

# Bıçağın İki Yüzü: Kromozom 17p11.2 Delesyon ve Duplikasyon Sendromları

*Two Sides of the Blade: Chromosome 17p11.2 Deletion and Duplication Syndromes*

<sup>1</sup>Turgay Çokyaman, <sup>2</sup>Ülgen Özcan Erdem, <sup>3</sup>Hakan Aylanç, <sup>3</sup>Fatma Silan

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

## Özet

Potocki-Lupski ve Smith-Magenis sendromları insan 17. kromozom kısa kolu (11.2 bandı) ile ilişkili sendromlardır. Bu bölgenin duplikasyonu Potocki-Lupski, delesyonu ise Smith-Magenis sendromu olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında nadir görülen bu hastalıkların tipik fenotipik özellikleri olsa da tanı ileri genetik analizlerle konulmaktadır. Bu makalede nörolojik gelişimsel gerilik başta olmak üzere bu iki sendromun neden olduğu diğer nörolojik komplikasyonları belirtmeyi ve pediatri klinisyenlerinin bu sendromlara dikkatini çekmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Potocki-Lupski sendromu, Smith-Magenis sendromu, çocuk, nörolojik gelişimsel gerilik.

## Abstract

Potocki-Lupski and Smith-Magenis syndromes are associated with the human 17th chromosome short arm (11.2 band). Duplication of this region is defined as Potocki-Lupski syndrome, and its deletion is defined as Smith-Magenis syndrome. Although these diseases, which are rare in childhood, have typical phenotypic features, the diagnosis is made with advanced genetic analysis. In this article, we aimed to point out especially neurological developmental delay and other neurological complications caused by these two syndromes and draw the attention of pediatric clinicians to these syndromes.

**Keywords:** Potocki-Lupski syndrome, Smith-Magenis Syndrome, child, neurodevelopmental delay.

## Correspondence:

Turgay ÇOKYAMAN  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim  
Dalı, Çanakkale, Türkiye  
e-mail: drturgay@comu.edu.tr

*Received 23.06.2020 Accepted 14.09.2020 Online published 15.09.2020*

## 1. Giriş

Potocki-Lupski ve Smith-Magenis sendromları insan 17. kromozom kısa kolu 11.2 bantıyla ilişkili sendromlardır. Bu bölgenin duplikasyonu Potocki-Lupski sendromu, delesyonu Smith-Magenis sendromu olarak tanımlanmaktadır [1].

Smith-Magenis sendromu (SMS; OMIM#182290) kraniofasiyal ve iskelet anomalileri, gelişimsel basamaklara ulaşmada gecikme, zihinsel yetersizlik, uyku bozuklukları, kendine zarar verme ve dikkat çekici anormal davranışlar ile karakterizedir [2]. Genellikle sporadiktir ve kromozom 17p11.2 retinoik asit bağlı 1 (RAI1) genini kapsayan mikrodelesyon veya RAI1 geninde yeni bir mutasyon sonucu oluşmaktadır. İnsidansının yaklaşık 1/15.000-25.000 olduğu tahmin edilmektedir [3].

Potocki-Lupski sendromu (PTLS; OMIM#610883), minor fasiyal dismorfolojik bulgular, nörogelişimsel gerilik, konuşma geriliği, dikkat eksikliği/hiperaktivite ve otistik spektrum bozukluğunun görülebildiği nadir genetik bir hastalıktır. PTLS sporadiktir ve kromozom 17p11.2'de 3.6 megabazlık de-novo mikroduplikasyon sonucu oluşmaktadır. İnsidansının SMS'ne benzer şekilde 1/25.000 olduğu tahmin edilmektedir [4].

