

Silver-Russell Sendromu: Olgu Sunumu

Filiz HAZAN¹, Hurşit APA², Korcan DEMİR³, Ece BÖBER³, Ferda ÖZKINAY⁴

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Silver-Russell sendromu, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, relatif makrosefali, üçgen yüz, vücut asimetrisi ve el 5. parmakta klinodaktili özelliklerinin görüldüğü bir genetik hastalıktır. Olguların %35-65'inden 11p15 kromozomal bölgesinde lokalize olan imprintlenme kontrol bölgesinin hipometilasyonu sorumludur. Burada, Silver Russell sendromu fenotipik özellikleri ve büyüme hormonu eksikliği bulunan, imprintlenme kontrol bölgesinin hipometilasyonu saptanması ile kesin tanısı konulan hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Silver Russell, Sendrom, Imprintlenme kontrol bölgesi, Hipometilasyon, Büyüme hormonu

ABSTRACT

Silver-Russell Syndrome: A Case Report

Silver-Russell syndrome is an inherited disease that is characterized by intrauterine and postnatal growth retardation, relative macrocephaly, triangular face, body asymmetry and clinodactyly of the 5th finger, Hypomethylation of the imprinting control region that is localized in chromosomal region 11p15 is responsible for 35-65% of the cases. We present here a case that has phenotypic characteristics of Silver-Russell syndrome and growth hormone deficiency, and a definitive diagnosis made with determination of imprinting control region hypomethylation.

Key words: Silver-Russell, Syndrome, Imprinting control region, Hypomethylation, Growth hormone

Klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık olan Silver-Russell sendromunda (SRS), tipik olarak görülmesi beklenen 5 klinik bulgu: Düşük doğum ağırlığı, kısa boy, karakteristik yüz görünümü (açık alın, üçgen-hipoplazik yüz), ekstremiteler, gövde ya da fasial asimetri ve el 5. parmak klinodaktili olarak bildirilmiştir (1-3). Bu 5 özellikten 4'ü bulunan hastalarda, SRS tanısı için moleküler genetik analiz yapılması önerilmektedir (4-6). Ancak fenotipik bulgular bazı hastalarda daha hafif olabildiği için, Lai ve ark. (7), 3 klinik bulgu pozitifliğini kriter olarak aldıklarında, genetik analiz yaparak SRS tanısı koymuşlardır.

Hastalığın genetik etiolojisinde, %35-65 oranında 11p15 kromozomuna lokalize imprinting control region 1 (ICR1) bölgesinin hipometilasyonu saptanırken, %7-10 oranında 7p11.2-p13 kromozomal bölgesinin maternal uniparental dizomisi (UPD) görülmektedir (8, 9). Olguların %1'inden daha azında, submikroskopik kromozomal aberasyonlar gösterilmiştir (10). 11p15 ICR1 hipometilasyonu olması durumunda, tipik SRS fenotipi ortaya çıkmakla birlikte, 7(p11.2-p13) kromozom maternal UPD'sinde, fenotip sıklıkla daha hafif olmaktadır (11, 12).

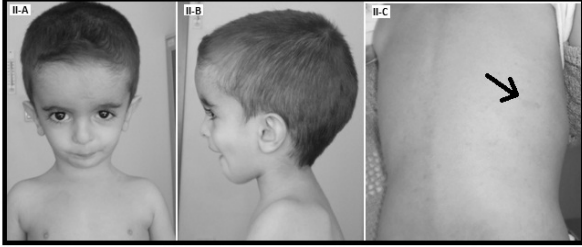
Intrauterin ve postnatal büyüme geriliği bulunan SRS'lu olgularda büyüme hormon (GH) eksikliği bulunabilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan SRS'lu hastaların boylarında, GH tedavisi ile anlamlı derecede artma görülmektedir (13-15). Bu makalede, SRS tipik fenotipik özellikleri ile birlikte GH eksikliği saptanan ve 11p15 ICR1 hipometilasyonu olduğu gösterilen bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

İki yaş üç aylık iken, büyüme geriliği yakınması ile hastanemize getirilen erkek hastanın prenatal ultrasonografik takibinde oligohidroamnios ve büyüme geriliği olduğu öğrenildi. Doğumu miadında sezeryan ile gerçekleşen hastanın doğum ağırlığı 2200 gr (<3 persantil) iken, doğum boyu ve baş çevresi bilinmiyordu. Doğumda ve ilk üç ayda herhangi bir sorunu bulunmayan hasta, daha sonra birkaç defa ateş ve bronşiolit nedeni ile hospitalize edilmişti. Baş tutması 3 ay, yürümesi 1 yaşında olan hastanın motor gelişimi yaşı ile uyumluydu. Anne ve babası arasında akrabalık olmayan, sağlıklı bir erkek kardeşi olan hastanın (Resim 1), daha önce yapılmış olan hemogram, elektrolit,

