

Rare and Atypical Findings in Smith-Magenis Syndrome: A Case Report

Nadir ve Atipik Bulgularla Seyreden Bir Smith-Magenis Sendromu Vakası

 Aysel Kalaycı Yiğın,  M. Tarık Alay,  Mehmet Seven

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

ABSTRACT

Smith-Magenis syndrome is a complex sporadically occurring neurodevelopmental disorder affecting many organ systems of the body, which is frequently observed 1/15.000-25.000. Haploinsufficiency caused by the RAI-1 gene at point 17p11.2 are responsible for the clinical manifestations in most of the patients. This syndrome has characterized by distinct craniofacial face appearance, delayed speech and speech difficulty, moderate to severe intellectual disability, behavioral problems and sleep disturbances. Particularly, behavioral problems and sleep disturbances are well defined and almost occur in every patient, gives an important clue about the diagnosis of Smith-Magenis syndrome if accompanied by dysmorphic features. In this study, we present a case with Smith-Magenis syndrome, which is followed by rare, non-typical findings and diagnosed by chromosomal microarray analysis.

ÖZET

Smith-Magenis sendromu 1/15.000-25.000 sıklıkta gözlemlenen ve birçok sistemi tutan, genellikle sporadik olarak ortaya çıkan, kompleks nöro-gelişimsel bir bozukluktur. Hastaların çoğunda görülen klinik bulgulardan, 17p11.2 bölgesinde yer alan Retinoic acid-induced (RAI-1) geninin yol açtığı haployetersizlik sorumludur. Bu sendromda; kendine özgü kraniyofasial görünüm, konuşmada gecikme ve konuşma güçlüğü, orta/ciddi düzeyde zekâ geriliği, davranış problemleri ve uyku bozukluğu bulunur. Özellikle uyku bozuklukları ve davranış problemleri iyi tanımlanmış olup, neredeyse her hastada gözlenir ve dismorfik bulguların eşlik etmesi durumunda Smith-Magenis sendromu hakkında önemli bir ipucu verir. Bu makalede, nadir, atipik olmayan bulgularla seyreden ve kromozomal mikrodizin analizi ile tanı konulan Smith-Magenis sendromlu bir olgu sunulacaktır.

Key Words:

Smith-Magenis Syndrome,
Micropenis,
Undescended testis,
RAI1 gene,
Microarray analysis.

Anahtar Kelimeler:

Smith-Magenis Sendromu,
Mikropenis,
İnmemiş testis,
RAI-1 geni,
Mikrodizin analizi.

GİRİŞ

Smith Magenis sendromu (SMS) 1/15.000-25.000 sıklıkta gözlemlenen, birçok organ ve sistemi tutan, genellikle sporadik görülen, kompleks genetik bir bozukluktur. Hastaların çoğunda ortaya çıkan değişik klinik bulgulardan 17p11.2 bölgesinde yer alan Retinoic acid-induced (RAI-1) geninde meydana gelen haployetersizlik sorumlu tutulmaktadır (1-3). SMS'unun klinik bulguları arasında kraniyo-fasial bulgular ön plandadır. Çoğunlukla yüz görünümü kendine özgü olup, konuşmada gecikme ve konuşma güçlüğü, orta/ciddi düzeyde zekâ geriliği, davranış problemleri ve uyku bozuklukları bulunur. Başlıca kraniyo-fasial bulgular; brakiesefali, frontal bossing, hipertelorizm, sinofiris, upslanting palpebral fissur, orta hat hipoplazisi, çadır dudak, ileri yaşlarda relatif prognatiye dönüşen mikrognatidir. Dismorfik bulguların yanı sıra kardiyak ve renal anomalilere de rastlanmaktadır (1,2). Ancak bu vakalarda literatürde bugüne kadar değişik ürogenital anomaliler bildirilirken mikropenisten sadece birkaç vakada söz edilmiştir. SMS'da gelişim ve davranış sorunlarına da oldukça sık rastlanır. En sık gözlenen davranış problemleri; kendi kendilerine zarar verme, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, vücut orifislerine yabancı cisim sokma, el ve ayak tırnaklarını yeme, aşırı gerginlik ve sinirlilik halleri, spazmodik olarak üst

