

3M sendromu

Pelin Özlem Şimşek Kiper^{1,*}, Gülen Eda Utine², Koray Boduroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pedatri Doçenti, ²Pedatri Profesörü

*İletişim: pelinozlem@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Şimşek Kiper PÖ, Utine GE, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). 3M syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2017; 60: 56-63.

3M syndrome is an autosomal recessive condition characterized by pre- and post-natal growth restriction, facial features, normal intelligence and skeletal changes in the absence of recognizable maternal or placental pathology. 3M syndrome is grouped under “Slender Bone Dysplasia Group” according to Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders. Homozygous or compound heterozygous mutations in either *CUL7*, *OBSL1* or *CCDC8* which constitute a 3M complex required in the regulation of microtubule dynamics and genome integrity have been identified in the etiology so far. Since higher rate of consanguineous marriages likely increases the frequency of autosomal recessive entities, 3M syndrome should be kept in mind in patients presenting with severe short stature and growth restriction with normal intelligence especially in patients with parental consanguinity. In this review clinical and radiographic findings of 3M syndrome and recent advances in genetic etiology will be discussed.

Key words: 3M syndrome, consanguineous marriage, severe short stature.

ÖZET: 3M sendromu maternal veya plasental patolojinin eşlik etmediği, prenatal ve postnatal büyümede kısıtlılık, yüz bulguları ve normal zeka ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendromdur. Bu sendrom İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırması’nda “Slender Kemik Displazileri” grubunda yer almaktadır. Etiyolojide mikrotübül dinamiğinin düzenlenmesinden ve genom bütünlüğünün sağlanmasından sorumlu olduğu düşünülen 3M Kompleksi’ni meydana getiren *CUL7*, *OBSL1* veya *CCDC8* üzerindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar sorumludur. Yüksek akraba evliliği oranı otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı için ülkemiz gibi akraba evlilik oranı yüksek olan ülkelerde boy kısalığı, büyüme kısıtlılığı ve normal zeka ile başvuran, ebeveynler arasında akrabalık olan durumlarda 3M sendromu özellikle akılda tutulmalıdır. Bu derlemede; 3M sendromunun klinik ve radyolojik bulguları ile genetik etiyojideki son gelişmeler tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: 3M sendromu, akraba evliliği, şiddetli boy kısalığı.

3M sendromu ilk kez 1975 yılında Miller, McKusick ve Malvaux tarafından, aralarında birinci dereceden kuzen evliliği olan anne ve babanın biri kız diğeri erkek iki çocuğunda; düşük doğum ağırlığı, dar yüz, göğüs ön alt kısımda oyuntu, klinodaktili ve normal zeka bulguları ile tanımlanmış, otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendromdur.¹ Sendromun adlandırması; bu sendromu ilk rapor eden hekimler olarak literatüre geçen JD Miller, VA McKusick ve P Malvaux’ın soyadlarının ilk harfi olan “M” harfinden ileri gelmektedir.¹ Bununla

beraber bu sendrom aslında ilk defa Fuhrmann ve arkadaşları² tarafından 1972 yılında tipik iskelet bulgularına dikkat çekilerek bildirilmiştir.³ İlk tanımlanmasının ardından 3M sendromlu hastaların klinik raporlarının bildirilmesine devam edilmiş,⁴⁻¹¹ 3M sendromunun altında yatan genetik etiyojisi 2005 yılından itibaren aydınlatılmaya başlanmıştır.¹² Bugüne kadar literatürde 3M sendromlu yaklaşık 200 hasta bildirilmiştir.¹³ Diğer şiddetli boy kısalığı sendromlarının aksine 3M sendromu fenotipi hemen hemen sadece büyüme ile ilgilidir.

Mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve organ malformasyonları bu sendroma eşlik etmez. Büyüme geriliğinin yanı sıra uzun tübüler kemiklerde ince ve dar (*slender*) görünüm, vertebra ön-arka çapında azalma ile beraber yükseklik artışı ve kemik yaşında gerilik gibi bazı iskelet sistemi bulguları da görülür. İskeletin Genetik Hastalıkları Nozoloji ve Sınıflandırması'na göre 3M sendromu "*Slender Kemik Displazileri*" grubunda yer alır.¹⁴

Etiyoloji ve Patogenez

Genetik etiyoloji açısından heterojen olan 3M sendromunda bugüne kadar *CUL7* (MIM 609577), *OBSL1* (MIM 610991) ve *CCDC8* (MIM 614145) homozigot veya bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları tanımlanmıştır.^{12,15-17} Hastaların yaklaşık olarak %75'inden *CUL7*, %16-28'inden *OBSL1* ve <%5'inden *CCDC8* mutasyonlarının sorumlu olduğu bildirilmektedir.¹⁸⁻²⁰ 3M sendromunda bugüne kadar herhangi bir genotip-fenotip korelasyonu bildirilmemiştir.¹⁸⁻²⁰

