

BÖLÜM 49

RASOPATİLER: NÖRO-KARDİYO-FASİYO-KÜTANÖZ SENDROMLAR

Fatma HANCI¹
Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

RAS proteinleri; hücrelerde sinyal molekülü (GTPazlar) olarak işlev gören, büyüme hormonu ve çevresel stres gibi dış uyaranlar ile reseptör aktivasyonuna yol açarak hücrenin canlı kalması, proliferasyonu ve farklılaşması gibi hücresel cevaplara yol açar.^{1,2} RAS genlerindeki somatik fonksiyon kazanımı mutasyonlarının, insan kanserlerinin üçte birinden sorumlu olduğu bulunmuştur ve bu nedenle RAS yolağı, onkogenез yönünden kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.^{2,3} Mutasyonları sonucunda pankreas ve kolon kanserlerine neden olan KRAS, melanoma neden olan BRAF ve çok çeşitli tümörlerin görülebildiği NF1 hastalığına neden olan nörofibromin geni buna örnek gösterilebilir.¹⁻³ Nörofibromatozis 1'de, NF1 mutasyonlarının tanımlanmasından sonra, Noonan ve LEOPARD (Lentiginos, Elektrokardiyografik iletim anormallikleri, Oküler hipertelorizm, Pulmoner stenoz, Anormal genitalya, büyüme geriliği, Sağırılık) ya da yeni adıyla multiple lekelerle birlikte Noonan sendromu gibi bazı sendromlarda da RAS sinyal yolağında germline mutasyonlar bulunmuştur. Kardiyo-fasyo-kütanöz ve Costello sendrom-

larının patogenezi anormal RAS sinyalinin de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.⁴ Klinik olarak en önemli Ras yolları Ras-Raf-MEK-ERK ve PI3K-Akt'ı içerir. En iyi çalışılan Ras proteinlerini üç gen kodlar: HRAS, KRAS ve NRAS.⁵ Bu hastalıklarda mutasyona uğramış genler arasında HRAS, KRAS, BRAF, NF1, SOS1, PTPN11 (SHP2'yi kodlar) ve MEK bulunur (Tablo 1,2).⁶ Germline mutasyonlar genellikle örtüşen özelliklere sahip, iyi karakterize edilmiş sendromlar olarak tanımlanırken, somatik veya mozaik mutasyonlar ise farklı fenotiplere yol açabilir (Tablo 1 ve 2).^{6,7} Bu ilişkili sendromların tanınması, uygun yaklaşım ve yönetim için esastır.

TARİHÇE VE PREVALANS

Nöro - kardiyo - fasyo - kütanöz hastalıklar olarak da bilinen RASopatilerin prevalansı 1/700-1250 olarak tahmin edilir.^{8,9} Nöro-kardiyo-fasyo-kütanöz hastalıklar arasında en sık görülen Noonan Sendromu 1968'de pediatrik kardiyolog Jacqueline Noonan tarafından tanımlanmıştır.¹⁰ Reynolds ve ark. 1986'da kardiyo-fasyo-kütanöz sendromu tanımlamışlardır; bu sendrom Noonan sendromuyla benzer