vücut bölgelerini sıkma ve kendi kendilerini kucaklama gibi stereotipik hareketlerdir (1). Neredeyse tüm hastalarda sirkadiyen ritm tersine dönmüştür. Bu yüzden hastalar gece yerine gündüz saatlerinde uyurlar. Uyku bozukluğunun melatonin üretiminde, salgımında veya metabolizmasında bozulma ile ilgili olduğu düşünülmektedir (4). Stereotipik hareketlerin, aşırı gerginlik ve sinirlilik hallerinin diüurnal ritim bozukluğundan kaynaklanabileceği, bu davranış tipinin SMS'un karakteristik davranış bozuklukları arasında yer aldığı belirtilmiştir (5-7). Bu çalışmada kromozomal mikrodizin analizi ile tanı konulan, mikropenis ve inmemiş testis gibi nadir görülen bulguların eşlik ettiği Smith-Magenis sendromlu bir olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Gündüzleri uyuyup geceleri uyumama, strabismus, obezite ve penisin çok küçük olması gibi yakınmalarla polikliniğimize başvuran 3 yaşında erkek hastanın, anne baba arasında akrabalık olmadığı, prenatal USG'de oligohidroamnioz saptandığı, hastanın teyzesinde insomnia olduğu ifade edildi. Diğer akrabalarında doğumsal anomali ve kalıtsal bir hastalık mevcut değildi. Hastanın; gebeliğin 38. haftasında 3200 gram ağırlığında hastanede sezaryanla dünyaya geldiği, 1-5. dakika Apgar skorunun 9 ve 10 olduğu, 3 aylıkken başını tuttuğu, 9 aylıkken desteksiz oturmaya

Received: 09.02.2020

Accepted: 27.02.2020

Correspondence: Mehmet Seven, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Email: mimseven@istanbul.edu.tr Phone: +90 212 414 3000

Cite this article as: Kalaycı Yiğın A, Alay MT, Seven M Rare and Atypical Findings in Smith-Magenis Syndrome: A Case Report. Phnx Med J. 2020;2(1):46-49.



Resim 1: Hastanın dismorfik yüz görünümü

başladığı, 18 aylıkken yürüdüğü belirtildi. Olgumuz 3 yaşını bitirmiş olmasına rağmen, hala konuşmıyordu. Antropometrik ölçümlerde boyu; 88cm (3-10p), kilosu; 12kg (3-10p) ve baş çevresi; 48cm (25-50p) olarak ölçüldü. Hastanın uyku ritminin tersine döndüğü, gündüzleri uyuklayıp geceleri ise tam tersine çok hareketli olduğu, zaman zaman öfke nöbetleri geçirdiği, bu nöbetler esnasında kendi elini, kolunu ısırp vücuduna zarar verdiği ifade edildi.

Hastanın fizik muayenesinde; sarı seyrek saçlar, yüksek frontal saç çizgisi, dikdörtgen yüz, antevert nostril, bulboz burun, brakisefali, supraorbital kemer silikliği, strabismus, uzun filtrum, çadır üst dudak, aşağı bakan dudak kenarları, küçük ağız ve yüzde orta hat hipoplazisi saptandı (Resim 1). Bu bulgulara santral obezite eşlik ediyordu. Hastanın bilateral testis muayenesinde testisler skrotumda palpe edilemedi ve mikropenis mevcuttu. Hastanın nörolojik muayenesinde; infantil dönemde hipotoni saptanmıştı. Bilateral derin tendon refleksleri alınmıyordu. İşitme ve görme testleri normaldi. Ekokardiografi ve tüm batın ultrasonografisinde patolojik bir özellik saptanmadı. Skrotal USG de her iki testis inguinal kanalda gözlemlendi. Kranial MR'da corpus callosumda incelleme mevcuttu. 1 yaş 5 aylıkken yapılan Denver gelişim testinde; ince motor gelişimi 7 ay, kaba motor gelişimi 10 ay, dil gelişimi 8 ay ve kişisel-sosyal gelişimi 7 ay olarak bulundu. Karyotip analizi normaldi. Klinik bulgularla Smith-Magenis sendromu düşünülerek mikrodizin

analizi yapıldı. 17.kromozomun kısa kolu üzerinde (17p11.2) bölgesinde yer alan *RAI-1* geninde 3,8 Kb lık heterozigot bir delesyon (chr:17:16,783,645-20,392,074 hg19) tespit edilerek tanı doğrulandı (Şekil 1).