Etiyolojide yer alan *CUL7* proteini evrimsel olarak korunmuş *cullin* ve DOC domainden meydana gelen bir proteindir. *CUL7* ubiquitin-proteazom yolağının önemli bileşenlerinden olan E3 ubiquitin ligaz kompleksinin oluşumunda önemli rol oynar.^{21,22} *CUL7*'nin fonksiyonları arasında hedef proteinlerin ubiquitinizasyonunun yanı sıra özellikle son zamanlarda daha iyi anlaşılmaya başlanan mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesi ve genomik bütünlüğün sağlanması da yer alır.²²⁻²⁶ Bu fonksiyonun yerine getirilmesi sırasında bileşenleri arasında

OBSL1 ve *CCDC8* proteinlerinin de yer aldığı 3M kompleksi önemli fonksiyon gösterir.

OBSL1 proteini; hücre sinyalizasyonunda görev gören sarkomerde lokalize bir kas proteini (*obscurin*) homologudur. *OBSL1* mutasyonlarının "*nonsense mediated decay*" ile sonuçlandığı, *CUL7* düzeylerinin normal aralıkta olabilmesi için *OBSL1* proteinin kritik rol oynadığı bildirilmiştir.²⁰ *OBSL1* mutasyonu taşıyan iki 3M sendromlu hastada anormal IGFBP2 ve IGFBP5 mRNA düzeylerinin saptanmış olması ise *OBSL1* proteinin IGFBP protein ifadesinin modülasyonunda fonksiyon gösterdiğini düşündürmektedir.^{20, 27}

Coiled-coil domain-containing protein 8 (*CCDC8*) fonksiyonu ise henüz tam olarak bilinmemektedir.¹⁷ Bununla birlikte *CCDC8*'in *OBSL1*'e bağlandığı, p53 ile ilişkiye girdiği ve p53 aracılı apoptoziste anahtar bir kofaktör olarak rol aldığı düşünülmektedir.^{13,24} *OBSL1*'in *CUL7* ve *CCDC8*'i bağlayan adaptör bir protein olduğu düşünülmektedir.²⁰ *CUL7* gibi *OBSL1* ve *CCDC8* de 3M kompleksinin çekirdek bileşenleridir.²³

CUL7, *OBSL1* veya *CCDC8*'den birinde mutasyon saptanmayan 3M sendromlu hastaların varlığı 3M sendromu etiyojisinde henüz bilinmeyen diğer gen/genlerin yer aldığını düşündürmektedir.¹⁹ Bunun yanı sıra 3M sendromu patogenezinde bir ubiquitin ligaz, bir adaptör protein ve p53 aracılı apoptoziste kofaktör olarak rol oynadığı düşünülen ve fonksiyonu henüz tam olarak bilinmeyen bir protein olmak üzere birbirinden farklı üç sitoplazmik proteinin bir arada bulunması bu üç proteinin aynı yolak üzerinde yer alıyor olabileceğini düşündürmektedir.^{13,15,17,28}



Şekil 1. 3M sendromlu bir hastanın tipik yüz bulguları. Üçgen şeklinde yüz, belirgin alın, belirgin burun ucu, dolgun dudaklar, uzun filtrum, malar hipoplazi ve dolikosefali bulgularına dikkat ediniz.



Şekil 2. 3M sendromunda belirgin topuk ve pes planus bulguları.



Şekil 3. 3M sendromunda radyolojik olarak ince ve dar (slender) kemik bulgusu: (a) 3M sendromlu altı yaşındaki bir erkek hastaya ait kol grafisi (ince ve dar görünüme, diafizyeal konstriksiyona dikkat ediniz), (b) Altı yaşında sağlıklı bir erkeğe ait kol grafisi, (c) 3M sendromlu altı yaşındaki bir erkek hastaya ait ön kol grafisi, (d) Altı yaşında sağlıklı bir erkeğe ait ön kol grafisi.

