

PTPN11 Gen Mutasyonu Saptanan Olguların Genotip/Fenotip İlişkisi: Doğu Karadeniz Deneyimi

Genotype/Phenotype Correlation of Cases with *PTPN11* Gene Mutation: Eastern Black Sea Experience

® Şule Altınır^{1,2}, ® Alper Han Çebi³, ® Said Çelik¹, ® Mehmet Gökçü³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Trabzon, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Amaç: *PTPN11* geninde hastalık yapıcı varyant saptanan sekiz olgunun genotip/fenotip ilişkisini tartışmak.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dallarında, 2017-2019 yılları arasında Noonan Sendromu ön tanısı ile *PTPN11* geni dizi analizi yapılan sekiz olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: *PTPN11* geni patojenik varyantı saptanan sekiz olguda en sık gözlenen bulgular kalp defekti (%87,5), boy kısalığı (%87,5) ve düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar (%87,5) iken en sık rastlanan kalp defekti pulmoner stenozdu (%62,5). Olguların klinik özellikleri ise Noonan sendromu (%87,5) ve multipl lentijinli Noonan sendromu (%12,5) ile uyumlu bulundu. Çalışmada en sık rastlanan mutasyon (%25) NM_002834.5: *PTPN11*; c.922A>G; p.Asn308Asp idi.

Sonuç: Çalışma sonucu bulunan tüm hastalık yapıcı varyantların neden olduğu fenotipler güncel veriler ile uyumlu bulunmuştur. RASopatilerin %50'sinde *PTPN11* geni patojenik varyantlarının sorumlu olduğu bilinmektedir ve kromozom analizi normal olan, klinik bulgular ile Noonan Sendromu skorlamasını karşılayan hastalarda *PTPN11* dizi analizi yapılması maliyet-etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Noonan Sendromu, *PTPN11*, Multipl Lentijinli Noonan Sendromu, Genotip/Fenotip İlişkisi

Abstract

Objectives: To discuss the genotype/phenotype correlation of eight cases with pathogenic variant in the *PTPN11* gene.

Materials and Methods: Eight cases with a prediagnosis of Noonan Syndrome, in which the *PTPN11* gene sequence analysis was performed between 2017 and 2019 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine and Trabzon Kanuni Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics were retrospectively evaluated in the study.

Results: The most common findings in the eight cases with pathogenic variant in the *PTPN11* gene were heart defect (87.5%), short stature (87.5%), and low-set posteriorly rotated ears (87.5%) and the most common heart defect was pulmonary stenosis (62.5%). The clinical diagnoses of those cases were Noonan Syndrome (87.5%) and Noonan syndrome with multiple lentigines (12.5%). NM_002834.5: *PTPN11*; c.922A>G; p.Asn308Asp mutation was the most commonly (25%) detected mutation.

Conclusion: The phenotypes caused by all disease-causing variants found in this study were detected to be compatible with the current knowledge. Pathogenic variants of *PTPN11* are responsible for 50% of RASopathies, and *PTPN11* sequence analysis is a cost-effective method in patients with normal karyotyping, meeting the scoring system for Noonan Syndrome with clinical findings.

Key Words: Noonan Syndrome, *PTPN11*, Noonan Syndrome with Multiple Lentigines, Genotype/Phenotype Correlation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şule Altınır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 81 92 E-posta: bicers@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5789-8630

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 10.08.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

RASopatiler, RAS/mitojenle aktive olan protein kinaz (RAS/MAPK) yolağındaki genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu bir grup bozukluktur. Noonan sendromu (NS), nörofibromatozis tip 1, multipl lentijinli NS (NSML), kardiy-fasiyo-kutanöz sendrom, kapiller malformasyon arteriyovenöz malformasyon sendromu, Costello sendromu ve Legius sendromu bu gruptaki hastalıklardır (1). Bugüne kadar RASopatilerle ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır: *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *HRAS*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *LZTR1*, *NF1*, *SPRED1*... Bu genler hücre farklılaşması ve gelişmesi, hücre siklusu düzenlenmesi ve sinyal iletiminden sorumludur (2). RASopatiler içinde en sık NS, 1/1000-1/2500 canlı doğum insidansı ile görülür. NS'li olguların %50'sinde *PTPN11* patojenik varyantları sorumludur. Bu hastalık grubunda boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı, tipik dismorfik yüz bulguları ve çeşitli derecelerde entelektüel yetersizlik görülen ortak bulgulardır (3).

