

## SİLVER - RUSSELL SENDROMU : KLİNİK BULGULAR VE KALITIMI

Cüneyt Tüzün\*

Sıtkı Öztaş\*\*

Işık Bökesoy\*\*\*

Silver-Russell, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, kendi içinde oldukça geniş heterojenite gösteren bir sendromdur.

İlk olarak Silver ve arkadaşları tarafından 1953 yılında intrauterin büyüme geriliği olan iki hastada bildirilen sendrom bir yıl sonra Russell tarafından da tanımlanmıştır (11,10). Sonraki yıllarda benzer bulgular gösteren bu iki sendrom kimi araştırmacılar tarafından incelenerek yeni bulgular ilavesiyle birleştirilmiş ve Silver-Russell sendromu olarak anılmaya başlanmıştır (9).

Sendrom için bildirilmiş bulguları özetlersek; intrauterin büyüme geriliği, hemihipertrofi, ekstremitelerde asimetri, el 5. parmaklarında klinodaktili, başın küçük kalmış vücuda göre göreceli büyüklüğü, küçük ve üçgen yüz, nokta çene, çukur ya da yarı damak, ince dudak, aşağıya dönük ağız köşeleri, büyük ağız, basık burun, düşük ve anormal kulaklar, büyük gözler, mavi sklera, erkeklerde kryptorşidizm ya da hipospadias, kızlarda «ambiguous genitalia», yeni doğan döneminde hipoglisemiye bağlı aşırı terleme, takhipnea, afebril konvulsionlardır. Bunların dışında sindaktili, «café-au-lait» lekeleri, atrial septal defekt, pulmoner stenozis, renal asimetrisi de daha seyrek olarak karşılaşılan bulgulardır.

Biz bu makalede sendromun major bulgularıyla uyum gösteren üç olgu sunup kalıtım özellikleri yönünden pedigrilerini değerlendireceğiz.

---

\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Araştırma Görevlisi.

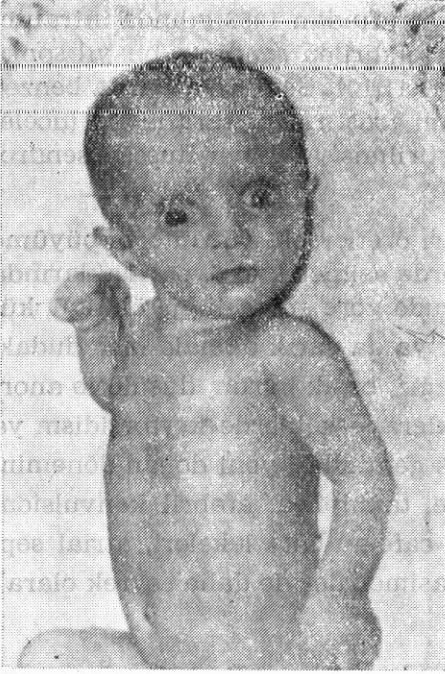
\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Araştırma Görevlisi.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Profesörü.

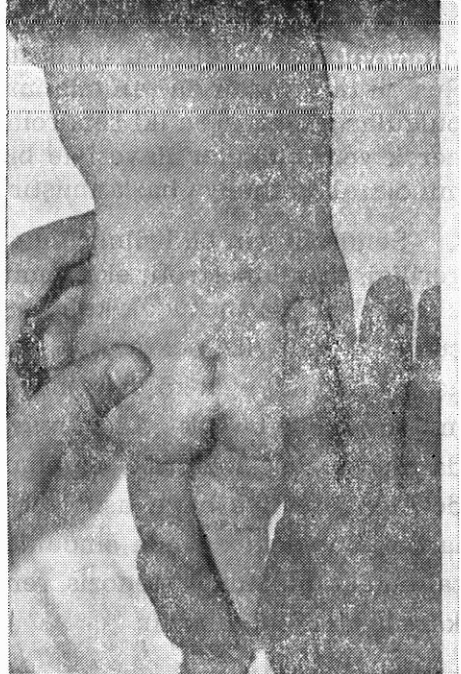
## OLGU SUNUSU

## OLGU 1.

E.A. 6 aylık, kız, akraba olmayan anne (21 y.) ve baba (26 y.)'nin ikinci çocuğudur. Terminde vaginal yol vertex gelişile doğan, doğumda ağırlığı 2000 gr. (< % 3) boyu 45 cm. (< % 3) olarak ölçülmüştür. Hasta görüldüğünde ağırlığı 3300 gr. (< % 3) boyu 54 cm. (< % 3) olarak tespit edilmiştir. Occipitofrontal çevresi 37 cm. (< % 3) ön fontanel açıklığı 3x2.5 cm. olup fontanel basıncı normaldir. Hastada alın geniş ve şişkin, yüz küçük, nokta çene, üçgen yüz, basık burun, yüze göre büyük ağız, çukur damak, ince dudaklar, ağız köşelerinin aşağı doğru dönüklüğü, düşük kulak, büyük göz ve mavi sklera bulguları saptanmıştır (Şekil 1).