3M Kompleksi

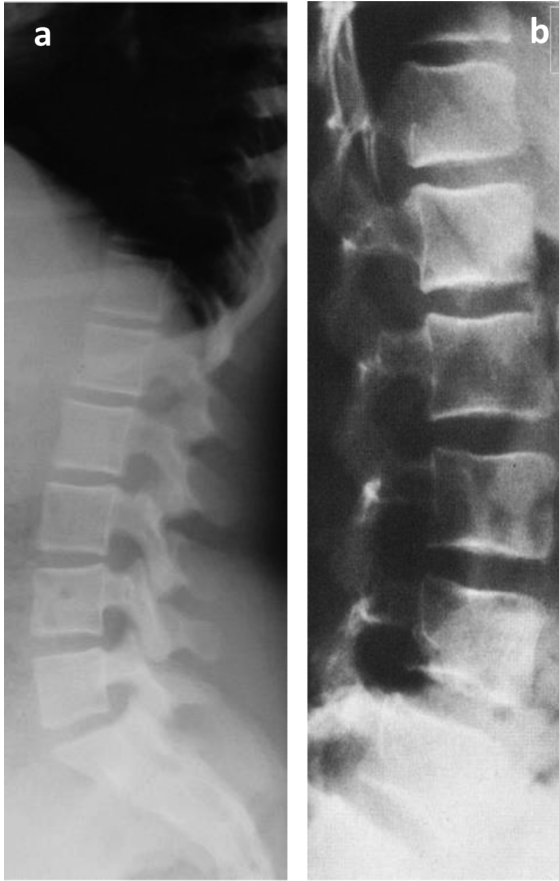
Hücrelerin normal bir şekilde büyüebilmeleri için genomik stabilitenin sağlanması kritik bir basamaktır. Genomik stabilitenin sağlanabilmesi için ise kardeş kromatidlerin hücre siklusunun oldukça kısa fakat dinamik bir fazı olan mitoz bölünme sırasında yavru hücrelere doğru bir şekilde aktarılması gerekir.²⁹ Anafaz sırasında mitotik ağ yapısı, telofaz sırasında sitokinez kontrolü için de önemli bir multiprotein kompleks olan santral ağ yapısını oluşturmak üzere yeniden düzenleme geçirir.²³ Bu basamaklar sırasında mikrotübül dinamiklerinin ve mikrotübül bütünlüğünün korunuyor olması gerekmektedir.^{30,31} Kromozomların normal segregasyonunun düzenlenmesinde mitotik ağ yapısının ne kadar kritik bir rol oynadığı şiddetli prenatal ve postnatal büyüme geriliği ve mikrosefali ile karakterize sendromlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.³¹ 3M kompleksinin mikrotübül fonksiyonlarını nasıl düzenlediği henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu fonksiyonun mikrotübül stabilizör düzeyinin kontrol edilmesi üzerinden olduğu tahmin edilmektedir. Bu üç proteini kodlayan üç genden herhangi birinde bir defekt olması şiddetli mikrotübül hasarı, anormal prometafaz, anormal sitokinezis ve hücre ölümü ile sonuçlanır.^{23,25}

Klinik Bulgular

3M sendromunun en tipik klinik özellikleri prenatal ve postnatal ağır büyüme geriliği, tipik yüz bulguları ve iskelet anomalileridir.^{14,18,19}

Büyüme Geriliği

3M sendromunun en çarpıcı özelliği ağır büyüme geriliğidir. Prenatal dönemde gebeliğin ikinci yarısından sonra tespit edilen intrauterin büyüme kısıtlılığı bulgusu fetus ile ilgilidir, buna maternal veya plasental bir patoloji eşlik etmez.¹³ Tipik olarak gebelik haftasına göre küçük ("small for gestational age", SGA) olarak doğan 3M sendromlu hastaların doğumdaki antropometrik ölçüm ortalamaları; boy 41 cm (40-46 cm), vücut ağırlığı 2200 gr (2000-3050 gr) ve baş çevresi 36 cm (32-37 cm) olarak bildirilmiştir.¹⁹ Doğum ağırlığı ve/veya boyu ortalamasının iki veya daha fazla standart sapma (SD) altında olan 3M sendromunda, SGA'lı çocukların %90'ında izlenen "büyüme yakalaması" izlenmez.⁴ Boy uzunlukları ortalamasının 5-6 SD altında kalarak erişkin dönemde 115-150 cm'ye (-4 ile -8 SD arasında) ulaşırlar.¹⁵ Hastaların izlemlerinde ağır büyüme geriliği ile uyumlu büyüme eğrileri elde edilir. Diğer primordiyal boy kısalığı sendromlarının aksine 3M sendromunda zeka normaldir, gelişim basamakları zamanında kazanılır,



Şekil 4. 3M sendromunda yüksek vertebra bulgusu: (a) 3M sendromlu 13 yaşındaki bir kız hastaya ait yan lomber vertebra grafisi, (b) 13 yaşında sağlıklı bir kız çocuğunun yan lomber vertebra grafisi gösterilmiştir. 3M sendromunda vertebra ön-arka çapının azalarak vertebra yüksekliğinin artmış olduğuna dikkat ediniz.