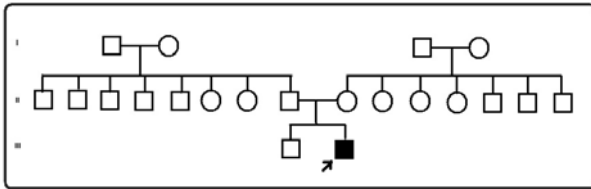
*Yazışma Adresi: Dr. Filiz HAZAN, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, e-mail: filizhazan@myynet.com

üre, kreatinin, kan şekeri, immünglobülin, karın ultrasonografi (USG), ekokardiyografisi normal olarak değerlendirilmiştir.



Resim 1. Aile Ağacı

Hasta iki yaş üç aylık iken, fizik muayenesinde boy: 72 cm (-3,24 SDS), kilo: 7100 gr (-4,80 SDS), baş çevresi: 42 cm (50-75 persantil) olarak saptandı. Fizik muayenesinde üçgen-hipoplazik yüz, psödohidrosefalik görünüm, açık alın, mavi sklera, uzun kirpikler, arkaya yatık kulak, yüksek damak, el 5. parmakta klinodaktili, sağ ayak 2-3 deri sindaktili, retraktıl testisler, sağ skapula altında 1 x 0,5 cm ve karın sol üst kadranda 0,5 x 0,5 cm café au lait lekeleri bulunmaktaydı (Resim 2). Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın; laktik asit, pirüvik asit, amonyak değerleri ile uzun ekstremite ve vertebra grafileri normaldi. Skrotal USG ile her iki testisin inguinal kanalda olduğu görüldü. Takvim yaşı 1 yaş 9 ay iken, kemik yaşı: 1 yaş ile uyumluydu. Karyotipi 46,XY olan hastanın, moleküler genetik analizinde 11p15'de lokalize ICR1 bölge hipometilasyonu saptandı. Hormonal değerlendirmesinde; serbest T4 1,43 ng/dL (0,89-1,76), TSH 1,66 uIU/mL (0,4-4), IGF-1 51,4 ng/mL (SDS -0,26), IGFBP3 2600 ng/mL (SDS 0,99) bulundu. Ötiroid iken yapılan insülin tolerans testinde en düşük kan glukozu 21 mg/dL iken zirve büyüme hormonu 2,41 mIU/mL (normal, >10 mIU/mL) ve L-dopa ile yapılan büyüme hormonu stimülasyonunda zirve büyüme hormonu 4,91 mIU/mL (normal, >10 mIU/mL) idi. İzole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaya, büyüme hormonu tedavisi (0,25 mg/kg/hafta) başlandı.



Resim 2. Hastanın fenotipik bulguları

TARTIŞMA

Silver-Russell sendromu, ilk defa 1953 yılında Silver ve arkadaşları tarafından tariflenmiş, klinik ve genetik özellikleri heterojen olan bir hastalıktır (16). Sendromda görülen klinik özellikler; düşük doğum ağırlığı (%63-94), postnatal büyüme geriliği (%63-99), relatif

makrosefali (%64-92), üçgen yüz (%76-97), belirgin alın (68-88), el 5. parmak klinodaktilisi (68-82), kulak anomalileri (%53-78), vücut asimetrisi (%51-77), aşağı dönük ağız köşesi (%46-55) olarak bildirilmiştir (3, 10). SRS'nin tipik fenotipik özelliklerinin birçoğunu taşıyan hastalar olabileceği gibi, hafif fenotipik belirtileri olan olgular da bulunabilir (2). Erişkinlerdeki fenotipik özellikler ise, çocukluk dönemine göre daha sılıktır (2, 3). Hastamızda asimetri haricinde, sendromda sık görülen diğer bulguların tamamı mevcuttu. Asimetri, sendromda sık görülen bir bulgu olmasına rağmen, kesin tanı için gerekli olmadığı literatürde ifade edilmiştir (11). Ayrıca sendroma eşlik edebilen mavi sklera, uzun kirpikler, ince dudaklar, inmemiş testis, café au lait lekeleri ile birlikte beslenme güçlüğü de hastamızda bulunmaktaydı.

SRS'li hastalarda, nadir olmakla birlikte kansere yatkınlık söz konusudur. Bugüne kadar bildirilmiş olan kanserler; testiküler seminom, hepatosellüler kanser, kraniofaringiom, Wilms tümörüdür (6, 17, 18). Sendromda kanserin görülmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (19, 20). Hastamızın kanser açısından takibi planlandı.