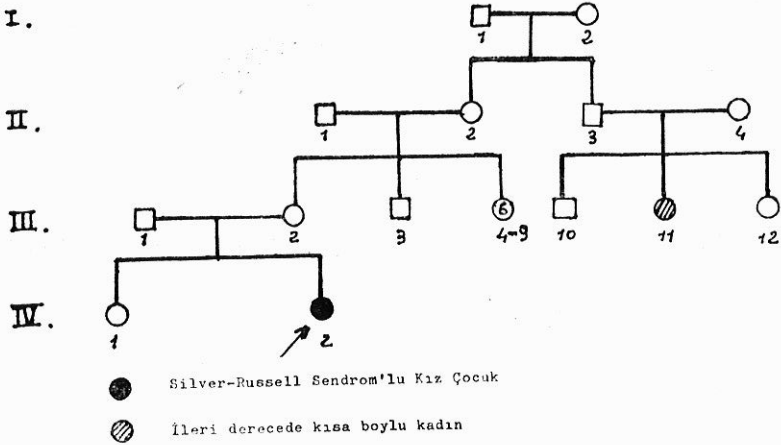
Şekil 1 : Olgu 1'in yüz görünümü.



Şekil 2 : Olgu 1'deki pilonidal sinus.

Göğüs çevresi 33 cm. (< % 3) karın çevresi 30 cm (< % 3) olan hastada sağ tarafta hemihipertrofi, sırtta «café-au-lait» lekeleri, sacrococcygeal bölgede pilonidal sinus tespit edilmiştir (Şekil 2). Ekstremitelerin muayenesinde sağ el 5. parmakta klinodaktili, sağ kalça ekleminde doğuştan kalça çıkığı, sağ bacağın diğerinden 1 cm. daha

uzun olduğu saptanmıştır. Sağ kalça eklemindeki doğuştan kalça çıkığı radiografi ile de teyit edilmiştir. Mental ve motor gelişimi normal sınırlarda bulunan hastanın genital muayenesinde labium minorların aplazik olduğu görülmüştür. Başarılı bir pelvik ultrasonografi yapılamadığından iç genital organların değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Batın ultrasonografisi, rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda bulunmuş, kardiyolojik muayenede atrial septal defekt saptanmıştır. Hastanın periferik kanından hazırlanan metafaz plakları Tripsin-Giemsa bantlama yöntemi ile değerlendirilmiş, 46, XX normal kromozom kuruluşu tespit edilmiştir. Hastanın pedigrisinde III-11 ile gösterilen akrabasında ileri derecede boy kısalığı tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3 : Olgu 1'in pedigrisi.

## OLGU 2.

M.K. 8 yaşında, kız, akraba olmayan sağlıklı anne (21 y.) ve baba (25 y.)'nın ilk çocuğudur. Sekiz aylık prematür doğan hastanın doğum boyu ve ağırlığı bilinmemekte, ancak aileden alınan bilgiye göre ileri derecede düşük olduğu anlaşılmaktadır. Hastanın görüldüğünde ağırlığı 12.000 gr. (< % 3) boyu 105 cm. (< % 3) olarak tespit edilmiştir. Occipitofrontal çevresi 53 cm. ( $\approx$  % 75) alın geniş ve şişkin, yüz küçük, ince dudaklar, çukur damak ağız köşelerinin aşağı doğru dönüklüğü, düşük kulak, büyük göz, mavi sklera saptanmıştır (Şekil 4).