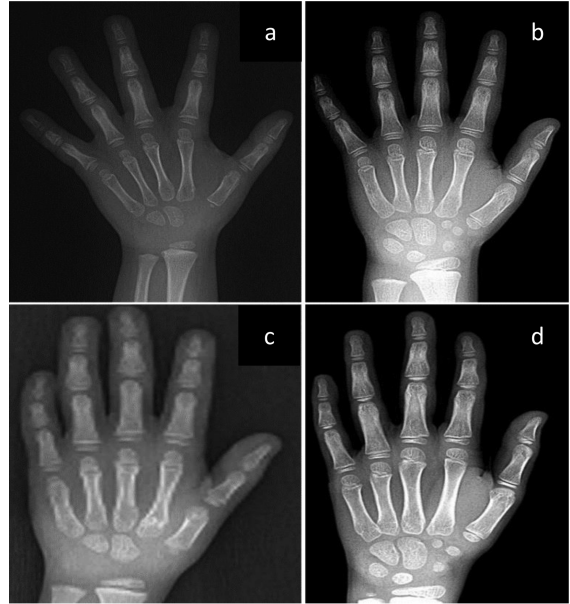
mikrosefali, gelişme geriliği veya diğer organ malformasyonları beklenmez. ^{4-6,12,14,18}

Yüz Bulguları

3M sendromunun klinik bulguları arasında tipik yüz bulguları yer alır (Şekil 1). Yaşamın ilk yıllarında nispi makrosefali, belirgin alın, yuvarlak yüz, kısa burun, kalkık burun ucu, uzun filtrum, orta yüz hipoplazisi, dudaklarda dolgunluk saptanırken⁵, zaman içerisinde sivri çene ve uzun filtrum ile beraber yüz daha üçgen bir şekil alır.¹⁹ Yüz bulguları etkilenmiş hastalar arasında değişkenlik gösterebilir.^{4,6}

İskelet Sistemi Bulguları

Kas ve iskelet sistemi bulguları arasında; kısa ve geniş boyun, kare omuz, lomber hiperlordozis,⁶ eklem hipermobilitesi (tek bir eklemde veya daha çok eklemde olabilir),⁵⁻⁸ yüksek skapula, beşinci parmakta klinodaktili,^{6,7,9} pes planus



Şekil 5. 3M sendromunda kemik yaşında gerilik bulgusu: (a) 3M sendromlu beş yaşındaki bir kız hastanın el grafisi, (b) Beş yaşındaki sağlıklı bir kız çocuğunun el grafisi, (c) 3M sendromlu altı yaşındaki bir erkek hastanın el grafisi, (d) Altı yaşındaki sağlıklı bir erkek çocuğun el grafisi.

ve belirgin topuklar⁵⁻⁹ yer alır. Genç hastalarda özellikle belirgin topuk bulgusu (Şekil 2) hemen hemen her zaman bulunur.^{19,32}

Gelişimsel kalça displazisi bulgusunun 3M sendromunun bir parçası olup olmadığı tam olarak bilinmese de bu bulgunun 3M sendromlu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülüyor olması bu bulgunun 3M sendromunun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir.¹⁰ Hastaların yarısından çoğunda bulunan bir bulgu olan ligament laksitesi gelişimsel kalça displazisine yatkınlık oluşturan bir durumdur.^{2,3,5,7} Kalça dışında diğer eklem dislokasyonları da 3M sendromu ile ilişkili olarak bildirilmiştir.^{3,7} Düşük doğum ağırlığı ve doğum boyu nedeniyle yenidoğan döneminde kalça muayenesi güçlükle yapılabilmektedir. Buna ek olarak eklem laksitesi nedeniyle kalça abduksiyonunda kısıtlılık mevcut olmayabilir. Bu durum teşhiste gecikmeye ve komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle 3M sendromlu hastalarda uygun ve erken tedaviye izin verecek şekilde kalça değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.