Bu çalışmada, NS ön tanısı nedeniyle *PTPN11* geninin dizi analizi yapılan on sekiz olgudan patojenik varyant saptanan sekiz olgu, klinik ve moleküler bulguları ile güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'nde, 2017-2019 yılları arasında, NS ön tanısı ile *PTPN11* geni dizi analizi yapılan sekiz olgu retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: 2019/23, tarih: 25.04.2019). Hastaların ebeveynlerinden veya vasilerinden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Her olgu tıbbi genetik uzmanı tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilerek prenatal, natal öyküleri ile aile öyküleri kaydedilerek soy ağacı analizleri yapılmış, fizik muayenenin yanı sıra dismorfik özellikleri de ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların kromozom analizleri yapılmış ve çalışmaya kromozom analizleri normal olan olgular dahil edilmiştir. *PTPN11* dizi analizi yapılma kriteri; olguların NS tanı kriterlerini karşılaması olarak belirlenmiştir (4) (Tablo 1).

Olgulardan ve ebeveynlerinden (mümkün ise) periferik kan örnekleri alınarak QIAcube® otomatik DNA izolasyon sistemi (Qiagen GmbH, Hilden Almanya) ile üreticinin talimatlarına göre DNA elde edilmiştir. *PTPN11* geni primerleri, kodlayan bölgeler ve intron-ekzon bağlantıları hedeflenerek tasarlanmış, kütüphaneler üreticinin talimatlarına göre NexteraXT kiti (Illumina Inc., San Diego, Kaliforniya, ABD) ile hazırlanmıştır. Kalite kontrolü ardından örneklerin dizi reaksiyonları MiSeq® NGS sistemi (Illumina Inc., San Diego, Kaliforniya, ABD) ile gerçekleştirilmiştir.

Her bir örneğin dizi analizi çift yönlü olarak gerçekleştirilmiştir. *PTPN11* geni referans dizisi olarak NM_002834.5 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_002834.5/) kullanılmıştır. Okumalar, Integrative Genomics Viewer (IGV, Kaliforniya Üniversitesi, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiş ve hg19/GRCh37 insan referans genomuna göre hizalanmıştır. Minimum okuma derinliği 100x olarak belirlenmiş ve %0,5'ten daha yüksek bir frekansa sahip varyantlar filtrelenmiştir. 1000 Genom Projesi (1000 Genomes Project, <http://www.1000genomes.org/>) ve tek nükleotid polimorfizmleri veri tabanı (database of Single Nucleotide Polymorphisms, NCBI dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) kullanılarak minör alel frekansı (minör allele frequency, MAF) >%1 olan varyantlar hariç tutulmuştur. Varyantlar, insan gen mutasyon veri tabanı "Human gene mutation database" (HGMD) (5), ClinVar (6) ve Decipher (7) veri tabanları kullanılarak kontrol edilmiştir. Bilgisayar ortamında (*in silico*) tahmin algoritmaları [PolyPhen2 (8), tolere edilemeyenleri tolere edilebilirlerden ayırma "sorting intolerant from tolerant" (SIFT) (9), MutationTaster (10)] ve korunmuşluk skorları [PolyP

Tablo 1: Noonan sendromu (NS) için skorlama sistemi [van der Burgt'den (4) uyarlanmıştır]

Özellik	Major bulgular	Minör bulgular
Yüz bulguları	Tipik dismorfik yüz bulguları	NS'yi hatırlatıcı yüz bulguları
Kardiyak bulgular	Pulmoner kapak stenozu, HOCM ve/veya EKG'de tipik NS bulguları	Diğer kardiyak defektler
Boy uzunluğu	<3 persentil	<10 persentil
Göğüs duvarı yapısı	Pektus karinatum/ekskavatum	Geniş göğüs kafesi
Aile öyküsü	NS tanısı olan birinci derece akraba varlığı	Bulguları nedeniyle NS düşünülen birinci derece akraba varlığı
Diğer	Entelektüel yetersizlik, kriptorşidizm ve lenfatik displazi	Entelektüel yetersizlik, kriptorşidizm ve lenfatik displaziden biri