Bu makalenin yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

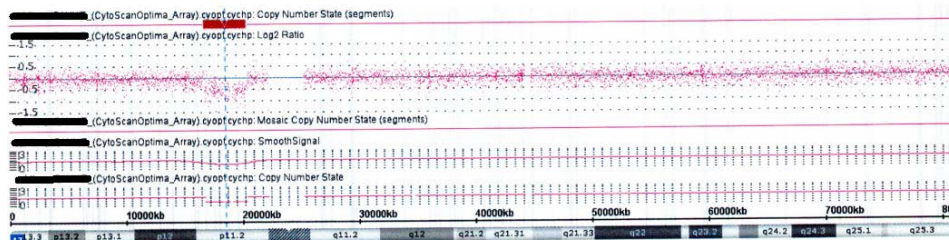
TARTIŞMA

Smith Magenis sendromu (SMS); pek çok sistemi tutan kongenital anomaliler ve mental retardasyonla seyreden genetik bir hastalıktır. SMS'un nedeni, genellikle 17.kromozomda Smith Magenis kritik bölgesinde yer alan Retinoic acid-induced geninde (*RAI-1*) oluşan bir mutasyondur. Bu mutasyon baskın etkili heterozigot delesyon olup, 17p11.2'e bölgesinde lokalizedir. Klinik bulgulardan delesyonun yol açtığı haployetersizlik sorumlu tutulmaktadır (1-3).

SMS'da kraniofasial bulgular, iskelet sistemi deformiteleri, büyüme bozuklukları, nörogelişimsel ve davranışsal problemler, işitme kaybı, ses kalınlaşması, hiperakuzi gibi semptomlar sık görülmektedir. Bu hastalarda görülen kardiyak defektler, immün yetersizlik, tiroid problemleri, ön kol bozuklukları, retina ayrılması, yarı dudak-damak, üriner ve renal anomaliler ise nadir bulgular arasında yer alır. SMS'de genital anomaliler sık olmasa da erkeklerde inmemiş testis ve gelişmemiş skrotum, kadınlarda hipoplazik uterus ve gelişmemiş serviks rastlanabilmektedir (8), ancak mikropenis sadece birkaç vakada bildirilmiştir.

Önceki yıllarda klinik bulgular SMS'i düşündürdüğünde yüksek rezolüsyonlu G bantlama (HRB) ve SMS'e spesifik olarak tasarlanan problemlerle Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yapılmaktaydı. Günümüzde tanı testi olarak ilk aşamada mikrodizin analizi önerilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu G bantlama ve FISH'in tanı koyma oranının mikrodizin analizine göre düşük olması nedeniyle SMS'in rutin tanısında önemini kaybettiği belirtilmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısında artık FISH yerine mikrodizin analizi tercih edilmektedir (8). Mikrodizin analizi, FISH ve kromozom analizi birlikte yapıldığında SMS hastalarında tanı koyma oranı %95'e yükselmektedir (9). İntragenik delesyon/insersiyon, missense, nonsense ve kesim bölgesi mutasyonlarından kaynaklanan ve bu nedenle mikrodizin analizi ile tanı konulamayan vakalarda ise DNA dizileme yöntemi kullanılmaktadır (8).

Smith Magenis Sendromunun ayırıcı tanısında; ilk



Şekil 1: Hastanın delesyon bölgesinin mikrodizin analiz görüntüsü

planda Prader-Wili Sendromu, Down Sendromu, Velokardiofasial Sendrom, Fragile-X Sendromu, Kleefstra Sendromu, Sotos Sendromu, 1p36 Delesyon Sendromu, Williams Sendromu akla gelmelidir (9,10). İnfantil dönemde hipotoni, yukarı çekik göz aksı ve düzleşmiş ortayüz gibi bulgularla Down sendromu düşünülmekte ve kromozom analiziyle ekarte edilebilmektedir. Keza infantil hipotoni, letarji, beslenme, obezite ve uyku sorunlarıyla Prader-Willi sendromu, konuşmanın gecikmesi ve kardiyak anomalilerle 22q11.2 delesyon sendromu (DiGeorge/velo-kardiyo-facial sendrom), otistik bulgular ve davranış bozukluklarıyla Frajil-X sendromu akla gelmektedir. Bu sendromlar bölgeye spesifik FISH ve fragman analiziyle ekarte edilebilmektedir. Ayrıca hastalarda sıkça görülen davranış kusuru nedeniyle, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk ile otizm spektrum bozukluğu olarak da değerlendirilebilmekte, ancak karakteristik dismorfik yüz bulguları, diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanıya gidilebilmektedir (9). SMS'nin diğer dismorfik bulgularla seyreden hastalıklardan ayırımında yer alan başlıca bulgulardan birisi de hastaların hemen hemen tamamında görülen sirkadiyen ritim bozukluğudur. Sirkadyen ritmin bozulmasında suprakiazmatik nukleus tarafından salınan melatonin seviyelerindeki değişimin etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar melatonin seviyelerindeki değişimlerin yalnızca diurnal ritmi değil aynı zamanda hastalıkta gözlemlenen öğrenme güçlüğü, azalmış farkındalık seviyeleri ve davranış bozuklukları üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir (9).

