

noonan sendromu belirtileri ve tanısı

noonan sendromunda klinik bulgular

Prof. Dr. Şükran Darcan, Dr. Sirmen Kızılcan Çetin

noonan sendromu nedir?

Noonan sendromu doğumsal bir hastalıktır. Yüz bulguları, doğumsal kalp hastalıkları ve boy kısalığı ile doğumdan sonra fark edilir. Çeşitli genlerdeki mutasyonlar Noonan sendromuna yol açar.

noonan sendromu bulgularını nelerdir?

Yüz Bulguları

- Yenidoğan bebeklerde, katlanmış, kıvrımlı kalın, ense derisi
- Ön bingıldağın geç kapanması
- İki göz arası mesafenin normalden uzun oluşu
- Aşağı eğimli göz çizgisi
- Burun ile üst dudağı birleştiren dikey biçimdeki iki ince çizgi arası alanın derin oluşu
- Alt çenenin üst çeneye göre geri yerleşimli oluşu
- Kalın kıvrımlı, arkaya açılı kulaklar
- Göz tembelliği, şaşılık, astigmatizm

Göğüs

Kunduracı göğüs ('iman tahtası' olarak da bilinen göğsün önündeki kemiğin içe doğru çöküklük olması)

boy kısalığı

- Noonan Sendromu olanların %50-70'inde görülür.
- İlk yaş içinde beslenme isteksizliğine bağlı büyüme yavaşlar.
- Çocukluk döneminde boy kısalığı daha da belirginleşir.
- Ergenlik döneminde büyüme atağı yapamazlar.
- Ergenlik yaklaşık iki yıl kadar gecikir. Erişkin boya 20 yaş civarı ulaşılır.
- Erişkin boy ortalaması erkeklerde ortalama 162,5-169,2 cm arasında kadınlarda ortalama 152,7-154,4 cm arasında olduğu bildirilmiştir.
- Büyüme hormonu tedavisi erişkin boya katkı sağlar.

kalp damar hastalıkları

- Doğumsal kalp hastalığı %80' den fazladır.
- En sık %40 oranla pulmoner stenoz (akciğere kan giden kapaktaki darlık) görülür.
- Diğer kapak anomalileri; kalp kasında kalınlaşma ya da kalp duvarlarında delik (atrial septal defekt, ventrikuler septal defekt) görülebilir.

Öğrenme güçlüğü gözlenebilir.

İnmemiş testis %80 hastada gözlenir.

Böbrek anomalileri, lenfatik malformasyonlar, ortopedik sorunlar (skolyoz-omurga eğriliği, kifoz-kamburluk), **kanama bozuklukları, kanser oluşumuna yatkınlık** gözlenebilir.

noonan sendromu nasıl tanı alır?

Yüz bulguları, kalp bulguları, boy kısalığı Noonan Sendromu tanısı için kuşku oluşturur. Bu durumda genetik test ile tanı doğrulanır. Ancak %85 olguda genetik tanı konabilmektedir. Her ne kadar mutasyon saptanan genetik test Noonan Sendromu tanısını doğrulasa da mutasyon saptanamaması hastalık olmadığını anlamına gelmez. Bu nedenle Noonan Sendromu sıklıkla klinik tanı almaktadır.



noonan sendromu belirtileri ve tanısı

noonan sendromunda eşlik eden bulgular

Prof. Dr. Şükran Darcan, Dr. Sirmen Kızılcan Çetin



noonan sendromunda eşlik eden diğer sistem bulgularını nelerdir?

Noonan Sendromunda boy kısalığı, yüz bulguları ve doğuştan kalp kusurları gibi sorunlara ek olarak göz, işitme, diş, nörolojik sistem, lenf sistemi, deri, kas-iskelet sistemi, genitouriner sistem bulguları da görülebilir. İzlem de ilgili sistemlere ait sorunlara tanı konulması yaşam kalitesini düzenlemek için önemlidir.



GÖZ bulgularını nelerdir?