NS tanı kriterini: *major yüz bulgusuna ek olarak bir major veya iki minor bulguya sahip olan veya *minor yüz bulgusuna ek olarak iki major veya üç minör bulguya sahip olan hastalar NS tanı kriterini karşılamaktadır
EKG: Elektrokardiyografi, HOCM: Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

100) (<https://ccg.epfl.ch/mga/hg19/phylop/phylop.html>) yeni varyantların yorumlanmasında kullanılmıştır. Varyantların nihai sınıflandırması "American College of Medical Genetics and Genomics ve Association for Molecular Pathology" (ACMG) 2015 rehberine göre yapılmıştır (11).

Bulgular

Çalışma sonucunda sekiz olguda *PTPN11* geninde patojenik varyant saptanmıştır (2 Kadın - 6 Erkek, yaşlar: 1-17). Bu olguların yedisi klinik olarak NS ile, biri NSML ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 2). Olgularda en sık gözlenen bulgular kalp defekti (%87,5), boy kısalığı (%87,5) ve düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklardır (%87,5). Pulmoner stenoz tüm hastaların %62,5'inde, kalp defekti saptanan hastaların ise %71'inde saptanmıştır. Erkek olguların %67'sinde kriptorşidizm öyküsü vardır.

NS ile ilişkili hastalık düşünülen ve *PTPN11* mutasyon analizi yapılan 10 olguda ise hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Çalışmamızda hastalık yapıcı varyant saptanma oranı %44,4

olup sekiz hastada yedi ayrı varyant bulunmuştur. Bu varyantların hepsi heterozigot olarak gösterilmiştir (Tablo 3). Varyantların tümü ClinVar (6) ve HGMD'de (5) tanımlı olup ACMG kriterlerine göre patojenik olarak yorumlanmıştır. Aile çalışması altı olguda yapılabilmiş olup dört varyantın ailesel olduğu gösterilmiştir (maternal: 3, paternal: 1). Bu dört olgu dışında diğer olguların soy ağacı analizleri ve aile öykülerinde NS düşündürecek bulguya rastlanmamıştır. Ailesel olgularda ebeveynlere ait klinik bulgular ise şu şekildedir: Olgu 1'in babasında düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar ile pektus ekskavatum saptanmış özgeçmişinde pulmoner stenoz onarımı yapıldığı öğrenilmiştir. Olgu 4'ün annesinde boy kısalığı, üçgen yüz ve kolay morarma mevcuttur. Olgu 6 ve olgu 7'nin annelerinde NS düşündürecek yüz bulgusu bulunmazken her ikisinde de pektus deformitesi ve boy kısalığı saptanmıştır. Olgu 7'nin annesinde atriyal septal defekt öyküsü mevcuttur. Bu dört ailede bahsedilen bireyler dışında diğer aile bireylerinde hastalık yapıcı varyant tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda NS tanı kriterlerini karşılmasına rağmen 10 olguda (6 Kadın - 4 Erkek, yaşlar: 3-16) *PTPN11* dizi analizi

Tablo 2: *PTPN11* geninde mutasyon saptanan olguların tıbbi öyküsü ve klinik bulguları [klinik bulguların gruplaması van der Burg'ten (4) uyarlanmıştır]