Diğer Bulgular

3M sendromu ile ilişkili diğer bulgular arasında; dolikosefali, düzleşmiş koronal sütür, intraorbital mesafenin daralmış olması,

dirsek eklemine displazi, kısa ulna ve ikinci metakarpal kemikte psödoepifiz yer alır.¹⁹ 3M sendromlu hastalarda endokrin fonksiyonlar normal olarak bildirilmişse^{3-5,9} de erkeklerde yüksek FSH düzeyleri, düşük testiküler hacim ve anormal semen analizi ile karakterize gonadal disfonksiyon, infertilite veya subfertilite⁴ ve az sayıda bir hastada hipospadias bulgusu bildirilmiştir.¹⁸ Bunun yanı sıra uyarılmış büyüme hormonu düzeylerinin normal/yüksek ve bazal IGF-1 düzeylerinin düşük olması büyüme hormonu ve IGF-1 sinyal iletiminde bazı bozuklukların olabileceğini düşündürmektedir.¹³

Radyolojik Bulgular

3M sendromu özellikle uzun tübüler kemiklerdeki ince ve dar (*slender*) görünüm ve yüksek vertebra bulguları gibi bazı iskelet bulguları ile dikkat çekicidir (Şekil 3).

3M sendromunda radyografik bulgular yaşamın ilk iki yılı içinde saptanmayabilir.^{18,19} Bununla beraber geniş toraks ve ince kosta bulguları doğumda ve yenidoğan döneminde fark edilebilir.¹⁹ Zaman içerisinde uzun kemikler diafizyeal konstriksiyon ve metafizyeal genişleme ile beraber dar ve ince (*slender*) bir görünüm kazanırlar. Bu bulgu günümüzde kullanımı terkedilmiş olan “metakarpal indeks” ile dökümanite edilebilmektedir.³³ Bu yöntem ilk defa Marfan sendromunda araknodaktili bulgusunun değerlendirilmesi sırasında kullanılmıştır.³³ Bununla beraber bu indeksin kullanımı zaman içerisinde sorgulanmaya başlanmış^{34,35} ve günümüz pratiğinde kullanımı terkedilmiştir.

3M sendromunda bir diğer radyolojik bulgu

vertebra ön-arka çapının azalmasıyla ortaya çıkan “yüksek vertebra” görünümüdür.²⁻⁴ Bu bulgu özellikle lomber bölgede belirgindir ve artan yaş ile beraber daha belirgin hale gelir (Şekil 4). Bununla beraber 3M sendromuna özgül bir bulgu olmayan yüksek vertebra bulgusu hipotoni veya skolyoza ikincil de gelişebileceği için hastaların tanısal değerlendirmeleri sırasında her zaman belirleyici olmayabilmektedir.¹⁸ Torasik vertebraların ön kısımlarında kamalaşma, üst ve alt *end-plate* düzensizliği, torasik kifoskolyoz, küçük pelvis, iliyak kanatlarda genişleme, küçük obturator foramina, femur boynunda darlık ve koksa vara, geniş ve kısa toraks, göğüs deformitesi 3M sendromunun diğer bulguları arasında yer alır. Kemik yaşı genellikle geridir (Şekil 5).

Tanı

3M sendromu tanısı klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda konulur.^{1,4,18,19} 3M sendromunun klinik bulguları ayrı ayrı değerlendirildiklerinde özgül olmasalar da büyüme geriliği, yüz bulguları ve radyografik değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi sonucunda 3M sendromu tanısına ulaşmak güç olmamaktadır.¹¹ Yüksek akraba evliliği oranı otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı için^{36,37} ülkemiz gibi akraba evlilik oranı yüksek olan ülkelerde boy kısıllığı, büyüme kısıtlılığı ve normal zeka ile başvuran, anne-baba arasında akrabalık olan durumlarda 3M sendromu özellikle akılda tutulmalıdır. Moleküler çalışmalar prenatal başlangıçlı boy kısıllığı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, prenatal tanı ve genetik danışma sırasında oldukça faydalı olmaktadır. Klinik tanının kesin olmadığı durumlarda da moleküler genetik

Tablo I. 3M sendromu tanısında kullanılan klinik ve radyolojik bulgular.

Klinik bulgular
Prenatal ve postnatal ağır büyüme geriliği
Tipik yüz bulguları
Üçgen yüz, nispi makrocefali, orta yüz hipoplazisi, burun ucunun belirgin ve dudakların dolgun olması, uzun filtrum, sivri çene, belirgin kaş.
Normal zeka
Kas-iskelet sistemi bulguları
Kare omuz, kısa ve geniş toraks, pektus deformitesi, artmış lordozis, kısa beşinci parmak, klinodaktili, belirgin topuk, pes planus, eklem laksitesi
Radyolojik bulgular
Uzun tübüler kemiklerde ince ve dar (<i>slender</i>) görünüm, diafizyeal konstriksiyon, metafizyeal genişleme, vertebra ön-arka çapında azalma, yüksek vertebra, kemik yaşında gerilik, ince kosta, dar pelvis.

testlerin yapılabilmesi, hastalarda öncelikli olarak *CUL7* DNA dizi analizi, herhangi bir mutasyon saptanmaması durumunda *OBSL1* DNA dizi analizi, yine herhangi bir mutasyon saptanmaması durumunda *CCDC8* DNA dizi analizi yapılması önerilmektedir.¹⁸⁻²⁰ 3M sendromlu bazı hastalarda bilinen bu üç gende mutasyon saptanmayabileceği, bu hastalarda yeni gen mutasyonlarının etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁹ 3M sendromlu hastaların tanısal değerlendirmeleri sırasında kullanılabilecek klinik bulgular Tablo I'de gösterilmiştir.

