

Olgu

Smith-Magenis Sendrom'lu Bir Olgu

A Case of Smith-Magenis Syndrome

Zeynep Esener¹, İbrahim Tekedereli¹¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Smith-Magenis sendromu (SMS) fasyal dismorfizm, gelişim basamaklarında gecikme, bilişsel gerilik, karakteristik davranış paterni ve uyku bozuklukları ile karakterize genetik bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda fasyal dismorfizm, gelişimsel gecikme ve bilişsel gerilik nedeni ile SMS tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Smith-Magenis sendromu, 17p11.2 delesyon sendromu, *RAII*

Abstract

Smith-Magenis syndrome is a genetic disorder characterized by facial dysmorphism, developmental delay, cognitive retardation, characteristic behavior pattern and sleep disturbance. In this study we report a Smith Magenis Syndrome patient with facial dysmorphism, developmental delay and cognitive retardation.

Keywords: Smith-Magenis syndrome, 17p11.2 deletion syndrome, *RAII*

Giriş

Smith-Magenis sendromu (SMS) yaşla belirginleşen fasyal dismorfizm, gelişim basamaklarında gecikme, bilişsel gerilik, karakteristik davranış paterni ve uyku bozuklukları ile karakterize bir genetik hastalıktır. İnfant döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü, hiporefleksi, uyku bozuklukları görülebilmektedir. SMS'li olguların büyük kısmında bilişsel gerilik hafif/orta düzeydedir. Karakteristik davranış paterninde hiperaktivite, dikkat eksikliği, dürtü bozuklukları, öfke nöbetleri, saldırganlık, kendi kendine zarar verme, kendini ısırma, tuvalet alışkanlığı kazanmada güçlük, vücut boşluklarına yabancı cisim yerleştirme ve kendi kendine sarılma, parmak yalama ve sayfayı çevirme hareketi gibi stereotipik hareketler gözlenebilmektedir (1).

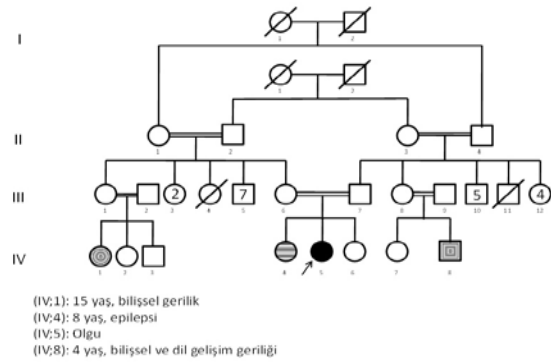
SMS'de brakisefali, geniş/ kare yüz, belirgin alın, sinofiri, yukarı yönlü palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, geniş burun köprüsü, midfasyal hipoplazi, kısa burun, bebeklik döneminde mikrognati saptanır. İlerleyen yaşlarda prognatizm, belirgin ağız görüntüsü, dışa dönük üst dudaklar ve boksör yüzü görünümü daha belirgin hale gelir (2).

SMS, 17. kromozom kısa kolu 11.2 bölgesinin interstisyel delesyonu ile oluşmaktadır ve bu bölge *RAII* genine karşılık gelmektedir. Olguların yaklaşık %95'inde 17p11.2 veya *RAII* geninde delesyon, %5-10'unda *RAII* mutasyonu

saptanabilmektedir (3). Bu çalışmamızda, dismorfik bulguları SMS ile uyumlu olan ve moleküler sitogenetik testlerle tanısı doğrulanan bir olgu, literatür ışığında sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Gelişimsel ve bilişsel gerilik nedeni ile tıbbi genetik polikliniği'ne başvuran 2,5 yaşındaki kız olgu değerlendirildi. Olgu, çift 1. derece kuzenler olan 31 yaşındaki anne ve 39 yaşındaki babanın 3 çocuğundan ikincisidir (Şekil 1). Olgunun 8 yaşındaki kız kardeşinde epilepsi, teyzesinin 15 yaşındaki kız çocuğunda bilişsel gerilik, konuşmada gecikme; halasının 4 yaşındaki erkek çocuğunda bilişsel gerilik bildirildi.



Şekil 1. Aile ağacı, ailede çok sayıda akraba evliliğinin olduğunu bununla birlikte bilişsel gerilik ve epilepsi hastalarının varlığını ortaya koymaktadır.

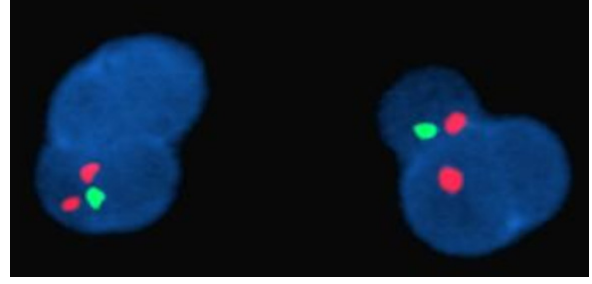
Antenatal dönemde ultrasonografi ile renal ektazi ve intrauterin büyüme geriliği saptanan ve 34. gebelik haftasında spontan vajinal doğum ile 1700 gram olarak doğan olguda, postnatal değerlendirmelerde renal ektazi, sekundum tip atriyal septal defekt, periferik pulmoner stenoz, patent foramen ovale saptanmıştır. Fasiyal dismorfizm ve ek anomaliler sebebi ile çalışılan karyotip analizi 46, XX olarak belirlendi. İnfant ve süt çocukluğu döneminde akut bronşiyolit, bronkopnömoni ve otitis media nedenleri ile sık hastane yatışı öyküsü bildirildi. Uyku paterninin infant döneminden itibaren düzensiz olduğu, gece uykuları ve toplam uyku süresinin kısa ve uykuda solunum paterninin düzensiz olduğu saptandı. Davranış paterni sorgulandığında; hiperaktivite ve kendi vücuduna sarılma ve parmaklarını ısırma davranışları olduğu belirlendi.