- Göz kapağında düşüklük
- Aşağı eğimli göz çizgisi
- Kurma kusurları (astigmatizm-miyopi- hipermetropi)
- Göz kayması
- Kornea sorunları
- Göz dibi sorunları



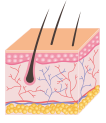
KULAK VE İŞİTME bulgularını nelerdir?

- Dış kulak yolu şekil bozukluğu
- İşitme kaybı
- Tekrarlayan orta kulak iltihabı



diş bulgularını nelerdir?

- Çene gelişim sorunları (Alt çenenin üst çeneye göre geri yerleşimli oluşu)
- Ortodontik sorunlar



CİLT bulgularını nelerdir?

- Düşük saç çizgisi
- Yavaş büyüyen sakal
- Koltuk altı ve genital bölgede seyrek kıllanma
- Kısa ve geniş tırnaklar
- Sütü kahve cilt lekeleri
- Koyu renkli benler



lenf sistemi bulgularını nelerdir?

- Avuç içi ve ayak tabanında ödem (bebeklik dönemi)
- Akciğer ve akciğer zarında ödem
- Karın boşluğunda ve bağırsaklarda ödem



KAS İSKELET bulgularını nelerdir?

- Boy kısalığı
- Ön göğüs duvarı yapısal bozuklukları (kunduracı göğüsü)
- Omurga bozuklukları (skolyoz-kamburluk)
- Aşırı esnek eklem yapısı (bebeklik döneminde)



nörolojik ve bilişsel bulgularını nelerdir?

- Olgular genellikle normal zekaya sahiptir
- Olguların %10-40' ında özel eğitim gereksinimi olur
- Bebeklik döneminde motor gelişim basamaklarında gecikme, aşırı esnek eklem yapısı ve kaslarındaki gevşeklikten dolayı olur
- Duyguları tanımlama ve sözlü olarak ifade etme kabiliyeti geri olabilir
- Konuşma bozuklukları



BESLENME sorunlarını nelerdir?

- Zayıf emme (bebeklik dönemi)
- Reflü
- Tüp bağımlı beslenme
- Beslenme sorunları genellikle 1-2 yaş arasında düzelmektedir



genitouriner sistem bulgularını nelerdir?

- Böbrek gelişim sorunları (renal agenezi-hipoplazi)
- İdrar yollarında genişleme
- İdrar yollarında darlık
- İnmemiş testis
- Ergenlik gecikmesi

Noonan Sendromlu çocukların bulgularını tanımak ve tanı sonrası ek bulgular açısından izlemlerin düzenli yapılması gereklidir.

noonan sendromu ayırıcı tanısı

Prof. Dr. Semra Çetinkaya, Dr. Aslıhan Araslı Yılmaz

Noonan Sendromu, yaklaşık 1/1000 sıklıkla görülen en yaygın genetik bozukluk grubu olan 'RASopati Sendromları'ndan biridir. Bu grup sendromların ortak özellikleri; sendroma özgü bir kafa ve yüz şekli, kalp sorunları, kas ve iskelet sistemi bozuklukları, cilt lezyonları, öğrenme sorunları ve armış kanser riskidir. Ancak bu sendromlar grubu altında; bazı sorunların daha hafif, bazı sorunların ise daha ağır olduğu değişik klinik durumlar olabilmektedir. Örneğin; daha fazla kilo ile doğma durumunun olması, cilt bulgularının daha az görülmesi, öğrenme güçlüğü'nün daha az belirgin olması, beslenme sorunlarının daha az olması, yaşla düzelmeye eğiliminde olan kalp ritim bozukluklarının olması, medulloblastom ve nöroblastom gibi kanserlerin daha sık görülmesi, kalp kapak sorunlarının daha sık görülmesi, nörolojik sorunların daha sık görülmesi farklı alt grupları işaret edebilmektedir. Aileler 'Noonan Sendromu' tanısı ile karşılaştıklarında; bu sendrom ile ilgili tüm sorunlarla daha az sıklıkta veya daha yoğun sıklıkla karşılaşabileceklerini bilmeli, ayrıntılar konusunda ilgili hekimlerden bilgi almalıdır. Her karşılaştıkları bilgiye itibar etmemelidir.



noonan sendromu ve genetik

Prof. Dr. Serap Demircioğlu Turan, Uzm. Dr. Zehra Abalı

noonan sendromu kalıtsal bir hastalık mıdır?

