

Imagawa-Matsumoto Sendromu: Türkiye’de İlk Vaka

Imagawa-Matsumoto Syndrome: The First Case From Turkey

Zeliha YÜCEL¹, Emine Berrin YÜKSEL², Altuğ KOÇ³

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Karaman, Türkiye

²Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

³GENTAN Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Imagawa-Matsumoto sendromu (IMMAS; MIM #618786), aşırı büyüme, dismorfik özellikler, kas-iskelet anormallikleri, gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. İlk olarak Imagawa ve ark. tarafından 2017 yılında tanımlanmıştır ve o zamandan beri sadece 12 hasta tanı almıştır. Biz de bu olgu sunumunda Türkiye’den ilk IMMAS vakasını sunduk. 19 yaşında kadın hasta, davranış bozukluğu ve zihinsel yetersizlik şikâyeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede yuvarlak yüz, geniş alın, hipertelorizm, düztabanlık gibi dismorfik özellikler ve klinikteki

gibi çeşitli iskelet anomalileri ve makrosefali saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI), korpus kallozum ve polimikrogiri agenezisini gösterdi. Kromozom analizi, normal bir dişi karyotipi ile sonuçlandı ve mikroarray analizinde, kromozom 17’nin uzun kolunda bant q11.2’de Polycomb Repressive Complex 2 Subunit (SUZ12 geni, MIM *606245) kapsayan de novo gelişen 1,5 MB boyutunda delesyon saptandı. Bu rapor literatürdeki sınırlı bilgilere katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Davranış bozukluğu, Imagawa-Matsumoto sendromu, makrosefali, SUZ12, zihinsel yetersizlik

ABSTRACT

Imagawa-Matsumoto syndrome (IMMAS; MIM #618786) is an autosomal dominant syndrome characterized by overgrowth, dysmorphic features, musculoskeletal abnormalities, developmental delay, and intellectual disability. The first case was reported in 2017 and has subsequently been diagnosed in only another 12 patients. We also present the first IMMAS patient from Turkey. A 19-year-old female was admitted to the neurology outpatient clinic due to a behavioral disorder and intellectual disability. Her physical examination revealed macrocephaly and dysmorphic features like a round face, broad forehead, hypertelorism, and variable skeletal anomalies such as flat feet, clinodactyly, and macrocephaly.

Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed agenesis of the corpus callosum and polymicrogyria. Chromosomal analysis results were consistent with a normal constitutional female karyotype and microarray analysis showed a de novo 1.5-MB size deletion on the long arm of chromosome 17; band q11.2 encompassing the Polycomb Repressive Complex 2 Subunit (SUZ12 gene, MIM *606245). This report will contribute to the limited information in the literature.

Keywords: Behavioral disorder, Imagawa-Matsumoto syndrome, intellectual disability, macrocephaly, SUZ12

Cite this article as: Yücel Z, Yüksel EB, Koç A. Imagawa-Matsumoto Sendromu: Türkiye’de İlk Vaka. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:289–292.

GİRİŞ

Imagawa-Matsumoto sendromu (IMMAS; MIM #618786), aşırı büyüme, gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik ve dismorfik özellikler ile karakterize bir sendromdur. Imagawa ve ark., ilk olarak, 2017 yılında, Japon ebeveynlere sahip dizigotik ikizlerden biri olan, postnatal aşırı büyüme, zihinsel yetersizlik, aşağı eğilimli palpebral fissürler, geniş alın, hipertelorizm gibi dismorfik özellikler, kas-iskelet sistemi ve yapısal beyin anomalileri gösteren SUZ12 (Polycomb Repressive Complex 2 Subunit; MIM *606245) gen mutasyonuna sahip 11 yaşında bir kız bildirmiştir (1). Saptanan bulgular başlangıçta prenatal ve postnatal aşırı büyüme, hızlanmış kemik olgunlaşması, kranial dismorfizm, zihinsel yetersizlik ve ekstremiteler anomalileri ile karakterize olan Weaver sendromu (WS; MIM #277590) olarak yorumlanmıştır. Ancak hastada retrognati ve boğuk ve/veya tiz ağlama özelliklerinin olmaması nedeniyle WS kriterlerini tam olarak karşılamadığı görülmüş, bu nedenle mevcut bulgular ‘Weaver-benzeri sendrom’ olarak tanımlanmıştır. Ardından, 2018 yılında, aynı grup tarafından, ilk hastanın klinik özelliklerine benzer, postnatal aşırı büyüme

ve gelişim basamaklarında gecikme gibi bulgular gösteren, birbirinden bağımsız ailelerde SUZ12 mutasyonuna sahip iki yeni hasta saptanmıştır ve hastalar Weaver-benzeri sendrom olarak nitelendirilen gruba dâhil edilmiştir (2). İki bin on dokuz yılına gelindiğinde, Cyrus ve ark. aşırı büyüme, dismorfik yüz özellikleri ve gelişim basamaklarında gecikme özellikleri olan ve heterozigot SUZ12 varyantlarına sahip on hasta daha bildirmiştir (3). Bahsi geçen çalışmada, daha önce Imagawa ve ark. tarafından bildirilen klinik özelliklere ek olarak hastalarda kriptorşidizm, korda penis, fimozis, ayrıntı epididimler gibi genitouriner sistem anormallikleri ve pnömoni gibi solunum problemleri de gösterilmiştir. Yeni eklenen on hasta önceki üç hastayla birlikte değerlendirildiğinde, patojenik SUZ12 varyantlarının klinik çerçevesi; aşırı büyüme, belirleyici yüz özellikleri, kas-iskelet sistemi anomalileri ve zihinsel yetersizlik olarak şekillenmiştir. Bu noktadan sonra sözkonusu varyant ‘Imagawa-Matsumoto sendromu’ olarak anılmaya başlanmıştır.

