

# Dismorfik Bulguları Olan Bir Yenidoğanda Hipertrofik Kardiyomiyopati: Noonan Sendromu

Uz. Dr. H. Ercan TUTAR, Doç. Dr. Saadet ARSLAN, Doç. Dr. Işın KUZU, Doç. Dr. Semra ATALAY, Uz. Dr. Begüm ATASAY, Dr. Handan GENÇGÖNÜL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji ve Neonatoloji Bilim Dalları, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

*Noonan sendromu, otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, doğumsal kalp hastalıklarının sıklıkla eşlik ettiği sendromlar arasında yer almaktadır. Bu hastaların yaklaşık dörtte birinde hipertrofik kardiyomiyopati tanımlanmıştır. Burada yenidoğan döneminde hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konulan Noonan sendromlu bir hasta sunulacaktır. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu birlikteliğin tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.*

*Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, Noonan sendromu*

Noonan sendromu (NS); 1:1000-1:2500 insidanslı otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Doğumsal kalp hastalıklarının eşlik ettiği sendromlar arasında Down sendromundan sonra ikinci sırada yer alır (1).

Burada yenidoğan evresinde tanı koyduğumuz hipertrofik kardiyomiyopatili (HKM) bir NS olgusu sunulacak ve nadir görülen bu durumun tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.

## OLGU SUNUMU

Fetal distres ve polihidramnios nedeniyle sezeryanla, 35 yaşındaki anneden, 4010 gr ağırlığında, 40 haftalık doğan erkek bebek kliniğimize solunum sıkıntısı, siyanoz ve kalpte duyulan üfürüm nedeniyle 3 günlükken gönderildi. Doğumda 1.dk Apgar 7, 5.dk Apgar 9 olarak saptanmıştı. Annede maternal diabetes bulgusu yoktu. Fizik incelemede solunumu sıkıntılı, takipneik (78/dk) ve siyanotikti. Kalp hızı 170/dk ve kalpte gallop ritmi duyuluyordu. Sternum sol üst-orta kenarda 2/6° sistolik ejeksiyon tarzı ve apekte 2/6° yumuşak pansistolik üfürüm duyuldu. Hastada kısa-yele boyun, ve boyunda deri katlantısı, düşük yerleşimli posterior saç çizgisi, hipertelorizm, aşağı dönük palpebral fissürler, düşük yerleşimli heliksleri kalın kulaklar, derin oluklu filtrum, göğüste yukarıda pektus carinatum, aşağıda pektus ekskavatum deformiteleri ve bilateral kriporşidizm saptandı ve bu bulgularla NS düşünüldü (Şekil 1-2). Telekardiyografide kardiyomegali, EKG de sağ atrial dilatasyon ve sağ ventrikül hakimiyeti bulundu.

Alındığı tarih: 11 Ağustos 1998, revizyon 08 Aralık 1998  
Yazışma adresi: Dr. H. Ercan Tutar, Büklüm Sok. 20/17 06660, Kavaklıdere, Ankara  
Tel: (0 312) 419 40 94 Faks: (0 312) 362 05 81

EKG'de ST segmenti ve T dalga değişiklikleri, anormal Q dalgaları yoktu. Hastanın eko'sunda (Şekil 3) çok belirgin sol ventrikül hipertrofisi (diastol sonu; septum: 12.9 mm, arka duvar: 12 mm), küçük secundum ASD, mitral kapağın sistolde öne hareketi ve hafif mitral yetersizliği belirlendi. Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon bulgusu yoktu. Sol ventrikül kavitesi belirgin olarak dardı (diastol sonu sol ventrikül çapı: 8.9 mm). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (% 85) artmıştı. Hastanın sağ ventrikülü normal olarak değerlendirildi. Pulmoner kapağın 2-boyutlu ve Doppler EKO çalışmalarında patoloji saptanmadı. İki-boyutlu EKO'da koroner arterlerde anomali görülmedi. Hastanın ilk başvurusunda tam kan sayımı, idrar incelemesi, BUN, kreatinin, karaciğer enzimleri, kan şekeri ve elektrolitleri normal sınırlardaydı. Arteriyel kan gazlarında hipoksemisi (PO<sub>2</sub> 56 mmHg), hiperkarbisi (PCO<sub>2</sub> 68 mmHg) ve respiratuar asidozu (pH 7.25) saptandı. Karyotip analizi 46, XY şeklinde idi. Annesinin, babasının ve 12 ile 15 yaşındaki kız kardeşlerinin fizik muayeneleri, EKG'leri ve ekokardiyografik incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Hastada HKM ve ASD saptanmasıyla NS tanısı desteklendi. Hastaya 48 saat süreyle nazal CPAP ile solunum desteği verildi ve arteriyel kan gazları hızla normale döndü. İzlemi sırasında kalp yetersizliği nedeniyle böbrek kan akımı azalmasına ikincil olduğu düşünülen BUN ve kreatinin değerlerinde yükselmesi oldu, ancak daha sonra bu değerleri tamamen normale döndü. Hastaya HKM nedeniyle 2 mg/kg dozda oral propranolol başlandı. Bu tedaviyle hastanın kalp hızı, solunum sıklığı azaldı, rahat beslenir hale geldi. Ancak hasta 4 aylıkken ateş, solunum sıkıntısı, morarma yakınmalarıyla tekrar başvurdu. Bu dönemdeki fizik incelemede kalp hızı 170/dk, solunum sayısı 70/dk idi. Sol akciğer bazalinde solunum seslerinde belirgin azalma vardı ve her iki akciğerde yaygın ince raller ve sibilan ronküsler duyuluyordu. Bu dönemde yapılan ekokardiyografide septum ve arka duvar kalınlıkları; septum: 13 mm, arka duvar 11 mm olarak ölçüldü. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma yoktu. Hastanın klinik tablosunun diyastolik kalp yetersizliğine bağlı akciğer konjesyonuna ve eşlik eden pnömoniye ikincil olduğu düşünüldü. Hastanın sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmadığı için inotropik tedavi verilmedi. Propranolol tedavisine ek olarak nazal oksijen, intravenöz antibiyotik ve diüretik (furosemid) ve inhaler salbutamol tedavileri başlandı. Ancak uygulanan bu tedavilere karşın hastanın pnömonisi ve kalp yetersizliği kontrol altına alınamadı ve hasta kaybedildi. Otopside sol ventrikül kavitesinin dar olduğu, ve duvarlarının ileri derecede hipertrofik olduğu (septum 15 mm, arka duvar 10 mm) gösterilerek HKM tanısı doğrulandı. Bunun yanısıra ailevi HKM için tipik olarak kabul edilen miyokard hücrelerinin düzensiz dizilimi (myocardial disarray) gösterildi (Şekil 4). İntramural koroner arter-