Noonan sendromu, 1000-2500 bebekten 1'ini etkileyen, yaygın gözlenen genetik bir durumdur.

Genlerin, her bir ebeveynimizden bir kopyası aktarılmış olan iki kopyasını taşımaktayız. Noonan sendromunun gelişiminde sıklıkla bu kopyalardan birinde değişim olması rol oynar. Bu değişim yani mutasyon ebeveynlerden kalıtılmış olabilir. Ebeveyn de mutasyonu taşıyorsa kendisinde sendromun tüm özellikleri görülme de çocuğunda sendromun görülme riski %50'dir. Olguların bazılarında ise mutasyonlar ebeveynlerden aktarılmadan yeni mutasyon olarak gelişmektedir ve nadiren de her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu tipleri bildirilmiştir.



noonan sendromunda genetik tanı mümkün mü?

Olguların pek çoğunda tanı, klinik özellikleri temelinde konabilse de, günümüzde 30'dan fazla gendeki mutasyonların bu sendroma neden olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda kullanımı giderek artan ve ülkemizde de pek çok merkezde uygulamada olan moleküler genetik testler sayesinde olguların çoğunda kesin tanı konulabilir. Hangi gende mutasyon geliştiğini saptamak, çocuğunuzda hangi belirtilerin olacağı ve hangi ek durumların gelişebileceği konusunda daha iyi fikir edinmemizi sağlayacaktır.

Genetik tanı konması hem Noonan'lı birey için hem de ailenizdeki sonraki gebelik planları için doğru ve etkin bir genetik danışma hizmeti almanız açısından oldukça önemlidir. Genetik tanı konduktan sonra ailenizde genetik testler genişleterek diğer taşıyıcı bireyler belirlenebilir. Tekrar gebelik düşünüldüğü takdirde preimplantasyon genetik tanı ve prenatal tanı olanakları konusunda bu konuda deneyimli Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı ve Klinik Genetik uzmanından bilgi alınması oldukça önemlidir.

noonan sendromunda tedavi ve izlem

noonan sendromunda büyüme ve büyüme hormonu tedavisi

Prof. Dr. Merih Berberoğlu, Prof. Dr. Zeynep Şıklar

noonan sendromunda boy kısalığı beklenen bir bulgu mu?

Noonan sendromu normal büyümeyi olumsuz etkileyebilmekte ve Noonan sendromlu çocuklar yaşlarına göre daha kısa kalmaktadır.

Olgularda doğum ağırlığı sıklıkla normaldir. Ancak büyüme zamanla yavaşlar ve Noonan sendromlu birçok çocuk normal hızda büyümmezler. Büyüme geriliğinin nedenleri arasında özellikle erken yaşlarda yetersiz kilo alımı, büyüme hormonu eksikliği gibi büyüme hormonu ekseni ile ilgili sorunlar, ergenlik döneminde büyüme atağının gecikmesi sayılabilir. Erişkin dönemde boy kısalığı yaygın olarak saptanmaktadır. Bu nedenle Noonan sendromlu çocuklar büyüme açısından dikkatle değerlendirilmeli ve büyüme verileri uygun büyüme çizelgeleri ile izlenmelidir.



noonan sendromunda boy kısalığının tedavisi olası mı?

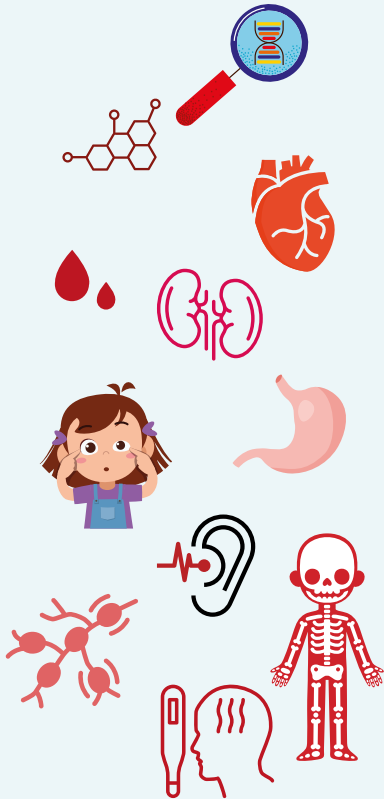
Boy kısalığı saptanan, yetersiz boy uzaması olan Noonan sendromlu çocukların öncelikle temel araştırmaları yapılmalı, beslenmeleri düzenlenmeli, varsa hipotiroidi gibi ek sorunları tedavi edilmelidir.