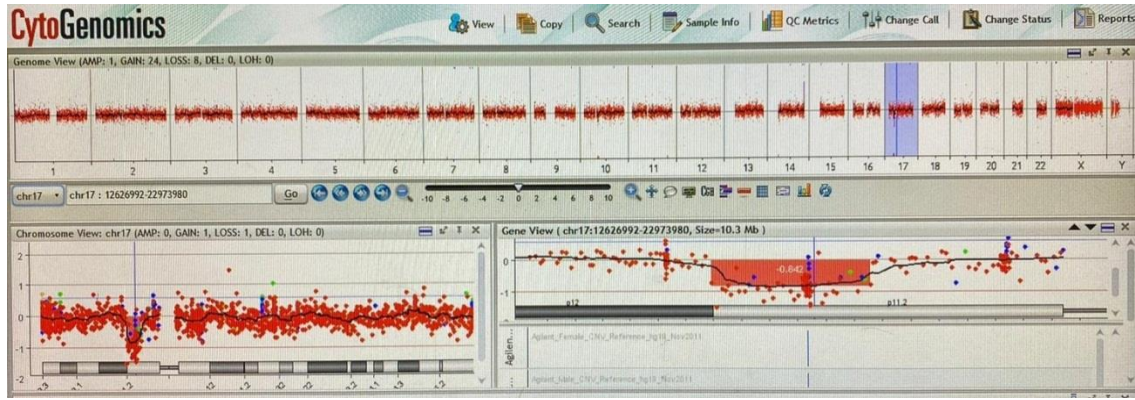
### Olgu-1

Üç buçuk yaşında erkek çocuk uyku bozukluğu, kendine zarar verici davranışlar ve

hiperaktivite şikayetleri nedeniyle getirildi. Baş çevresi 52 cm (75-90 persentil), vücut ağırlığı 14 kg (10-25 persentil), boyu 95 cm, (3-10 persentil) tespit edildi. Baş tutmanın 3 aylık, desteksiz oturmanın 1 yaşında ve yürümenin ise 2,5 yaşında başladığı öğrenildi. Anlaşılır konuşmasının 2 yaşından sonra olduğu söylendi. Yapılan Denver II gelişim tarama testinde tüm alanlarda yaşına göre geriliğinin olduğu ve 1,5-2 yaş arası gelişim düzeyine sahip olduğu tespit edildi. Prenatal ve natal hikayesinde 34 yaşındaki annenin gestasyonel diyabetes mellitus nedeniyle takip edildiği ve 5. gebeliğinden 5. yaşayan bebek olarak, 36. gebelik haftasında fetal distress nedeniyle sezaryen ile 2295 gr doğum ağırlığında doğurtulduğu ve postnatal solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 15 gün yatırılarak izlendiği öğrenildi. Ebeveynler arasında ikinci derece akrabalık olduğu ancak ilk dört çocuğun sağlıklı olduğu bilgisi verildi. Fizik muayenede el parmaklarında sindaktili, lingual frenulum, kulak kepçesi düşüklüğü, belirgin alt çene, derin yerleşimli gözler ve burun kökü basıklığı gibi dismorfolojik bulguların saptanması üzerine yapılan kromozom analizinde 46, XY genotipi saptandı (Resim-1). Kan biyokimyası ve TORCH serolojisi ve beyin BT'sinde anormallik saptanmadı. Olgunun array CGH analizinde 17p11.2 delesyonu (Smith-Magenis sendromu) tespit edildi (Resim-2).



**Resim 1.** Smith-Magenis sendromu tanımlı hastaya ait görselde a; kulak kepçesi düşüklüğü, b; belirgin alt çene, c; burun kökü basıklığı gibi dismorfolojik bulgular gösterilmektedir.



**Resim 2.** Smith-Magenis sendromu tanılı olgunun array CGH analizinde 17p11.2 delesyonu ilgili görselde kare içine alınmıştır. Soldaki küçük karede kromozomal kayıp, sağdaki büyük karede ise kromozom üzerindeki 2812 kilobazlık kayıp gösterilmektedir.