Olgu no	Yaş/ Cinsiyet	Tanı yaşı	Boy - persentil	Yüz bulguları	Kardiyak bulgular	Göğüs duvarı	Aile öyküsü	Diğer
1	12/E	12	<-2 SD	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, miyopi, yele boyun	PS, min. AY, min. PY	-	+	Kriptorşidizm
2	16/K	12	<-2 SD	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm, mikrognati, dental maloklüzyon, yele boyun	Min AY, min. MY, hafif mitral prolapsus	-	-	İşitme kaybı, infant döneminde zayıf beslenme
3	3/E	2	<-1 SD	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, belirgin filtrum	PS, PFO	Pektus deformitesi	-	Gelişme geriliği/ entelektüel yetersizlik
4	1/K	1	<-1 SD	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş belirgin filtrum	PS	-	+	Kanama testinde bozukluk
5	8/E	7	Medyan	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş, miyopi	Konjenital sol ventrikül hipertrofisi, sekundum ASD	-	-	Unilateral işitme kaybı, multipl hiperpigmente lentignöz lekeler, kriptorşidizm, kolay morarma
6	5/E	3	<-1 SD	Üçgen yüz	PS	-	+	Kriptorşidizm, kolay morarma
7	18/E	17	<-3 SD	Üçgen yüz, düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, mikrognati, yüksek damak	PS, sağ ventrikül hipertrofisi	-	+	Kriptorşidizm, ektopik böbrek, infant döneminde zayıf beslenme
8	7/E	6	<-1 SD	Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, hipertelorizm	-	Pektus deformitesi	-	Café au lait

ASD: Atriyal septal defekt, AY: Aort yetmezliği, min.: Minimum, MY: Mitral yetmezlik, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PY: Pulmoner yetmezlik, SD: Standart sapma

sonucunda hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Bu olgular için RASopati paneli planlanmıştır.

Tartışma

Kromozom 12q24.13'te lokalize olan *PTPN11* geni, 16 ekzonlu bir gen olup, 593 aminoasitli, dört bölümlü (domain) non-reseptör tirozin fosfataz kodlamaktadır. *PTPN11* Ras/MAPK yolağında yer almaktadır. Ras/MAPK yolağı, hücre proliferasyonu, farklılaşması, metabolizması, apoptoz ve hücre sağ kalımı ile ilişkilendirilmiştir. Yolakta çok sayıda gen yer almaktadır ve bu genlerin herhangi birinden kaynaklı bozukluk birden fazla gelişimsel anomaliye neden olmaktadır (12).

RASopatiler, RAS/MAPK yolağındaki genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu hastalıklar grubunun isimlendirilmesi olup, NS bu gruptaki en sık hastalıktır (1). Sinyal yolağındaki proteinlerden birine ait genetik bir değişiklik "fonksiyon kazanımı" yolu ile RAS/MAPK yolağındaki işlev artışına/kazanımına yol açmaktadır. *PTPN11* genindeki yanlış anlamlı (missense) mutasyonların büyük çoğunluğu, fazla miktarda RAS/MAPK sinyali ileten protein ürünü katalitik bölümünü (domain) aktivasyonuna neden olmaktadır (2). Serimizde saptadığımız tüm *PTPN11* geni mutasyonları yanlış anlamlı olup genel literatür bilgisi hasta klinik bulguları ile gözden geçirildiğinde fonksiyon kazanımı yolu ile hastalık nedeni olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda saptadığımız mutasyonlar (Tablo 3) HGMD (5), ClinVar (6) ve Decipher (7) veri tabanlarında hem NS hem de çeşitli RASopatilerle ilişkilendirilmişlerdir. NSML olgusunda saptadığımız c.836A>G (p.Tyr279Cys) varyantı da daha önce NSML'li olgularda bildirilmiştir.

Çalışmamızda en çok patojenik varyant ekzon 3 (%37,5) ve ekzon 8'de (%25) saptanmıştır. Bu ekzonlar literatüre göre de en çok patojenik mutasyonu barındıran ekzonlardır (13,14). Ülkemize ait Atik ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada da ekzon 3 ve ekzon 8 mutasyon yığılımı en çok olan ekzonlardır ve c.922A>G (p.Asn308Asp) değişikliği en sık saptanan varyanttır. *PTPN11* geni patojenik varyantlarının sebep olduğu NS'de Src homoloji bölgesi 2'yi (SHP2) kodlayan bölgelerde mutasyon

sıklığının arttığı bilinmektedir (2). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak saptanan üç varyant (c.188A>G, c.214G>T, c.317A>C) SHP2 bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca literatüre göre en sık saptanan varyant olan c.922A>G (p.Asn308Asp) bizim çalışmamızda da en sık saptanan varyanttır (13).