Noonan sendromlu çocuklar büyümenin optimize edilmesi amacıyla çocuk endokrinoloji uzmanları tarafından değerlendirilmelidir. Gereken olgularda büyüme hormonu tedavisi verilebilmektedir. Büyüme hormonu, Noonan sendromu ile ilişkili boy kısalığının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle büyüme geriliğinin erkenden saptanması, tedaviye yanıtların da daha iyi olmasını sağlamaktadır.



noonan sendromunda izlem

Doç. Dr. Melek Yıldız, Prof. Dr. Feyza Darendeliler



- 1. Genetik değerlendirme:** Noonan Sendromu (NS) klinik olarak düşünüldüğünde veya kuşku duyulduğunda genetik değerlendirme yapılır.
- 2. Kalp Damar sistemi:** Tanı anında kardiyolog tarafından ayrıntılı bir kardiyak değerlendirme, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılması gerekir. Kardiyak sorunu olanlar kardiyolog tarafından belirlenen aralıklarda izlenir.
- 3. Büyüme ve hormonlar:** Boy kısalığı, ergenlik gecikmesi ve hipotiroidi açısından izlem gerekir.
- 4. Böbrek ve genital sistem:** Böbrek anomalileri açısından üriner sistem ultrasonografisi yapılır. Erkekler inmemiş testis açısından değerlendirilir.
- 5. Mide bağırsak sistemi:** Beslenme güçlüğü ve gastroözofageal reflü açısından izlenir. Gerekliğinde beslenme danışmanlığı alınabilir.
- 6. Kan sistemi ile ilgili problemler:** Kanama bozuklukları açısından izlenir. Cerrahi girişim planlanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- 7. Bilişsel düzey ve davranışsal problemler:** Yıllık olarak gelişimsel tarama yapılır. Tarama sonucu anormal ise tam nöropsikolojik testler yapılır.
- 8. Göz ve kulak problemleri:** Detaylı göz muayenesi yapılır ve her 2 yılda bir tekrarlanır. İşitme testi yapılır ve çocukluk boyunca yıllık olarak tekrarlanır.
- 9. Kemik sistemi ile ilgili problemler ve diş sorunları:** Yıllık olarak göğüs ve sırt muayenesi, anormal görünüm varsa radyografi önerilir. Her muayenede dişler kontrol edilir. 1-2 yaşlarında diş hekimi değerlendirmesi istenir ve kontrollere yıllık olarak devam edilir.
- 10. Lenfatik sistem:** Periferik lenfödem açısından hastalar her muayenede değerlendirilir.
- 11. Anestezi riski:** Genel anestezi alırken malign hipertermi (ateşin çok yükselmesi) açısından standart riskli kabul edilir. Malign hipertermi ile ilişkili anestezi risklerinden kaçınılır.

(Çocuğunuzun bireysel ihtiyaçlarına göre izlem değişebilir).

noonan sendromunda tedavi ve izlem












noonan sendromlu yetişkinlerde sağlık gereksinimleri

Doç. Dr Saygın Abalı, Dr. Ganimet Önen

Çocukluk ve ergenlik döneminde ailesi ile birlikte düzenli hekim ziyaretlerini yapan Noonan sendromlu (NS) bireylerin tüm yaşamları boyunca sağlık kontrollerini aksatmaması önemlidir.

Bu rehber ile, hekim ziyaretlerinizin planlanmasında siz NS'li bireyler veya sizleri izleyen Aile Hekimlerine rehber olunması hedeflenmiştir. Bu konuda Tıbbi Genetik Uzmanları da yol gösterici olacaktır.