Ayırıcı Tanı

3M sendromu orantılı boy kısalığının olduğu bir büyüme bozukluğudur. Diğer primordiyal boy kısalığı ile karakterize sendromların aksine 3M sendromu fenotipi hemen hemen sadece büyüme ile ilgili bir fenotip sergiler.^{1,19,20} Hastalarda intrauterin büyüme kısıtlılığı bulgusu sıklıkla saptanır. Bununla beraber bu bulgunun bütün canlı doğan çocukların %0.17'sinde özgül olmayan bir şekilde saptanabileceği akılda tutulmalıdır.¹⁸ Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar başlıca iki grupta incelenebilir: Silver-Russel sendromu ve diğer sendromlar.

Silver-Russel sendromu

3M sendromunun ayırıcı tanısında özellikle Silver-Russel sendromunun (SRS, MIM 180860) ayrı bir yeri vardır. SRS; düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı -2SD skorunun altında olması), postnatal büyüme kısıtlılığı, normal baş çevresi ve tipik yüz bulguları ile karakterizedir.³⁸ Tipik yüz bulguları arasında; üçgen şeklinde yüz, geniş alın, sivri ve küçük çene, geniş ve ince ağız ve vücut asimetrisi yer alır. SRS'de görülüp 3M sendromunda görülmeyen klinik bulgular arasında; vücut asimetrisi ve hafif öğrenme güçlüğü bulunur.¹³ SRS'de 3M sendromunun aksine belirgin topuk ve radyolojik bulgular görülmez.^{39,40} Yine de moleküler testlerle SRS olduğu gösterilmiş hastaların bir kısmında 3M sendromundakine benzer şekilde lomber bölgede yüksek vertebra bulgusu bildirilmiştir.⁴¹

3M sendromu otozomal resesif kalıtım gösterirken SRS vakalarının çoğunluğu sporadiktir. SRS'li hastaların %10'unda yedinci kromozomun maternal uniparental dizomisi,⁴² %50'sinde ise H19 imprint merkezinin hipometilasyonu sonucunda fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu düşünülen *insulin-like*

growth factor (IGF) 2'nin azalmış ekspresyonu saptanır.^{43,44} Bununla birlikte SRS klinik tanısı olup ebeveynler arasında akrabalık olan bir grup hastada *CUL7* ve *OBSL1* mutasyonları saptanmış ve bu hastaların aslında 3M sendromu oldukları ortaya çıkarılmıştır.⁴⁵ Bu nedenle SRS şüphesi olan hastaların özellikle anne-baba arasında akrabalık olması durumunda 3M sendromu açısından tekrar değerlendirilmeleri önerilmektedir.⁴⁵

Diğer sendromlar

SRS dışında 3M sendromu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar arasında; mikrosefali osteodisplastik primordiyal *dwarfism* I (MOPD I, MIM 210710), MOPDII (MIM 210720), Seckel (MIM 210600), Meier-Gorlin (MIM 224690), mulibrey nanism (MIM 253250), Bloom (MIM 210900) ve Dubowitz (MIM 223370) sendromları yer alır.^{13,46} Bu sendromlarda 3M sendromunun aksine baş çevresi genellikle küçüktür ve klinik bulgulara diğer sistem bulguları ve organ malformasyonları eşlik eder. Sıklıkla otozomal resesif kalıtım gösteren ve şiddetli boy kısalığı ile karakterize olan bu sendromlarda kompleks morfogenetik malformasyonlar ve multisistemik tutulum söz konusudur.²⁶ Bu sendromların etiolojisinde IGF1-GH-pituiter aks anomalileri, sentrozomal patolojiler ve primer silia ve DNA replikasyon ve onarım mekanizmalarındaki defektler saptanabilir.^{31,26}

Tedavi

3M sendromunun bilinen bir tedavisi yoktur. Dökümanite edilmiş büyüme hormonu eksikliği olması durumunda hastalara rekombinan insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisi başlanabilir.¹⁸ Bu tür tedaviler olabildiğince deneyim sahibi merkezler tarafından verilmelidir.