### Olgu-2

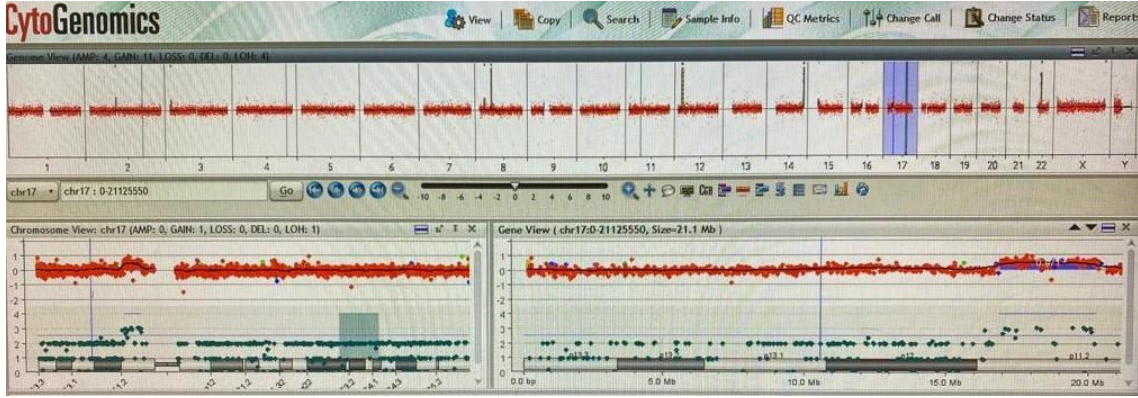
Onbir yaşında kız çocuğu dikkat eksikliği, algılamada bozukluk ve ders başarısızlığı şikayetleriyle getirildi. Prenatal ve natal hikayesinde 25 yaşında annenin üçüncü gebeliğinden ilk yaşayan bebeği olarak, termine elektif sezaryenle 2750 gr doğum ağırlığında doğurtulduğu ve resüstasyon ihtiyacının olmadığı öğrenildi. Annenin ilk iki gebeliğinin ilk trimesterda düşükle sonuçlandığı bildirildi. Postnatal hikayesinde yenidoğan döneminde idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile 10 gün yatırılarak antibiyotik tedavisi verildiği öğrenildi. Nörogelişimsel basamakların geriden takip edildiği, yürümenin 2 yaşında ve parmak ucuna basma şeklinde olduğu, konuşmanın ise 3 yaşında başladığı belirtildi. Nöbet hikayesi olmayan hastanın görme ve işitme muayeneleri normaldi. Fizik muayenede baş çevresi 55 cm (50-75 persentil), vücut ağırlığı 27 kg (10-25

persentil), boyu 135 cm (3-10 persentil) idi. Fasiyal dismorfizm (triangüler yüz, belirgin alın, mikrognati, ince üst dudak, düzensiz kaşlar) tespit edildi (Resim 3). Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri hiperaktif, Babinski refleksi ekstansör bulundu ve kas gücü tüm ekstremitelerde 5/5 olarak değerlendirildi. Ciltte sol uyluk posterior bölgede 1x1 cm hipopigmente makül görüldü. Kan biyokimyası, TORCH serolojisi ve beyin MR'ında anormallik saptanmadı. WISC-R zeka testinde orta derecede zeka geriliği tespit edildi. Kromozom analizi 46, XX saptanan hastanın array CGH analizinde 17p11.2 duplikasyonu (Potocki-Lupski sendromu) saptandı (Resim 4).

Her iki olgu için ebeveynlere gerekli bilgilendirme yapılarak, bilimsel yayın için imzalı onamları alındı.



**Resim 3.** Potocki-Lupski sendromu tanılı hastaya ait görselde a; triangüler yüz ve düzensiz kaşlar, b; ince üst dudak, c; belirgin alın, d; mikrognati gibi dismorfolojik bulgular gösterilmektedir.



**Resim 4.** Potocki-Lupski sendromu tanılı olgunun array CGH analizinde 17p11.2 duplikasyonu ilgili görselde kare içine alınmıştır. Soldaki küçük karede kromozomal kayıp, sağdaki büyük karede ise kromozom üzerindeki 3388 kilobazlık kazanç gösterilmektedir.

## 2. Tartışma

Potocki Lupski ve Smith Magenis sendromları (PTLS ve SMS) nadir görülen genetik bozukluklardır. Fiziksel, gelişimsel ve nörolojik anormalliklerin yanı sıra davranışsal bozuklukların görülmesi ortak klinik özellikleridir [5].

Smith-Magenis sendromu (SMS) brakisefali, frontal çıkıklık, hipertelorizm, kalın ve birleşik kaşlar (synophrys), yukarı eğimli palpebral fissürler, orta yüz hipoplazisi, basık burun kökü ve geniş kare şeklinde yüz, uzamış ve yukarı kalkık üst dudak, yaşla prognatizme değişim gösteren infantil mikrognati, yarık dudak veya damak, brakidaktili, büyüme geriliği, dental bozukluklar ve skolyoz gibi fasiyal ve iskelet anomalileri ile karakterizedir. Kronik kulak enfeksiyonları, işitme kaybı ve kısık ses tonu özellikleri de görülebilmektedir. Nörolojik olarak hafifden ağıra kadar değişen derecelerde gelişimsel gerilik veya zihinsel yetersizlik, nöbetler, uyku bozuklukları ve kendi kendine zarar verme ve kendine sarılma gibi stereotipik hareketler de görülmektedir. Özellikle erken infantil dönemde emme zorluğu ve beslenme bozuklukları, kilo alamama ve hipotoni görülebilmektedir [6]. Sunduğumuz ilk vakanın sinofriz, düşük kulak, basık burun kökü ve prognatizm gibi fasiyal dismorfolojik bulguları ve nörolojik gelişimsel gerilik, hiperaktivite ve adaptif davranış bozuklukları aCGH analiz sonucu ile uyumlu idi (Resim 3-a). Bu vakada literatürde daha önce bahsi geçmeyen hipopigmente cilt

lezyonu saptanmıştı ancak bu bulgunun insidental olduğu düşünüldü.