¹ Öğr. Gör. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

SONUÇ

RASopati tanısı; fenotipik özelliklerin klinik olarak tanınmasına ve daha sonra klinik tanıyı doğrulamak için kullanılan moleküler genetik testlere dayanır. Klinik ve moleküler tanı arasındaki korelasyon genellikle klinik tanı kriterlerine bağlıdır. Ayrıca, bu sendromlarla ilişkili genlerin tümü henüz tanımlanmamıştır. Genotip-fenotip korelasyonlarının literatürde birikimi moleküler tanının önemini artıracaktır. Bu, yalnızca hasta yönetimini iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda bu sendromlar için potansiyel tedaviler geliştirmek için klinik deneylerin tasarlanmasına da yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Bourne, H.R., Sanders, D.A., and McCormick, F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature*. 1990; 348: 125-132.
- Kim YE, Baek ST. Neurodevelopmental Aspects of RASopathies. *Mol Cells*. 2019 Jun 30;42(6):441-447.
- Li, S., Balmain, A., and Counter, C.M.. A model for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot. *Nat. Rev. Cancer* 2018; 18: 767-777.
- Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 1991;349:117-127.
- Rauen, K.A. The RASopathies. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2013; 14, 355-369.
- Jafry M, Sidbury R. RASopathies. *Clin Dermatol*. 2020 Jul-Aug;38(4):455-461.
- Hafner C, van Oers JM, Vogt T, et al. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi. *J Clin Invest* 2006;116:2201-2207.
- Huson S. Neurofibromatosis: emerging phenotypes, mechanisms and management. *Clin Med* 2009;8(6):611-7.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4.
- Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype: a new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116 (4):373-80.
- Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, Blumberg B, Coldwell JG, Miles PV, et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement - the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986;25(3):413-27.
- Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977;13(2):114-8.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-8.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis and management guidelines. *Pediatr* 2010;126(4): 746-59.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010;1:2-26.
- Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, et al. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 1988;31: 305-317.
- Wyre HW. Cutaneous manifestations of Noonan's syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114:929-930.
- Joyce S, Gordon K, Brice G, et al. The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofaciocutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2016;24:690- 696.
- Yapjakis C, Pachis N, Natsis S, et al. Is neurofibromatosis type 1- Noonan syndrome a phenotypic result of combined genetic and epigenetic factors? *In Vivo* 2016;30:315-320.
- Reig I, Boixeda P, Fleta B, et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: case report and clinicopathogenic review of the Neurofibromatosis-Noonan syndrome and RAS-MAPK pathway. *Dermatol Online J* 2011;17:4.
- Yapjakis C, Pachis N, Voumvourakis C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: a possible paradigm of the combination of genetic and epigenetic factors. *Adv Exp Med Biol* 2017;987:151-159.
- De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:1092-1.
- Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A* 2006;140:740- 746.
- Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, et al. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002;39:571-574.
- Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004;41, e68.
- Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
- Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. *Genet Med* 2012;14:285-292.
- Mancini GM, van Diggelen OP, Kleijer WJ, et al. Studies on the pathogenesis of Costello syndrome. *J Med Genet* 2003;40, e37.
- Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C:42-48.
- Costello Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders). 2018. <https://rarediseases.org/rare-diseases/costello-syndrome>.
- Kim YE, Baek ST. Neurodevelopmental Aspects of RASopathies. *Mol Cells*. 2019 Jun 30;42(6):441-447.

32. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833-842.
33. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;134:e1149-e1162.
34. van Den Berg H, Hennekam RC. Acute lymphoblastic leukaemia in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 1999;36:799-800.
35. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEO-PARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C:83-89.
36. Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. University of Washington, Seattle: GeneReviews. 2012.
37. Koh, H.Y., Kim, S.H., Jang, J., et al. BRAF somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors. *Nat. Med.* 2018;24, 1662-1668.
38. Yoon, G., Rosenberg, J., Blaser, S., and Rauen, K.A. Neurological complications of Cardio-Facio-Cutaneous syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49, 894-899.
39. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14. quiz 15-16.
40. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996;33:2-17.
41. Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A.* 2006; 140A:2749-56.
42. Stevenson DA, Viskochil DH, Rope AF, Carey JC. Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype. *Clin Genet.* 2006; 69:246-53.
43. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75-86.
44. Adil A, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1. 2021 May 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
45. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14. quiz 15-16.
46. Stevenson D, Viskochil D, Mao R. Legius syndrome. University of Washington, Seattle: GeneReviews. 2015.
47. Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat* 2012;33: 1538-1546.
48. Muram-Zborovski TM, Stevenson DA, Viskochil DH, et al. SPRED 1 mutations in a neurofibromatosis clinic. *J Child Neurol* 2010 Oct;25(10):1203-9.
49. Denayer E, Chmara M, Brems H, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat* 2011;32:1985-98.
50. Luo S, Tsao H. Epidermal, sebaceous, and melanocytic nevoid proliferations are spectrums of mosaic RASopathies. *J Invest Dermatol* 2014;134:2493-2496.
51. Prieto-Barrios M, Llamas-Martin R, Velasco-Tamariz V, et al. Phacomatosis pigmentokeratolica: a case of HRAS mosaicism causing rhabdomyosarcoma. *Br J Dermatol* 2018;17.
52. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformationarteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003;73:1240-1249.
53. Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformationarteriovenous malformation. *Hum Mutat* 2013;34:1632-1641.
54. Digilio MC, Lepri F, Baban A, et al. RASopathies: clinical diagnosis in the first year of life. *Mol Syndromol* 2011;1:282-289.
55. Leung GKC, Luk HM, Tang VHM, et al. Integrating functional analysis in the next-generation sequencing diagnostic pipeline of RASopathies. *Sci Rep* 2018;8:2421.
56. Bhoj EJ, Yu Z, Guan Q, et al. Phenotypic predictors and final diagnoses in patients referred for RASopathy testing by targeted next-generation sequencing. *Genet Med* 2017;19:715-718.
57. Ütine GE, Rasopatiler: Nöro-Kardiyo-Fasiyo-Kütanöz Sendromlar, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011;7(2):92-8.
58. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:287-294.
59. Acosta MT, Kardel PG, Walsh KS, et al. Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study. *Pediatr Neurol* 2011;45:241-245.
60. Rauen KA, Banerjee A, Bishop WR, et al. Costello and cardio-faciocutaneous syndromes: moving toward clinical trials in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C:136-146.