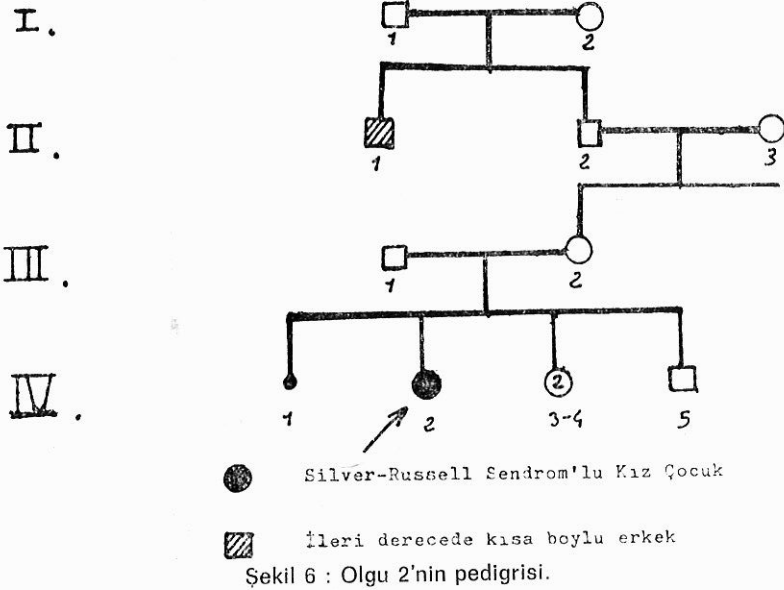


Şekil 4 : Olgu 2'nin yüz görünümü.



Şekil 5 : Olgu 2'nin bacaklarındaki uzunluk farkı.

Göğüs çevresi 46 cm. (< % 3) karın çevresi 43 cm (< % 3) olan hastada sol tarafta hemihipertrofi tespit edilmiştir. Ekstremitelerin muayenesinde el 5. parmaklarında klinodaktili, yine her iki el 3-4 ve 4-5. parmakları arasında sindaktili, sol bacağın diğerinden 2 cm. uzun olduğu saptanmıştır (Şekil 5). Mental ve motor gelişimi normal sınırlarda bulunan hastanın genital muayenesinde haricen bir anomali tespit edilmemiş, rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda bulunmuştur. Hastanın periferik kanından hazırlanan metafaz plakları Tripsin-Giemsa bantlama yöntemi ile değerlendirilmiş, 46, XX normal kromozomal kuruluş tespit edilmiştir. Hastanın pedigrisinde II-1 ile gösterilen akrabasinda ileri derecede boy kısalığı tanımlanmıştır (Şekil 6).



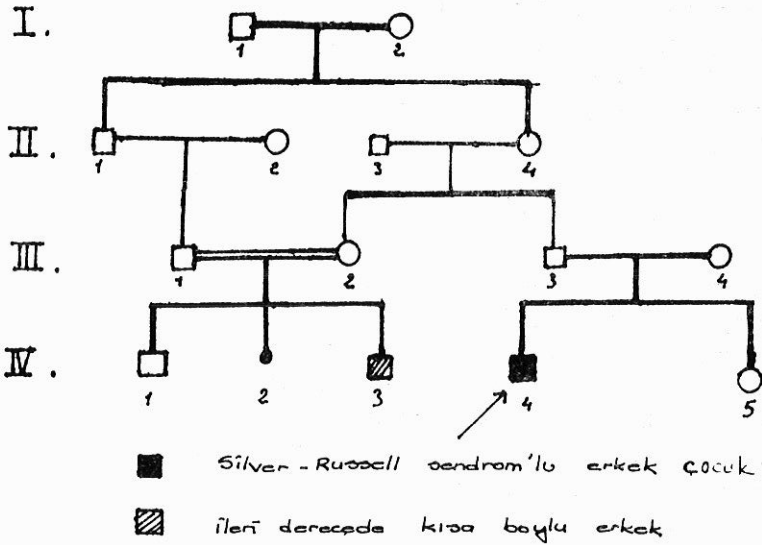
### OLGU 3.

H.B. 6 yaşında, erkek, akraba olmayan anne (22 y.) ve baba (24 y.)'nin ilk çocuğudur. Terminde vaginal yol vertex gelişiyile doğan hastanın doğumda ağırlığı 2000 gr. (<%3) boyu 44 cm. (<%3) olarak ölçülmüştür. Hasta görüldüğünde ağırlığı 12.800 gr. (<%3) boyu 98 cm. (<%3) olarak tespit edilmiştir. Occipitofrontal çevresi 49 cm. ( $\approx$ %3) alın geniş, yüz küçük, ince dudaklar, çukur damak, ağır köşelerinin aşağı doğru dönüklüğü, düşük kulak, büyük göz, mavi sklera saptanmıştır. Göğüs çevresi 46 cm. (<%3) karın çevresi 47 cm. (<%3) olan hastada sol tarafta hemihipertrofi tespit edilmiştir (Şekil 7).