Tıbbi Genetik ve Perinatoloji dışındaki bazı branş hekimlerinin NS ile ilgili yeterli deneyimleri olmayabilir. Bu durumda, bu rehber ile hekimleri bilgilendirmeniz yol gösterici olacaktır.

uzmanlık branşı	öneriler
 Tıbbi Genetik	<ul style="list-style-type: none"> Özellikle gebelik planlanıyorsa gebelik oluşmadan önce mutlaka genetik danışma alınmalı “Preimplantasyon genetik tanı” hakkında bilgi edinilmesi önemli
 Üroloji/Jinekoloji (infertilite)	<ul style="list-style-type: none"> Cinsel yaşamla ilgili sorunlar ve/veya düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumunda başvurulmalı
 Perinatoloji (Gebelik izlemi)	<ul style="list-style-type: none"> Gebelik sırasında annenin ve bebeğin mutlaka bir perinatoloji uzmanı tarafından izlemi gerekli NS'li annede pıhtılaşma bozukluklarına bağlı oluşabilecek sorunlar
 Kardiyoloji	<ul style="list-style-type: none"> Daha öncesinde tanısı olan erişkinlerde mevcut hastalığın izlemi, (Pulmoner artere yönelik girişim uygulanmış ise pulmoner kapak yetersizliği) Herhangi bir yapısal bir kalp hastalığı veya bir belirti olmasa da yaşam boyu izlem (özellikle aortik hastalık için) Aspirin kullanımında dikkatli olunmalı
 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> Yaşam boyu izlem Kaygı bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve sosyal sorunlar
 Nöroloji	<ul style="list-style-type: none"> Rutin bir izlem gerekli olmamakla birlikte nörolojik belirtiler oluşursa mutlaka değerlendirilmeli Nöroloji uzmanı tarafından uygun görülürse kraniyal MR görüntüleme yapılmalı
 İç Hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> Tiroid işlevlerinin 3-5 yıl ara ile taranması
 Dermatoloji	<ul style="list-style-type: none"> Lenfödem izlemi yapılmalı Keratozis pilaris, uleritema ofriyogenez sıklığı fazla Deri kuruluğu nemlendirici kullanımı ve gerekli olgularda topikal salisilik asit+üre kullanımı veya topikal steroid tedavisi yararlı olabilmekte, retinoidlerle tedavinin yararsız olabileceği belirtilmektedir İşitme değerlendirmesi
 Kulak Burun Boğaz	<ul style="list-style-type: none"> Rutin Diş Hekimi izlemi
 Diş Hekimliği	<ul style="list-style-type: none"> Çenenin dev hücreli lezyonlarında artış Pıhtılaşma bozuklukları
 Anesteziyoloji (Cerrahi bir işlem gerekli ise cerrahi öncesi)	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyoloji muayenesi (Aspirin kullanımında dikkatli olunmalı) Kraniyofasiyal/vertebra sorunu olanlarda entübasyon zorlukları Spinal anestezide yaşanabilecek sorunlar açısından bilgilendirme

noonan sendromunda ergenlik

Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu, Dr. Hasan Arı

noonan sendromunda ergenlik nasıl seyrederek?

Bu sendroma sahip olan erkek ve kız çocuklarında ergenlik bulguları normalden daha geç ortaya çıkar. Yaştları ergenliğe girdikten yaklaşık 1.5-2 yıl sonra Noonan sendromu olan çocuklar ergenlik bulgularını göstermeye başlarlar. Dolayısıyla yaştlarında ergenlik bulguları ile birlikte hızlı boy atma atağı gerçekleştiği dönemde bu çocuklardaki yaştları olan olan boy farkı daha belirgin hale gelir. Aslında sağlıklı çocuklar arasında ergenliğe girmede gecikme erkek çocuklarda fazla görülürken, Noonan sendromuna sahip olanlarda kız çocuklarında ergenlik gecikmesi daha sıktır. Her iki cinsiyette de olguların yarısına yakınında ergelik süresi de kısalmıştır. Dolayısıyla ergenlik döneminde beklenen boy atmayı da tam olarak gösteremezler. Ergenlik süresi kısa olmayan Noonan sendromunlu çocuklarda ise ergenliğin sonlanması ileri yaşlara kayar ve 18-19 yaşlarında ergenliklerini tamamlayabilirler.