Fizik muayenede; tartısı 12,4 kg (10-25 p), boyu 83,1 cm (-2,48 SD), baş çevresi 48,5 cm (25-50 p) olarak ölçüldü. Brakisefali, kısa boyun, geniş/kare yüz, belirgin alın, derin yerleşimli gözler, midfasiyal hipoplazi, everte ve tente şeklinde üst dudak (Resim 1A), prognatizm, harita dil saptandı (Resim 1B). Ellerde brakidaktili ve fetal parmak yastıkçıları, ayaklarda fetal parmak yastıkçıları ve pes planus gözlemlendi.



Resim 2. Dismorfolojik muayenede; kare yüz, geniş alın, everte ve tente üst dudak, derin yerleşimli gözler (A), harita dil (B). Resimler için ailenin yazılı onamı alınmıştır.

Klinik bulgular eşliğinde olguda Smith-Magenis sendromu düşünülerek olgudan alınan periferik kan örneğinden Smith-Magenis/Miller Dieker (SMS/MDIL) FISH probu ile FISH analizi çalışıldı. FISH analizi sonucunda 200 hücrede delesyon saptandı (Şekil 2). Tanının doğrulanması ve delesyonun boyutunun belirlenmesi amacıyla yapılan mikroarray analizinde 17p11.2 bölgesinde 3,6 MB'lık kayıp saptandı.



Şekil 2. FISH analizlerinde 17p11.2 bölgesinde tek sinyal alınmıştır. Kırmızı sinyaller kontrol bölgesini, yeşil sinyaller 17p11.2 (SMS) bölgesini temsil etmektedir.

Tartışma

SMS veya 17p11.2 Mikrodelesyon Sendromu'nun sıklığı 1/15.000-1/25.000 olarak bildirilmektedir (4). Klasik SMS'li olgularda 17p11.2 bölgesinde yaklaşık 3,5 Mb'lık delesyon tanımlanmaktadır (1). Sendromun kliniğinden 17p11.2 bölgesindeki *RAI1* geninin protein ürünü (Retinoik Asit protein 1) eksikliği sorumludur. *RAI1* geni, 6 ekzonlu 650 kb büyüklüğünde bir gen olup ilk olarak 1999 yılında, çeşitli nörolojik bozukluklar ve malign hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. *RAI1*'in bir sirkadiyen ritim regülatörü olan *CLOCK* gen ekspresyonunda önemli bir pozitif regülatör olduğu saptanmıştır (5). Bu durum olgumuzda olduğu gibi SMS'nin tipik uyku paternini açıklamaktadır.

SMS'nin allelik hastalıkları arasında Hereditör Basınca Duyarlı Nöropati (HNPP) ve 17p11.2 duplikasyon sendromu (Potocki-Lupski sendromu) yer almaktadır. Delesyona uğrayan bölgenin *PMP22* genine kadar genişlediği olgularda HNPP görülebilmektedir. Olgumuzda delesyona uğrayan bölge *PMP22* genine kadar uzanmamaktadır.

Tedavide özel eğitim, konuşma terapileri, davranışsal ve duyuşsal entegrasyon terapileri önerilmektedir. Ayrıca, dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite tedavisinde psikotropik ilaçlardan faydalanılmaktadır (6). Uyku problemlerine yaklaşımda $\beta 1$ adrenerjik antagonistler (7), melatonin analogları (8) kullanılmaktadır..

İzlemde belirli aralıklarla genel muayene, nörolojik değerlendirme, göz ve kulak burun boğaz değerlendirmesi, davranış problemleri açısından izlemi, immunoglobulinler ve lipit profil takibi önerilmektedir. SMS olguların tamamına yakını *de novo* mutasyonla ortaya çıkmaktadır. Maternal mosaizmin olduğu 1 vaka bildirilmiştir (9). Olası tekrar riskini belirlemek için anne baba için kromozom analizi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, et al. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med* 2003; 5(6): 430-4.
2. Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet* 2007; 71(6): 540-50.
3. Vilboux T, Ciccone C, Blancato JK, et al. Molecular analysis of the Retinoic Acid Induced 1 gene (RAI1) in patients with suspected Smith-Magenis syndrome without the 17p11.2 deletion. *PLoS One* 2011; 6(8): e22861.
4. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49(6): 1207-18.
5. Williams SR, Zies D, Mullegama SV, et al. Smith-Magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian rhythmicity. *Am J Hum Genet* 2012; 90(6): 941-9.
6. Laje G, Bernert R, Morse R, et al. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C(4): 463-8.
7. De Leersnyder H, De Blois MC, Claustrat B, et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001; 139(1): 111-6.
8. De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC, et al. "Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome." *J Med Genet* 2003; 40(1): 74-8.
9. Zori RT, Lupski JR, Heju Z, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith-Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *Am J Med Genet* 1993; 47(4): 504-11.

Sorumlu Yazar

İbrahim TEKEDERELİ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, MALATYA, TÜRKİYE