Ekstremitelerin muayenesinde el 5. parmaklarında klinodaktili, yine her iki el 2-3, 3-4, 4-5. parmakları arasında membranous sindaktili görülmüştür. Bebeklik döneminde doğuştan kalça çıkığı nedeniyle özel bakım gören hastanın sol bacağı diğerinden 4 cm. daha uzundur. Mental ve motor gelişimi normal sınırlarda bulunan hastanın genital muayenesinde bir anomali saptanamamış olup rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda bulunmuştur. Hastanın periferik kanından hazırlanan metafaz plakları Tripsin-Giemsa bantlama yöntemi ile değerlendirilmiş, 46,XY normal kromozom kuruluşu tespit edilmiştir. Hastanın pedigrisinde IV-3 ile gösterilen akrabasında ileri derecede boy kısalığı tanımlanmıştır (Şekil 8).



Şekil 7 : Olgu 3'ün fenotipi.



Şekil 8 : Olgu 3'ün pedigrisi.

## TARTIŞMA

Olgularımızın bulguları Tablo 1'de 100 Silver-Russell sendromlu hastadan oluşturulmuş bir grupla karşılaştırılmıştır.

Tablo 1

BULGULAR	OLGU 1.	OLGU 2.	OLGU 3	Literatürdeki olgularla bulguların görülme yüzdesi*
Çok kısa boy	+	+	+	% 100
Hemihipertrophy	+	+	+	% 73
Lordos/Scolios	—	—	—	% 17
Café-au-lait lekeleri	+	—	—	% 27
Üçgen yüz	+	+	+	% 84
Geniş ve şişkin alın	+	+	+	% 64
Aşağı dönük ağız köşeleri	+	+	+	% 73
Nokta çene	+	—	—	% 31
Çukur damak	+	+	+	% 15
Ön fontanel kapanmasında gecikme	+	?	?	% 19
Kısa kol veya bacak	+	+	+	% 27
Pas cavus	—	—	—	% 6
5. parmakta clinodactyly	+	+	+	% 79
Syndactyly	—	+	+	% 18
Cryptorchidism/Hypospadias	/	/	—	% 30**
Cliteromegali	—	—	/	% 3***
Renal-üretral anomaliler	—	—	—	% 7
Mental retardasyon	—	—	—	% 16
Pilonidal sinus	+	—	—	% 0

\*: Escobar ve arkadaşlarının 90, Duncan ve arkadaşlarının 4, Donai ve arkadaşlarının 3, Fuleihan ve arkadaşlarının 3, olgusu biraraya getirilerek oluşturulmuş 100 hastada (3,2,1,4).

\*\* : Yalnız erkekler arasında.

\*\*\* : Yalnız kadınlar arasında.

Karşılaştırma grubu Escobar ve arkadaşlarının 1977 yılında toplu olarak yayınladığı 90 hastaya, Duncan ve arkadaşlarının 4, Donai ve arkadaşlarının 3, Fuleihan ve arkadaşlarının 3 olgusu eklenerek oluşturulmuştur (3,2,1,4). Tablo 1'den de görüleceği gibi olgularımız, sendroma özgü bulgularla belirgin bir uyum içindedir. Ayrıca olgu

1'de sacrococcygeal bölgede tespit ettiğimiz pilonidal sinus erken embriyonik gelişim esnasında ektodermin katlantı ve girinti yapması ile oluşan bir deri patolojisidir (7). Jones, pilonidal sinus bulgusu içeren bazı sendromlar bildirmiştir (5). Silver-Russell sendromu bu grup içinde yer almadığı gibi bu bulgunun sendroma eşliğinden söz eden bir yayına rastlanmamıştır.

Olguların karyotip analizi ile kromozomal anomalilerden, uzun vertebral vücut ve balta yüz profili olmaması ile 3M sendromundan (13), doğumda dişlerin olmaması ve büyük el bulunmaması ile neonatal progeroid sendromundan (12), yama şeklinde kahverengi pigment alanların olmaması ve pedigrileri ile X'e bağlı geçiş gösteren kısa boyluluk ve deri pigmentasyonu sendromundan (8) ayırıcı tanıları yapılmıştır.

Silver-Russell sendromu genellikle ailelerde sporadik olarak görülmektedir. Etiyolojisinde heterojeniteden söz edilmekle beraber McKusick otozomal bir gen lokusunda dominant taze mutasyon olasılığı üzerinde durmaktadır (6).