3M sendromlu hastaların bulguları doğrultusunda semptomatik bir yaklaşım sergilenebilir. Eklem laksitesi, eklem hipermobilitesi ve artmış lordozis ile ilişkili sırt ağrısı olması durumlarında hastalar ortopedik değerlendirme ve fizyoterapiden yarar görebilirler.^{10,13,19} Hastalardaki eklem laksitesi bulgusu artrit gelişimine zemin hazırlayabilir.¹⁸ Gelişimsel kalça displazisi tanısının erken konması ve gerekirse girişimde bulunulması daha sonra gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.^{10,13,19} Ekstremiteler uzatma operasyonları bazı

merkezlerde hastalara bir seçenek olarak sunulabilmektedir.¹⁸

Genetik Danışma

3M sendromu otozomal resesif kalıtım gösteren, etiyolojide homozigot ya da bileşik heterozigot *CUL7*, *OBSL1* ve *CCDC8* mutasyonlarının olduğu kalıtsal bir hastalıktır. Anne ve babanın heterozigot taşıyıcı olmaları durumunda her gebelikte doğacak olan çocuğun %25 hasta, %25 sağlıklı ve %50 asemptomatik taşıyıcı olma riski söz konusudur. Hastalığa neden olan mutasyonun bilinmesi durumunda risk altındaki bireylere moleküler tanı verme ve preimplantasyon genetik tanı yapma imkanı doğmaktadır. İntrauterin büyüme kısıtlılığı bulgusunun 3M sendromuna özgül bir bulgu olmaması ve iskelet bulgularının doğumdan sonra saptanabilmesi nedeniyle gebelik sırasında ultrasonografik değerlendirme ile 3M sendromundan nadiren kuşku duyulur. Yine de prenatal ultrasonografide saptanabilecek uzun kemiklerdeki büyümenin yavaşlaması bulgusu fikir verebilir.

Sonuç

3M sendromu tipik yüz bulguları, büyüme kısıtlılığı ve normal zeka ile karakterize iskelet sisteminin genetik bir hastalığıdır. Bu hastalara yaklaşımda öyküde düşük doğum ağırlığı, beslenme güclüğü ve anne-baba arasında akrabalık mutlaka sorgulanmalıdır. Tanıda yüz bulguları ve radyografik bulgular özellikle yol göstericidir. Genetik etiyolojisi heterojen, kliniği homojen olan, otozomal resesif kalıtım gösteren 3M sendromu ülkemiz gibi akraba evlilik oranı yüksek olan ülkelerde prenatal ve postnatal büyüme kısıtlılığı ve normal zeka ile başvuran hastaların değerlendirmesi sırasında özellikle akıldta tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. The 3-M syndrome: A heritable low birthweight dwarfism. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: 39-47.
2. Fuhrmann W, Nägele E, Gugler R, Adili E. Familial dwarfism with disproportionately high vertebral bodies. *Hum Genet* 1972; 16: 271-282.
3. Hennekam RC, Bijlsma JB, Spranger J. Further delineation of the 3-M syndrome with review of the literature. *Am J Med Genet A* 1987; 28: 195-209.
4. van der Wal G, Otten BJ, Brunner HG, van der Burgt I. 3-M syndrome: Description of six new patients with review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2001; 10: 241-252.
5. Winter RM, Baraitser M, Grant DB, Preece MA, Hall CM. The 3-M syndrome. *J Med Genet* 1984; 21: 124-128.
6. Temtamy SA, Aglan MS, Ashour AM, Ramzy MI, Hosny LA, Mostafa MI. 3-M syndrome: A report of three Egyptian cases with review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2006; 15: 55-64.
7. Cantú JM, García-Cruz D, Sánchez-Corona J, Fragoso R, Hernández A, Nazará-Cazorla Z. 3-M slender-boned nanism. An intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1981; 135: 905-908.
8. Van Goethem H, Malvaux P. The 3-M syndrome. A heritable low birthweight dwarfism. *Helv Paediatr Acta* 1987; 42: 159-165.
9. Spranger J, Opitz JM, Nourmand A. A new familial intrauterine growth retardation syndrome the "3-M syndrome". *Eur J Pediatr* 1976; 123: 115-124.
10. Badina A, Pejin Z, Odent T, et al. Hip dislocation in 3-M syndrome: risk of misdiagnosis. *Clin Dysmorphol* 2011; 20: 114-116.
11. Feldmann M, Gilgenkrantz S, Parisot S, Zarini G, Marchal C. 3M dwarfism: A study of two further sibs. *J Med Genet* 1989; 26: 583-585.
12. Huber C, Dias-Santagata D, Glaser A, et al. Identification of mutations in *CUL7* in 3-M syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1119-1124.
13. Clayton PE, Hanson D, Magee L, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 335-342.
14. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A: 2869-2892.
15. Hanson D, Murray PG, Sud A, et al. The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor *OBSL1*. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 801-806.
16. Huber C, Delezoide AL, Guimiot F, et al. A large-scale mutation search reveals genetic heterogeneity in 3M syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 395-400.
17. Hanson D, Murray PG, O'Sullivan, et al. Exome sequencing identifies *CCDC8* mutations in 3-M syndrome, suggesting that *CCDC8* contributes in a pathway with *CUL7* and *OBSL1* to control human growth. *Am J Hum Genet* 2009; 89: 148-153.
18. Holder-Espinasse M. 3-M syndrome, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). *Gene Reviews*, Seattle WA, 1993.
19. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 143-151.
20. Holder-Espinasse M, Irving M, Cormier-Daire V. Clinical utility gene card for: 3-M syndrome-update 2013. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: e1-e4.
21. Dias DC, Dolios G, Wang R, Pan ZQ. *CUL7*: A DOC domain-containing cullin selectively binds Skp1.Fbx29 to form an SCF-like complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16601-16606.

