

SECKEL SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

*Salih COŞKUN¹, Serkan KURTGÖZ², Ayşe TOSUN³, Ece KESKİN²,
Gökay BOZKURT²*

ÖZET

Seckel sendromu boy kısalığı, mikrosefali, çıkık burun (gaga burun) ve tipik yüz görünümü ile karakterize otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır (1). Ateş ve emmeme yakınmasıyla pediatri polikliniğine başvuran üç aylık erkek hasta atipik yüz görünümü nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 2570 gram (<3 persentil), boyu 50 cm (<3 persentil) ve baş çevresi 29 cm (<3 persentil) idi, genel durumu iyi, bilinci açık, malnutre görünümde idi. Olguda, orantılı boy kısalığı, mikrosefali, ön fontanel küçüklüğü, yassı (geriye düşük) alın, mikrognati, düşük ve malforme kulaklar, göreceli büyük göz ve kulaklar, çıkık gaga burun, yüksek damak ve üçgen dar yüz görünümü mevcuttu. Kemik surveyde bilateral 12. kosta kemikleri yoktu. Olguya klinik olarak Seckel sendromu tanısı konuldu. Bu olgu ile mikrosefali ve tipik yüz görünümü olan hastalarda, Seckel sendromu olabileceğini hatırlatmak istedik.

Anahtar sözcükler: Mikrosefali, mental retardasyon, mikrognati

Seckel Syndrome: A Case Report

SUMMARY

Seckel syndrome is an autosomal recessive disease characterized by short stature, microcephaly, prominent nose (beaked nose), and typical facial appearance (1). Three-month-old male patient was brought to pediatrics clinic with the complaints of fever and poor sucking, and referred to us because of atypical facial appearance. Physical examination revealed that he had a good general condition, was conscious, and had the appearance of malnutrition. Body weight was 2570 gr (<3rd percentile), length was 50 cm (<3rd percentile) and head circumference was 29 cm (<3rd percentile). The patient had proportionate short stature, microcephaly, the small anterior fontanelle and sloping forehead, micrognathia, low-set and malformed ears, relatively large eyes and ears, prominent nose (beaked nose), high palate, narrow triangular facial appearance. Bilateral 12th ribs were not seen with bone survey. The patient was diagnosed clinically with Seckel syndrome. We want to remind that this case, and therefore patients with microcephaly and typical facial appearance may have Seckel syndrome.

Key words: Microcephaly, mental retardation, micrognathia

Seckel sendromu (SCKL) [Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM) (#210600)], boy kısalığı, mikrosefali, çıkık burun (gaga burun) ve tipik yüz görünümü ile karakterize otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır¹. Seckel sendromu, ilk defa 1960 yılında Seckel HPG, tarafından tanımlanmıştır. Seckel 70'den fazla vaka rapor etmiştir fakat bunların büyük bir çoğunluğu klinik heterojenite göstermektedir². Bu sendrom genetik heterojenite de göstermektedir. Bazı vakalarda 3q11.1-q24 lokusunda ATR geninde (Ataxia-telanjektazi ve RAD3 ilişkili protein) mutasyon saptanmıştır. Diğer lokuslar ise kromozom 3, 13 ve 18 üzerinde bulunmaktadır³. Etkilenmiş bireylerde kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve santral sinir sistemi anomalileri de eşlik edebilir. Seckel sendromu insidansı cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 1:10000 canlı doğum olarak rapor edilmiştir⁴.

Bu makalede ateş, emmeme yakınmasıyla getirilen atipik yüz görünümü ve mikrosefalisi nedeniyle SCKL tanısı alan 3 aylık erkek çocuk, sendromun nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

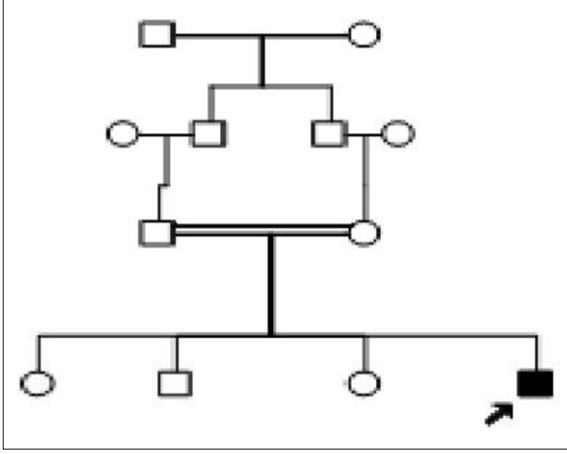
Proband (İndeks vaka) üç aylık erkek hastaydı. Ateş, emmeme yakınmasıyla çocuk polikliniğine başvuran hasta, atipik yüz görünümü nedeniyle genetik polikliniğine yönlendirilmişti. Özgeçmişinde; 35 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 4. yaşayan olarak sezeryan ile 1850 gram (<3 persentil) ve boy 47 cm (<3 persentil) olarak doğmuş. Soy geçmişinde; anne-baba arasında 1. derece kuzen evliği vardı (amca çocukları) (Şekil 1). Gebelikte X-ray maruziyeti, enfeksiyon geçirme, ilaç alımı, alkol alımı ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık, malnutre görünümde idi (Resim 1). Vücut ağırlığı 2570 gram (<3 persentil), boyu 50 cm (<3 persentil) ve baş çevresi 29 cm (<3 persentil) idi. Hastada orantılı boy kısalığı, mikrosefali, ön fontanel küçüklüğü, yassı alın, mikrognati, düşük ve malforme kulaklar, göreceli büyük göz ve kulaklar, çıkık gaga burun, yüksek damak ve üçgen dar yüz görünümü mevcuttu (Resim 2, 3). Göz dibi muayenesi ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında hemoglobin 9.2 mg/dL idi, tam idrar tetkiki