Hasta grubumuzda yüz bulguları, kalp defekti ve boy kısalığı en sık saptanan bulgular olmakla birlikte, NS'li bireylerde görülmesi beklenen işitme kaybı, renal anomaliler, kolay morarma ve kanama bozukluklarının da saptanmış olması bu bulguların NS için uyarı olması açısından önemlidir. Çalışmamızda erkek olguların %66,6'sında kriptorşidizm saptanmıştır. Literatürde erkek hastalarda %44-94 aralığında kriptorşidizm bildirilmiştir (3,13,16). NS erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler, ancak NS erkeklerde kriptorşidizm ile ortaya çıkabileceğinden tanı almayı kolaylaştırıcı ek bulgu olması açıdan önemlidir. Ek olarak NS'ye hafif entelektüel yetersizliğin eşlik edebildiği bilinmektedir (4). Çalışmamızda sadece bir olguda (olgu 3) gelişme geriliği/entelektüel yetersizlik saptanmıştır.

Literatürde c.922A>G (p.Asn308Asp) değişikliğine sahip hastaların gelişme geriliği/entelektüel yetersizlik göstermediği, normal eğitim aldıkları bilinmektedir (3). Çalışmamızda bu değişikliğe sahip olgularda (olgu 6, olgu 7) gelişim basamakları ile bilişsel yetenekleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda *PTPN11* geninde patojenik varyant saptanan bir olgu NSML ile uyumludur (olgu 5). NSML de RASopati grubu hastalıklardan biridir ve *PTPN11* geni hastalık yapıcı varyantları NSML'de önemli rol oynamaktadır (2). NSML hipertelorizm, multipl lentijinler, kardiyak defektler, elektrokardiyogram anomalileri, işitme kaybı ve büyüme geriliği ile karakterizedir (14). Düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler, seyrek kaş, miyopi, multipl hiperpigmente lentignöz lekeler, unilateral işitme kaybı, kriptorşidizm öyküsü, konjenital sol ventrikül hipertrofisi ve sekundum atriyal septal defekt olgumuzun bulguları arasında yer alırken boyu yaşına göre normal sınırlarda saptanmıştır.

NS'nin ayırıcı tanısı geniştir. Turner sendromunun ayırıcı tanıda ilk sırada akla gelmesi gerekir. Birçok kromozomal

Tablo 3: *PTPN11* geninde saptanan hastalık yapıcı varyantların listesi (transkript: NM_002834.5)

Olgu no	Nükleotid değişimi	Amino asit değişimi	Lokasyon	Mutasyon tipi	Varyant tipi	Referans	Kalıtım	Patojenite (ACMG kriterlerine göre)
1	c.188A>G	p.Tyr63Cys	Ekzon 3	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	paternal	Patojenik
2	c.214G>T	p.Ala72Ser	Ekzon 3	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	çalışmadı	Patojenik
3	c.317A>C	p.Asp106Ala	Ekzon 3	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	de novo	Patojenik
4	c.417G>C	p.Glu139Asp	Ekzon 4	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	maternal	Patojenik
5	c.836A>G	p.Tyr279Cys	Ekzon 7	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	çalışmadı	Patojenik
6	c.922A>G	p.Asn308Asp	Ekzon 8	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	maternal	Patojenik
7	c.922A>G	p.Asn308Asp	Ekzon 8	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	maternal	Patojenik
8	c.1403C>T	p.Thr468Met	Ekzon 12	Missense (yanlış anlamlı)	SNV	ClinVar, HGMD	de novo	Patojenik

HGMD: İnsan gen mutasyon veri tabanı, SNV: Tek nükleotid varyantı, ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics ve Association for Molecular Pathology