Şekil 1. Hastanın yüz görünümü

lerde patoloji gözlenmedi. Her iki akciğerde interstisiyel ve alveoler ödem bulgularının yanısıra, sol alt lobda pnömonik infiltrasyon, konsolidasyon ve atelektatik alanlar saptandı.

## TARTIŞMA

Noonan sendromu; 1:1000-1:2500 insidanslı otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (1). Noonan sendromunun geni 12. kromozomun uzun kolunda

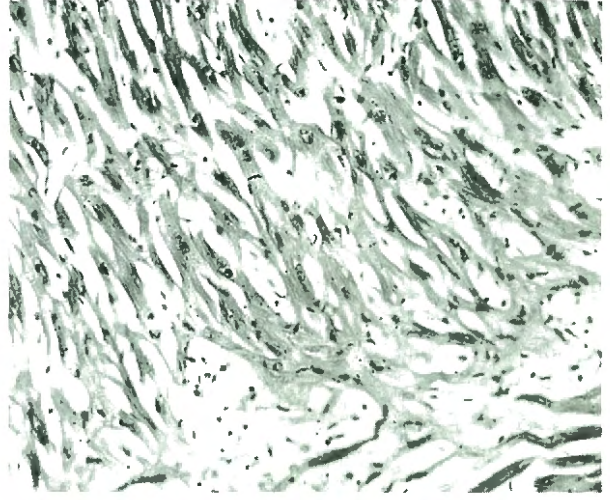
12q24.2-q24.31 bölgesinde haritalanmıştır (2). Hastaların oldukça tanıtıcı dismorfik yüz görünüşleri vardır. Başlıca dismorfik bulguları hipertelorizm, pitozis, aşağı dönük palpebral fissürler, düşük yerleşimli, anormal heliksli kulaklar, derin oluklu filtrum, kısa ve/veya yele boyun, düşük ense saç çizgisi şeklinde sıralanabilir. Bunun yanısıra kısa boy, sternal deformite (yukarıda pektus carinatum, aşağıda pektus excavatum) ve erkeklerde kriptorşidizm sıklıkla rastlanan bulgularıdır (1,3). Noonan sendromlu hastalarda sıklıkla kardiyak anomaliler de mevcuttur. Pulmoner kapak darlığı (kapak displastik olabilir ya da olmayabilir) en sık görülen (% 25-90) kalp anomalisidir. Hipertrofik kardiyomiyopati, hastaların % 20-25'inde saptanmaktadır ve EKO ile giderek artan sıklıkta tanımlanmaya başlanmıştır. Daha az sıklıkta eşlik eden diğer doğumsal kalp hastalıkları atriyal, ventriküler ve atriyoventriküler septal defektler ve patent duktus arteriosus şeklinde sıralanabilir (1,3,4). Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan NS'li hastalar (sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olsun ya da olmasın) genellikle yenidoğan ve erken bebeklik döneminde kalp yetersizliği bulguları ya da kalpte üfürüm duyulması ile tanınırlar (5-7). Bunun yanısıra intrauterin dönemde polihidramnios, nonimmün hidrops fetalise neden olabilir ve prenatal ultrason incelemesinde sol ventrikül hipertrofinin gösterilmesiyle tanınabilirler (7). Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan NS'li hastalarda özellikle birlikte kalp yetersizliği semptomları varsa mortalite yüksektir (5,7) ve



Şekil 2. Hastanın yandan fotoğrafında kısa ve yele boyun, kalın heliksli kulaklar ve tipik göğüs deformitesi görülmüyor.