Escobar ve arkadaşlarının yayımladığı akraba olmayan 4 ayrı eşten çocuk sahibi olan ileri derecede kısa boylu bir kadının biri kız iki Silver-Russell sendromlu bebeğinin yanısıra diğer çocuklarının normal doğmuş olması varyant ekspresyon gösteren, eksik penetranslı otozomal dominant kalıtım düşüncesine ağırlık kazandırmaktadır (2). Sporadik görünen olgularımızın akrabaları arasında ileri derecede boy kısalığı olan bireylerin bulunması kalıtımla ilgili olarak Escobar ve arkadaşlarının görüşlerine uygun düşmektedir. Sonuç olarak bu olgularda, ailelerin izlenmesiyle, yeni generasyonlardaki penetrans ve ekspresivite özelliği daha belirgin ortaya konulabilir kanısındayız.

## ÖZET

Bu makalede üç Silver-Russell sendromlu olgu sunulmaktadır. Olgular daha evvel yayınlanmış 100 Silver-Russell sendromlu hastadan oluşturulmuş bir grup ile karşılaştırılmıştır. Olguların birinde ek olarak tanımlanan pilonidal sinus, sendrom için daha önce bildirilmemiştir. Hastaların üçünde ailesinde ileri derecede kısa boylu bir bireyin olması, sporadik görülen sendromun, değişken ekspresyon-



lu, eksik penetrans gösteren otozomal dominant bir genle kalıtıldığı düşüncesine ağırlık kazandırmaktadır. Ailelerin izlenmesiyle yeni generasyonlardaki penetrans ve ekspresivite özelliği daha belirgin olarak ortaya konulabilir kanısındayız.

Anahtar Kelime : Silver Russell sendromu, gelişme geriliği, inkomple penetrans, variant expressivite

## SUMMARY

### **Silver-Russell's Syndrome : Clinical Finding And Inheritance**

In this study, three cases are described with Silver-Russell syndrome. The cases are compared with a group of 100 patients with Silver-Russell syndrome reported before. One of our cases had an additional findings of pilonidal sinus which is not reported before. The presence of relatives with severe short stature of three patients strongly indicates an autosomal dominant inheritance, showing incomplete penetrance and variant expressivity. We suggest that longitudinal study of the families may clarify the act of penetrance and expressivity of the gene.

Key Words : Silver-Russell syndrome, growth retardation, incomplete penetrance, variant expressivity

## KAYNAKLAR

1. Donnai D Thompson E Allanson J Braitser M : Severe Silver-Russell syndrome, *J. Med. Genet.*; 26 : 447-51, 1989.
2. Duncan PA Hall JM Shapiro LR Vibert BK : Three-Generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome, *Am. J. Med. Genet.*; 35 : 245-50, 1990.
3. Escobar V Glesier S Weaver DD : Phenotypic and genetic analysis of the Silver-Russell syndrome, *Clin. Genet.*; 13 : 278-88, 1978.
4. Fuleihan DS Der Kalaustian VM Najjar SN : The Russell-Silver syndrome : Report of the three siblings, *J. Med. Genet.*; 26 : 447-51, 1989.
5. Jones KL : *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, Fourth Edition Philadelphia, W.B. Saunders Co, S : 750, 1988.
6. McKusick VA : *Mendelian Inheritance In Man*, Eighth Edition Baltimor, The John Hopkins University Press ,S : 1185 No. 27005, 1988.

7. Nelson WE Vaughan VC McKay RJ : Textbook of Pediatrics Ninth Edition London, W.B. Saunders Co, S : 817, 1969.
8. Partington NW : X-Linked short stature with skin pigmentation : Evidence for heterogeneity of the Russell-Silver syndrome, Clin. Genet.; 29 : 151-56, 1986.
9. Rosier A Job J-C : Etudes sur les nanismes constitutionnels. 1.-Le nanisme congenital : Syndrome de Russell, syndrome de Silver Ann. Pediatr.; 40 : 639-45, 1964.
10. Russell A : A syndrome of intrauterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies, Proc. R. Soc. Med.; 47 : 1040-44, 1954.
11. Silver HK Kiyasu W George J Deamer WC : Syndrome of Congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotrophins, Pediatrics; 12 : 368-76, 1953.
12. Wiedermann HR : An unidentified neonatal progroid syndrome : Follow up report, Eur J. Pediatr; 130 : 65-70, 1979.
13. Winter RM Baraitser M Grant DB Preece MA Hall JM : 3-M syndrome, J. Med. Genet.; 21 : 124-28, 1984.