Cinsiyete göre farklılıklar var mıdır?

Kızlarda ergenliğe girmede gecikme dışında ergenlik ile ilgili ek sorun beklenmez. Adet görme yaşları ortalama 15-16 yaş civarındadır ancak 18-19 yaşlarında ilk adetini gören olgular da vardır. Adet görmede düzensizlik beklenmez ve normal periyodik kanmalar olur. Ancak bu kızların yarısından fazlasında aşırı adet kanamaları olabilir. Bu durumda mutlaka doktora başvurmaları gerekir. Erişkinlik dönemlerinde çocuk sahibi olmalarında sorun yoktur.

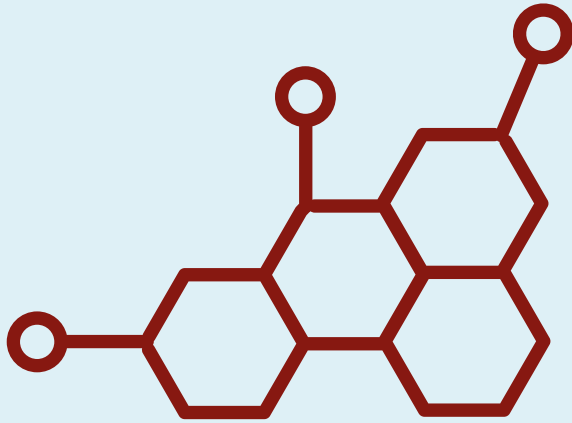
Erkek çocuklarda da ergenlik yaştlarına göre ortalama 2 yıl kadar gecikir. Ergenliğe geç girdikleri gibi ergenlik tamamlanması da yaştlarına göre daha ileri yaşlarda olur. Noonan sendromu olan erkek çocuklarda asıl problem testislerin inmemesi sorunudur. Bu çocukların %80'inden fazlasında testisler tek taraflı veya iki taraflı olarak normal yerleşim yerleri olan kesede değildir. Ailelerin bu durumu fark ettikleri anda doktora başvurmaları çok önemlidir. Testislerin keseye indirilmesi gecikirse erişkin olduklarında çocuk sahibi olabileme ihtimalleri azalır veya tamamen bu şansı kaybederler.



noonan sendromu ve kanser riski

Prof. Dr. Korcan Demir, Dr. Kübra Yüksek

Noonan sendromlu olguların dahil edildiği çeşitli araştırmalar neticesinde, bu sendromda başta kan ve beyin tümörleri olmak üzere çeşitli kanserlere yatkınlık bulunduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Ancak bildirilen kanser vakalarının sayısı Noonan sendromunun toplumda görülme sıklığına oranla düşüktür. En sık bildirilen kanserler arasında başta özellikle bebeklerde görülen bir çeşit kan kanseri (juvenil miyelomonositik lösemi), ikinci sırada ise beyin tümörleri bulunmaktadır. Noonan sendromlu olgulardan genetik sonuçları itibarıyla bu tür kan kanseri gelişim riski olanların ilk 5 yaş içinde bu açıdan taramaları gerektiği, ancak bunun dışındaki Noonan sendromlu olgularda düzenli kanser taraması gerekmediği bildirilmektedir.



noonan sendromu, kanser riski ve büyüme hormonu kullanımı

Noonan Sendromu bulunan olgularda büyüme hormonu kullanımına dair bilgiler 1987 yılından itibaren mevcut olup,

bu tedavi Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında resmi olarak onaylanmıştır. Noonan Sendromu olup günümüze kadar büyüme hormonu kullanan olgularda, bu şekilde bir tedavi almayan bireylere göre kanser sıklığında bir artış gözlenmemiştir. Diğer yandan, büyüme hormonu başlanan olguların yakın klinik izlemi ve klinik şüphe halinde ileri tetkiklerin planlanması gereklidir.