Şekil 3. Subkostal 2-boyutlu ekokardiyografik görüntüde septum ve arka duvarı ilgilendiren belirgin sol ventrikül hipertrofisi izleniyor.



Şekil 4. Hastanın ventriküler septumundan alınan miyokardın ışık mikroskopik görünümü. Miyokard hücrelerinin normal paralel dizilimini kaybettiği (myocardial disarray) izleniyor.

ventrikül hipertrofisinin tedaviyle gerilemesi beklenen bir bulgu değildir (6).

Yenidoğan ve bebeklerde saptanan HKM'nin ayrıncı tanısında ön sıralarda düşünülmesi gereken durumlar ve hastalıklar; diabetik anne bebeği, glikojen depo hastalığı (Pompe), mitokondriyal miyopatiler, uzun zincirli yağ asitleri oksidasyon defektleri, antenatal steroid kullanımı, perinatal uzun süreli stres şeklinde sıralanabilir (7-9).

Bizim hastamızda annede diabet yoktu, antenatal steroid kullanılmamıştı. Perinatal uzun süreli bir stresin delilleri yoktu. Hastada hipoglisemi, metabolik asidoz gibi bulguların olmaması metabolik nedenlerle oluşan HKM olasılıklarını da ortadan kaldırıyor.

Noonan sendromlu hastalarda tanımlanan HKM, ekokardiyografik (6) ve histopatolojik düzeylerde (10) ailevi HKM'ye benzemektedir. Ancak klinik gidişleri açısından bazı farklılıklar vardır. Ailevi HKM'de ani ölüm hastalığının önemli bir özelliği iken (11), NS'li HKM'li hastalarda bildirilmemiştir (6). Noonan sendromlu HKM'li hastalarda ölüm genellikle ilk bir yıl içinde ilerleyici kalp yetersizliği ile olmaktadır (6,7). Bunun yanı sıra bebeklik döneminde belirti veren ailevi HKM'li olgularda da NS'li hastalarda olduğu gibi ilerleyici kalp yetmezliği ve buna bağlı ölümler bildirilmiştir (9). Bilindiği gibi ailevi HKM'de sarkolemmal kontraktıl proteinleri kodlayan 7 ayrı kromozom üzerindeki genlerde 50'nin

üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (11). Noonan sendromlu çok sayıda hasta üzerinde yapılan genetik çalışmalarda ailevi HKM'ye yol açan bugün için bilinen mutasyonların bulunmadığı gösterilmiştir (2). Noonan sendromlu yalnızca tek bir hastada  $\beta$ -miyozin ağır zincirini kodlayan 14. kromozomun uzun kolundaki gende mutasyon gösterilmiştir (12). Bu durumun koinsidans olma olasılığı yüksektir. Noonan sendromuna yol açan gen lokalize edilmesine karşın henüz fonksiyonu bilinmemektedir. Bu genin miyokardiyal kontraktıl proteinlerden birini kodlama olasılığı vardır.

Beta blokerler bugün için özellikle obstrüktif tipteki HKM'li hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır. Genellikle hastaların semptomlarında önemli bir iyileşme sağlasa da bugün için yaşam süresini uzattığını ya da hipertrofide gerilemeye yol açtığını gösteren yeterli veri yoktur (11). Noonan sendromlu HKM'li hastaların sol ventrikül hipertrofileri beta bloker tedavisine karşın genellikle gerileme göstermemektedir (6).

Sonuç olarak; yenidoğan dönemi ve bebeklikte HKM saptanan hastalarda dismorfik bulgular varsa Noonan sendromu ilk planda akla gelmelidir. Hastalığın erken tanısı, hastanın kötü olan klinik gidişini çok fazla değiştirmemekle birlikte aileye genetik danışım vermek açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Allanson JE: Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 9-13
2. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, et al: Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994; 8: 357-360
3. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA: A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-183
4. Burch 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
5. Hirsch HD, Gelband H, Garcia O, Gottlieb S, Tamer DM: Rapidly progressive obstructive cardiomyopathy in infants with Noonan syndrome. Report of two cases. *Circulation* 1975; 52: 1161-1165
6. Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, Joffe HS, Martin RP: A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997; 77: 229-233
7. Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH: Echocardiographic predictors of poor outcome in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 595-600
8. Alday LE, Moreyra E: Secondary hypertrophic cardiomyopathy in infancy and childhood. *Am Heart J* 1984; 108: 996-1000
9. Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD et al: Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65: 7-17
10. Burch M, Mann JM, Sharland M, et al: Myocardial disarray in Noonan syndrome. *Br Heart J* 1992; 68: 586-588
11. Fananapazir L, McAreavey D: Hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation and treatment of patients at high risk for sudden death. *Pace* 1997; 20[Pt.II]: 478-501
12. Arai S, Matsuoka R, Hirayama K et al: Missense mutation of the  $\beta$ -cardiac myosin heavy-chain gene in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Genet* 1995; 58: 267-276