¹Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, VAN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, AYDIN, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, AYDIN, TÜRKİYE

ve diğer rutin biyokimyasal tetkikleri normaldi. TORCH paneli normaldi. Kemik surveyde bilateral 12. kosta kemikleri yoktu. Ekokardiyografi ve batin ultrasonografisi normaldi. Periferik kandan kromozom analizinde (G-bantlama, 450-550 bant çözünürlük) 46,XY normal konstitüsyonel karyotip saptandı. Olguda bu bulgularla Seckel sendromu düşünüldü. Olgu, kronolojik yaşı 16 aylık iken Vineland uyum davranış ölçeği ve Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri (AGTE) ile değerlendirildiğinde, 3 aylık bir gelişim gösterdi. IQ düzeyinin 0-20 arasında bulunması ile çok ağır mental retarde olarak kabul edildi. Olgu şu an 3 yaşında olup ağır mental retardasyon ile polikliniğimizde izlenmektedir.



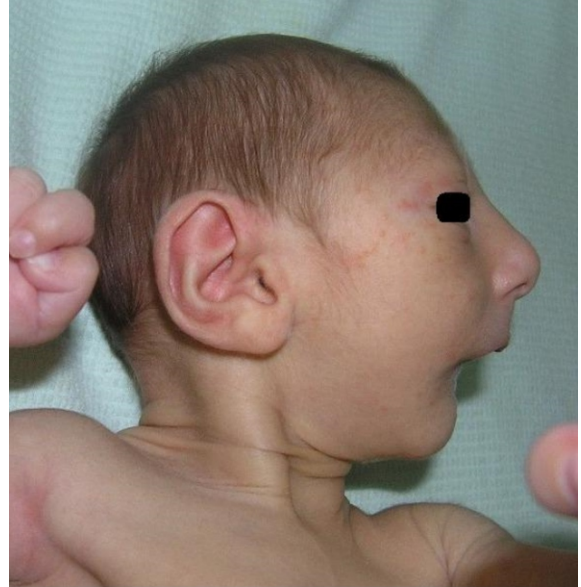
Şekil 1. Hastanın soyağacı.



Resim 1. Hastanın genel görünümü.



Resim 2. Hastanın ön profil görünümü.



Resim 3. Hastanın yan profilden görünümü.

TARTIŞMA

Seckel sendromu nadir, klinik ve genetik olarak heterojen, kalıtsal bir gelişim bozukluğudur. Seckel sendromu orantılı boy kısalığı, mental retardasyon ve mikrosefali, yassı alın, dar yüz, çıkık gaga burun, mikrognati içeren karakteristik yüz görünümü bulunmaktadır. Karakteristik yüz görünümünden dolayı “Bird-headed Dwarfizm” olarak ta isimlendirilmektedir⁵. Diğer bulguları ise düşük doğum ağırlığı, sekonder prematür synostosis, kemik yaşı geriliği, aşağıya eğimli palpebral fissürler,

göreceli büyük gözler, aşağı yerleşimli malforme kulaklar, kulak lobu yokluğu, beşinci parmakta klinodaktili, radius başı çıkığı, sadece 11 çift kosta, diş anomalileri, anemi ve pansitopeni gibi hematolojik anomalilerdir¹. Olguda orantılı boy kısalığı, mikrosefali, ön fontanel küçüklüğü, yassı alın, mikrognati, düşük ve malforme kulaklar, göreceli büyük göz ve kulaklar, çıkık gaga burun, yüksek damak, sadece 11 çift kosta, büyüme-gelişme geriliği, mental retardasyon ve anemi mevcuttu.

Mikrosefali, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Mikrosefali yapan başlıca nedenler kromozomal hastalıklar (Trizomi 21, 18, 13, Cri-du chat sendromu, Angelman, Prader-Willi sendromu), nöronal migrasyon anomalileri, tek gen hastalıkları (Smith-Lemni-Opitz, Cornelia de-Lange, SCKL, Cockayne sendromu), konjenital enfeksiyonlar (rubella, sitomegalovirus, toxoplazma), toksik maruziyet (radyasyon, fetal alkol sendromu, maternal fenilketonuri) ve sistemik hastalıklar (kronik kardiyak ve akciğer hastalıkları, malnutrisyon, kronik böbrek yetmezliği)'dir⁶.