Silver-Russell sendromu ön tanılı hastalarda genetik olarak izlenmesi gereken algoritmaya göre, öncelikle 11p15 ICR1 hipometilasyonu ve daha sonra kromozom 7 maternal UPD araştırılması önerilmektedir. Bu moleküler genetik analizlerin normal olması durumunda, moleküler sitogenetik gerekmektedir (3, 10). Hastamızın moleküler genetik analizinde, 11p15 ICR1 hipometilasyonu saptandı. Hipometilasyon olması durumunda tipik SRS fenotipi beklenirken, 7. kromozom maternal UPD durumunda ise fenotipik bulgular daha hafif olmaktadır (11, 12). Silver-Russell sendromu tanısı almış 64 hastanın incelendiği çalışmada, ICR1 hipometilasyonu olan hastaların %61'inde tipik SRS fenotipi bulunurken, 7. kromozom maternal UPD genetik anomalisinde bu oran %20 olarak saptanmıştır (3). 11p15 kromozomal lokusundaki ICR bölgesi, Human 19 (H9) ve Insulin-like growth factor 2 (IGF2) gen ekspresyonunu düzenlemektedir (3, 10). Bu bölge hipometilasyonunun, hastalık fenotipine ve gelişme geriliğine nasıl yol açtığı henüz tam aydınlatılmamıştır. 2005 yılında yapılan çalışmada, intrauterin gelişme geriliğine, IGF2 gen ekspresyonu azalmasının neden olduğu öne sürülmüştür (20). 2006 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, hastalarda düşük doğum ağırlığı olması, plasental hacim küçüklüğü ile ilişkilendirilmiş ve bunun da plasental H19 hipometilasyonu nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (19).

Düşük doğum ağırlığı ile giden sendromlarda, GH eksikliği görülme oranı %13-67 olarak bildirilmiştir (6). Büyüme geriliğinin ön planda olduğu SRS'de, GH eksikliği bulunabilmektedir. Ancak GH eksikliğinin görülme sıklığı hala tam olarak bilinmemektedir (6). SRS'li hastalarda, GH tedavisine yanıt oldukça iyidir (13-15). Bu nedenle erken dönemde hastamıza, GH replasman tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, bu olgu dolayısıyla prenatal ve postnatal gelişme geriliği ve tipik fenotipik bulguları olan hastalarda, SRS düşünülerek moleküler genetik

analiz ile tanının kesinleştirilmesi gerektiğini ve erken dönemde GH tedavisiyle normal boy hedefine ulaşılabilceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE. Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *J Med Genet* 2001; 38: 810–819.
- Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan KM, Binder G, Schönherr N. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* 2009; 123: 929-931.
- Wakeling EL, Amero SA, Alders M, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 760-768.
- Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-842.
- Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 958–968.
- Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, Kirovski I. A case of Silver-Russell syndrome (SRS): multiple pituitary hormone deficiency, lack of H19 hypomethylation and favourable growth hormone (GH) treatment response. *J Genet* 2009; 88: 239-243.
- Lai KYC, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 490-496.
- Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE. The genetic etiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008; 45: 193-199.
- Schönherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 59-63.
- Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 23: 5-19.
- Binder G, Seidel AK, Martin DD, et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1402-1407.
- Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3148-3154.
- Chatelain PG. Auxology and response to growth hormone treatment of patients with intrauterine growth retardation or Silver-Russell syndrome: analysis of data from the Kabi pharmacia international growth study. International board of the Kabi pharmacia international growth study. *Acta Paediatr* 1993; 82: 79-81.
- Stanhope R, Albanese A, Azcona C. Growth hormone treatment of Russell-Silver syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 349: 35-41.
- Rakover Y, Dietsch S, Ambler GR, Chock C, Thomsett M, Cowell CT. Growth hormone therapy in Silver Russell syndrome: 5 years experience of the Australian and New Zealand growth database. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 851-857.
- Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotrophins. *Pediatrics* 1953; 12: 368-375.
- Chitayat D, Friedman JM, Anderson L, Dimmick JE. Hepatocellular carcinoma in a child with familial Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 31: 909-914.
- Dang YN, Shin IC, Gordon RA, Karcioglu ZA. Bilateral reactive lymphoid hyperplasia of the orbit in a child with Russell-Silver syndrome. *J AAPOS* 2004; 8: 588-591.
- Bliek J, Terhal P, Van den Bogaard MJ, et al. Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 604–614.
- Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1003-1007.

Gönderilme Tarihi: 05.06.2011