Smith-Magenis sendromu (SMS)'nun resiprokal rekombinasyon ürünü olan PTLS'nda fasiyal dismorfolojik bulgular nonspesifik olsa da frontal çıkıklık, hipotelorizm, oval yüz şekli, aşağı veya yukarı eğimli palpebral fissürler, soğan şekilli burun ucu ve mikrognati görülebilecek bazı anormalliklerdir. Nörogelişimsel basamaklara geç ulaşılması ve entellektüel yetersizlik, büyüme gelişme geriliği, davranış problemleri ve otistik spectrum bozukluğu görülebilen diğer komorbiditelerdir. Beslenme yetersizliği, kilo alamama, kardiyak anomaliler ve hipotoni yenidoğan döneminde dikkat çekebilecek bulgulardır [7]. Sunduğumuz ikinci vakanın frontal çıkıklığı, soğan şekilli burun ucu ve mikrognatisi fenotipik olarak saptanan genetik anomali ile uyumlu idi (Resim 3-b).

Array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) tekniği ile submikroskopik kopya kazanım ve kayıpları (copy number variants: CNVs)'nın genetik alanlarının belirlenmesi ve sebep oldukları mikrodelesyon/duplikasyon sendromları tanılandırılmaktadır. Ayrıca sorumlu genetik alandaki CNVs'nın boyutu da klinik fenotip ile ilişkilendirilmektedir [8]. Bu bağlamda anormal fenotip ile ilişkilendirilen CNVs'nın buldukları pozisyonlardan ziyade komşu genler üzerine etkileri ise devam eden araştırma konusudur

[9]. Mikroduplikasyon sendromları mikrolezyonlara kıyasla daha hafif fenotipik özellikler sergilemektedir [4]. Bu durum deneysel bir çalışmada SMS delesyonu taşıyan fare embriyolarının sağkalımlarının bozulması, buna karşın PTLS duplikasyonu taşıyanların etkilenmediğinin gösterilmesi ile desteklenmiştir [10].

PTLS ve SMS'nda şu ana kadar yapısal genetik aktarım gösterilememiş olsa da sadece bir vakada SMS delesyonunun mozaik

transferi bildirilmiştir [11]. Bu nedenle PTLS ve SMS'lu üreme çağına ulaşmış bireylere genetik bilgilendirme verilmesi çok önemli görülmektedir. Bilinen fenotipik özellikleri dolayısıyla kolay tanınan Down, Frajil X, Rett, Prader Willi ve Angelman sendromu gibi genetik hastalıklar hariç tutulursa farklı dismorfolojik bulguları, nörogelişimsel gerilik ve otistik spektrum bozukluğu olan çocuklarda tanıya hızlıca ulaşılması için aCGH analizinin tanı algoritmasında öne çekilmesi faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, et al. Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet* 2000;24:84-7.
2. Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, et al. Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986;24:393-414.
3. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003;33:466-8.
4. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CMB, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 2007;80:633-49.
5. Neira-Fresneda J, Potocki L. Neurodevelopmental disorders associated with abnormal gene dosage: Smith-Magenis and Potocki-Lupski syndromes. *J Pediatric Genet* 2015;4:159-67.
6. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:412-21.
7. Magoulas PL, Liu P, Gelowani V, Soler-Alfonso C, Kivuva EC, Lupski JR, et al. Inherited dup (17) (p11.2p11.2): expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164:500-4.
8. Cappuccio G, Vitiello F, Casertano A, Fontana P, Genesio R, Bruzzese D, et al. New insights in the interpretation of array-CGH: autism spectrum disorder and positive family history for intellectual disability predict the detection of pathogenic variants. *Ital J Pediatr* 2016;42:39.
9. Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: Molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet* 2005;1:e49.
10. Ricard G, Molina J, Chrast J, Gu W, Gheldof N, Pradervand S, et al. Phenotypic consequences of copy number variation: insights from Smith-Magenis and Potocki-Lupski syndrome mouse models. *PLoS Biol* 2010;8:e1000543.
11. Zori RT, Lupski JR, Heju Z, Greenberg F, Killian JM, Gray BA, 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;47:504-11.