad Med J* 1992;68:37-40.
5. Tanaka Y, Masuno M, Iwamoto H, Aida N, Ijiri R, Yamanaka S, et al. Noonan syndrome and cavernous hemangioma of the brain. *Am J Med Genet* 1999;82:212-4.
6. Robertson S, Tsang B, Aftimos S. Cerebral infarction in Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1997;71:111-4.
7. Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-91.
8. Ferreira LV, Souza SC, Montenegro LR, Malaquias AC, Arnhold JJ, Mendonca BB, et al. Analysis of PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:426-31.
9. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38:331-6.
10. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:70-4.
11. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:75-9.
12. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function raf1 mutations cause Noonan and Leopard syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007;39:1007-12.
13. Razaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:1013-7.
14. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007;44:763-71.