Literatürde Brakidaktili-Mental Retardasyon (BDMR) sendromunda *RAI-1* gen ekspresyonunda azalma meydana geldiği gösterilmiş, hastalığın 2q37 bölgesinde oluşan delesyon ya da Histon deasetilaz 4 (*HDAC4*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmış

olabileceği bildirilmiştir. SMS ve BDMR'nin her ikisinde de obezite, kendine zarar verme ve uyku bozukluğu gibi benzer bulgular gözlenmesi, 2q37 delesyonlu birçok hastaya SMS tanısı konulmasına neden olmuştur. Ayırıcı tanı ancak mikrodizin analiziyle mümkün olabilmıştır (11).

SMS'nin delesyon bölgesinde *TNFRS13B*, *FLCN*, *TOMIL2* ve *SREBF1* genleri de yer almaktadır. Bu genlerden *TNFRS13B* T hücre bağımsız immun yanıtı ve B hücrelerinin tolerans düzeylerini kontrol eder. *FLCN* geni, tümör baskılayıcı bir gen olup, mutasyonu Birth-Hogg-Dube sendromlu hastalarda gözlemlenmiştir. *TOMIL2* geni defektlerinin farelerde enfeksiyon ve tümör gelişimine yatkınlıktan sorumlu olduğu gösterilmiş, insandaki etkisi bilinmemektedir (12). *SREBF1* ile ilgili çalışmalarda, bu genin osteoblastlarda ve iskelet kas dokusunda eksprese edildiği ve *SREBF1* ekspresyonundaki artışın *SREBF1* protein miktarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu artışın kemik mineralizasyonunda artışa ve myogenezde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (13). SMS'le ilgili gen bölgesinde yer almakla birlikte, bu genlerdeki değişikliklerin SMS'in kliniği ile henüz doğrudan bir ilişkisi kurulamamıştır.

Sonuç olarak; mevcut olguda, dismorfik yüz bulguları, konuşma güçlüğü, davranış kusuru ve uyku ritim bozukluğuyla SMS düşünülmüş ve mikrodizin analiziyle tanı doğrulanmıştır. Mikropenis varlığının SMS tanısında göz önünde bulundurulması gereken nadir bir klinik bulgu olduğu, yaşla korele olmayan bu bulgunun SMS'in klinik tanısında yer alıp almayacağı konusunda daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu, yeni vaka bildirimleri ile bu bulgunun desteklenmesi halinde hastalığın tanısında kullanılan algoritmalar arasına dahil edilebileceği düşünülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2008; 16(4), 412-421.
2. Falco M, Amabile S, Acquaviva F. *RAI1* gene mutations: mechanisms of Smith-Magenis syndrome. *Appl Clin Genet*. 2017; 10:85-94.
3. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SF 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.
4. Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. *Dev Period Med*. 2015; 19(2):149-56. Review.
5. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *Am J Med Genet*. 1998; 81(2):186-191.
6. Vlangos CN, Yim DK, Elsea SH. Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950kb and assessment of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally? *Mol Genet Metab*. 2003; 79(2):134-41.
7. Boudreau EA, Johnson KP, Jackman AR, Blancato J, Huizing M, Bendavid C et al. Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(7):1382-91.
8. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, Foster R, Gropman A, Girirajan S, Haas-Givler B. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 (updated 2019 Sep 5). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
9. Nijim Y, Adawi A, Bisharat B, Bowirrat A. First Case Report of Smith-Magenis Syndrome (SMS) Among the Arab Community in Nazareth: View and Overview. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(3):e2362.
10. Gropman, A. L., Elsea, S., Duncan, W. C., & Smith, A. C. (2007). New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Current Opinion in Neurology*, 20(2), 125-134.

Kalaycı Yiğın et al.

11. Doherty ES, Lachawan FL. 2q37 Microdeletion Syndrome. 2007 May 3 (Updated 2013 Jan 31). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
12. Perkins T, Rosenberg JM, Le Coz C, et al. Smith-Magenis Syndrome Patients Often Display Antibody Deficiency but Not Other Immune Pathologies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1344–1350.e3.
13. Medina-Gomez C, Kemp JP, Dimou NL, Kreiner E, Chesı A, Zemel BS et al. Bivariate genome-wide association meta-analysis of pediatric musculoskeletal traits reveals pleiotropic effects at the SREBF1/TOM1L2 locus. *Nat Commun*. 2017; 25;8(1):121.