Seckel sendromunda ağır mental retardasyon sık görülen bir bulgudur. Hastaların yarısında IQ düzeyi % 50'den daha azdır⁷. Olgumuzda da IQ düzeyinin 0-20 arasında bulunması ile çok ağır mental retardasyon bulunmaktaydı.

İnsanda 11 çift kosta bulunması nadir karşılaşılan bir anomalidir. Sıklıkla Down sendromu gibi kromozomal anomalilerinde ve bazı tek gen hastalıklarında (Diamond-Blackfan anemisi; Spondilometafizyal displasi, Kamptomelik displasi, Atelosteogenesis tip I; Mikrosefali Osteodisplastik, Primordial Dwarfism, Tip I; X-Linked Mental Retardasyon Sendrom; Omfalosel-Ekstrofi-imperfore Anus-Spinal Defekt; Spondiloeipimetafizyal Displasi eklem laksisite Sendromu) görülebilir⁸. Seckel sendromunun nadir bir bulgusu olan 11 çift kosta hastamızda da bulunmaktaydı.

Etkilenmiş bireylerde yapılan genetik haritalandırma da 4 farklı lokus tespit edilmiştir. Tespit edilen bu lokuslara göre Seckel sendromu dört alt tipe ayrılmıştır. Bunlar; SCKL1 (#210600): 3q22.1-q24, ataksi telanjektazi ve RAD3-ilişkili protein geni; SCKL2 (%606744): 18p11.31-q11.2; SCKL3 (%606644): 14q231; SCKL4 (#613676): 13q12, sentromerik protein J geni (CENPJ). Her dört lokusta otozomal resesif kalıtım özelliği göstermektedir⁹⁻¹².

Seckel sendromu genetik olarak heterojen olduğundan ATR ve CENPTJ genindeki mutasyonlara yönelik moleküler testler, hastalığın tanısını kesinleştirmek için yeterli değildir. Genetik heterojenite gösterdiği için moleküler prenatal tanısı zordur. Ancak SCKL'li kardeşten mutasyon belirlenebilirse ailenin diğer gebeliklerinde moleküler prenatal tanı yapılabilir. Olgunun tanısı, moleküler testler teknik nedenlerle yapılamadığı için klinik olarak konuldu. Aileye sonraki gebeliklerinde bu

hastalığın %25 oranla tekrarlayabileceği anlatıldı ve genetik danışmanlık verildi.

Bu olgu ile, mikrosefali ve tipik yüz görünümü olan hastalarda SCKL olabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- 1- Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. Sixth Edition: WB Saunders, Philadelphia 2005:108-10.
- 2- Casper AM1, Durkin SG, Arlt MF, Glover TW. Chromosomal instability at common fragile sites in Seckel syndrome. Am J Hum Genet 2004;75:654-60.
- 3- Rauch A. The shortest of the short: Pericentromeric mutations and beyond. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:125-30.
- 4- Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling, Humana Press Inc, New Jersey, 2006: 847-77.
- 5- Harsha Vardhan BG, Muthu MS, Saraswathi K, Koteeswaran D. Bird-headed dwarf of Seckel. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2007;25:8-9.
- 6- Kinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics, 18th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 2007: 2443-56.
- 7- Thompson E, Pembrey M. Seckel syndrome: an overdiagnosed syndrome. J Med Genet 1985;22:192-201.
- 8- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/clinicalSynopsis/210600\(11 pair of ribs\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/clinicalSynopsis/210600(11%20pair%20of%20ribs))
- 9- Goodship J, Gill H, Carter J, Jackson A, Splitt M, Wright M. Autozygosity mapping of a Seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1-q24. Am J Hum Genet 2000;67:498-503.
- 10- Børglum AD, Balslev T, Haagerup A, Birkebæk N, Binderup H, Kruse TA, Hertz JM A new locus for Seckel syndrome on chromosome 18p11.31-q11.2. Eur J Hum Genet 2001;9:753-7.
- 11- Kilinc MO, Nimis VN, Ugur SA, Tuysuz B, Seven M, Balci S, Goodship J, Tolun A. Is the novel SCKL3 at 14q23 the predominant Seckel locus? Eur J Hum Genet 2003;11:851-7.
- 12- Al-Dosari, MS., Shaheen R, Colak D, Alkuraya, FS. Novel CENPJ mutation causes Seckel syndrome. J Med Genet 2010;47:411-4.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Salih COŞKUN
Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Tıbbi Genetik Kliniği, VAN, TÜRKİYE

E-Posta : scoskun9@gmail.com

Geliş Tarihi : 06.01.2012

Kabul Tarihi : 11.01.2013