22. Sarikas A, Xu X, Field LJ, Pan ZQ. The cullin7 E3 ubiquitin ligase : a novel player in growth control. *Cell Cyc* 2008; 7: 3154-3161.
23. Yan J, Yan F, Li Z, et al. The 3M complex maintains microtubule and genome integrity. *Mol Cell* 2014; 54: 791-804.
24. Dai C, Tang Y, Jung SY, Qin J, Aaronson SA, Gu W. Differential effects on p53-mediated cell cycle arrest vs. apoptosis by p90. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 18937-18942.
25. Li Z, Pei XH, Yan J, et al. CUL9 mediates the functions of the 3M complex and ubiquitylates survivin to maintain genome integrity. *Mol Cell* 2014; 54: 805-819.
26. Jackson PK. Regulating microtubules and genome stability via the CUL7/3M syndrome complex and CUL9. *Mol Cell* 2014; 54: 713-715.
27. Huber C, Fradin M, Edouard T, et al. OBSL1 mutations in 3-M syndrome are associated with a modulation of IGFBP2 and IGFBP5 expression levels. *Hum Mutat* 2010; 31: 20-26.
28. Hanson D, Murray PG, Coulson T, et al. Mutations in CUL7, OBSL1 and CCDC8 in 3-M syndrome lead to disordered growth factor signalling. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: 267-275.
29. Walczak CE, Cai S, Khodjakov A. Mechanisms of chromosome behaviour during mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 91-102.
30. Majewski F, Goecke T. Studies of microcephalic primordial dwarfism I: approach to a delineation of the Seckel syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 12: 7-21.
31. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science* 2008; 319: 816-819.
32. Hanson D, Murray PG, Black GC, Clayton PE. The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 369-378.
33. Joseph MC, Meadow SR. The metacarpal index of infants. *Arch Dis Child* 1969; 44: 515-516.
34. Thomas SM, Younger KA, Child A, Wilson AG. Is the metacarpal index useful in the diagnosis of Marfan syndrome? *Clin Radiol* 1996; 51: 570-574.
35. Nelle M, Tröger J, Rupprath G, Bettendorf M. Metacarpal index in Marfan's syndrome and in constitutional tall stature. *Arch Dis Child* 1994; 70: 149-150.
36. Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-279.
37. Kurt-Sukur ED, Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: A five-years retrospective analysis. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 2065-2074.
38. 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.
39. Galli-Tsinopoulou A, Emmanouilidou E, Karagianni P, Grigoriadou M, Kirkos J, Varlamis GS. A female infant with Silver Russell syndrome, mesocardia and enlargement of the clitoris. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 77-81.
40. Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y, Gicquel C. Epigenetics in Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 403-414.
41. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: The degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 579-587.
42. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, et al. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *Hum Genet* 1997; 100: 415-419.
43. 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.
44. Abu-Amro S, Wakeling EL, Preece M, Whittaker J, Stanier P, Moore GE. Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 150-154.
45. Akawi NA, Ali BR, Hamamy H, Al-Hadidy A, Al-Gazali L. Is autosomal recessive Silver-Russell syndrome a separate entity or is it part of the 3-M syndrome spectrum? *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1236-1245.
46. Eggermann T. Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet Part C Sem Med Genet* 2010; 154C: 355-364.