anomali; boy kısalığı, kalp defekti ve gelişimsel geriliği içeren bulgularla kendini gösterebilir (17). Bu nedenle kromozom analizi, sonrasında da mikroarray analizinin test algoritmasında yer alması gerekir. Kromozom ve mikroarray analizi normal olan hastalarda ise RASopati ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik olarak RASopatiler içerisinde bir sendroma yönlenebiliyor ise o sendroma neden olan genin dizi analizi planlanmalıdır. Ayırıcı tanı yapılamaması durumunda hastalara RAS/MAPK yolu genlerini içeren RASopati panelleri planlanmalıdır. NS ile ilişkili hastalıklarda *PTPN11* patojenik varyantları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda mutasyon tespit oranları %22 ile %100 arasında değişmektedir (16). Ülkemize ait çalışmalarda da benzer oranlar vardır. Uludağ Alkaya ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada NS kliniği olan hastaların %50'sinde *PTPN11* mutasyonu bulunmuştur. Şimşek-Kiper ve ark.'larına (19) ait benzer bir çalışmada olguların %29'unda *PTPN11* mutasyonu saptanırken her iki çalışmada da *SOS1* gen mutasyonları NS hastalarında ikinci sıklıkta saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda olguların %44,4'ünde patojenik varyant bulunmuş olup literatür ile uyumludur. *PTPN11* geninde hastalık yapıcı varyant saptanmayan on olgu NS tanı kriterlerini karşıladığı için bu olgularda RASopati panel testlerinin yapılarak genetik çalışmanın algoritmik olarak genişletilmesi planlanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Daha geniş hasta serilerinde de algoritmik test yaklaşımlarının gözden geçirilmesi önermekteyiz.

Sonuç

Yeni nesil dizileme tabanlı RASopati panelleri NS ve NS ile ilişkili hastalıklarda yaygın olarak kullanılıyor olsa da kaynakları kısıtlı hastalarda/ülkelerde algoritmik yaklaşım maliyet-etkin olacaktır. Özellikle kromozom analizi normal ve NS tanısını klinik olarak karşılayan; dismorfik yüz bulguları, kalp defekti ve pektus deformitesi olan hastalarda *PTPN11* ekzon 3 ve ekzon 8'nin algoritmik olarak ilk sırada dizilenmesini önermekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: 2019/23, tarih: 25.04.2019).

Hasta Onayı: Hastaların ebeveynlerinden veya vasilerinden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.A., A.H.Ç., S.Ç., M.G., Konsept: Ş.A., A.H.Ç., Dizayn: Ş.A., A.H.Ç., Veri Toplama veya

İşleme: Ş.A., A.H.Ç., M.G., Analiz veya Yorumlama: Ş.A., A.H.Ç., S.Ç., M.G., Literatür Arama: Ş.A., A.H.Ç., Yazan: Ş.A., A.H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rauen KA. The RASopathies. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2013;14:355-369.
2. Riller Q, Rieux-Laucat F. RASopathies: From germline mutations to somatic and multigenic diseases. Biomed J. 2021;44:422-432.
3. Jongmans M, Otten B, Noordam K, et al. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. Horm Res. 2004;62 Suppl 3:56-9.
4. van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:4.
5. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. Hum Genet. 2014;133:1-9.
6. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res. 2018;46:D1062-D1067.
7. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. Am J Hum Genet. 2009;84:524-533.
8. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. Curr Protoc Hum Genet. 2013;Chapter 7:Unit7.20.
9. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Nat Protoc. 2009;4:1073-1081.
10. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, et al. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Nat Methods. 2014;11:361-362.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405-424.
12. Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. Trends Biochem Sci. 2003;28:284-293.
13. Musante L, Kehl HG, Majewski F, et al. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet. 2003;11:201-206.
14. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. J Med Genet. 2003;40:704-708.
15. Atik T, Aykut A, Hazan F, et al. Mutation Spectrum and Phenotypic Features in Noonan Syndrome with *PTPN11* Mutations: Definition of Two Novel Mutations. Indian J Pediatr. 2016;83:517-521.
16. Athota JP, Bhat M, Nampoothiri S, et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations. BMC Med Genet. 2020;21:50.
17. Allen MJ, Sharma S. Noonan Syndrome. StatPearls. 2021, StatPearls Publishing.
18. Uludağ Alkaya D, Lisowski C, Yeşil G, et al. Expanding the clinical phenotype of RASopathies in 38 Turkish patients, including the rare *LZTR1*, *RAF1*, *RIT1* variants, and large deletion in *NF1*. Am J Med Genet A. 2021;185:3623-3633.
19. Şimşek-Kiper PÖ, Alanay Y, Gülhan B, et al. Clinical and molecular analysis of RASopathies in a group of Turkish patients. Clin Genet. 2013;83:181-186.