Öne Çıkan Noktalar

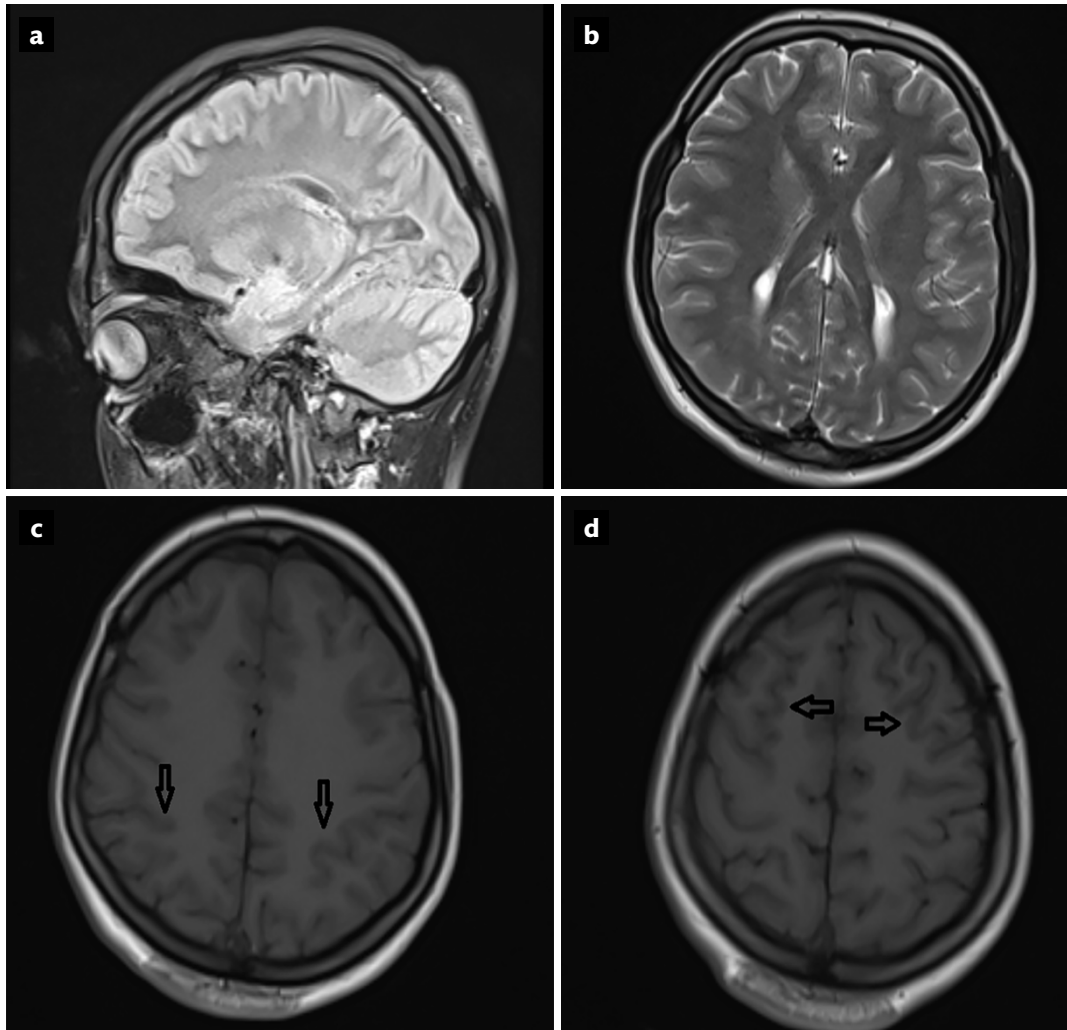
- Imagawa-Matsumoto sendromu (IMMAS) ilk olarak 2017'de Imagawa ve ark. tarafından tanımlanmıştır.
- Imagawa-Matsumoto sendromu günümüze kadar sadece 13 hastada tanımlanmıştır.
- Türkiye'den ilk IMMAS vakası bildirilmiştir.

IMMAS, 17q11 kromozomu üzerinde yer alan SUZ12 genindeki bir heterozigot mutasyonun neden olduğu otozomal dominant geçişli bir sendromdur. İlk tanımlanan hastanın babasında mozaik bir mutasyon ve hafif belirtiler tespit edilmesi sebebiyle IMMAS'ın transmisyon paterni otozomal dominant kalıtım olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sonraki raporlar SUZ12 varyantlarının de novo görülebileceğini de göstermiştir (3). Otozomal dominant kalıtım, ebeveynlerden çocuğa geçen ve genellikle her nesli etkileyen genetik bir durumdur. Klinik genetik bilgiler ışığında iyi bilinmektedir ki, bizim olgumuzda da olduğu gibi 'yeni mutasyon' kavramı nedeniyle otozomal dominant koşullarda de novo olgular nadir değildir. Erken başlangıçlı birçok genetik hastalık, gamet oluşumu sırasında veya postzigotik olarak kendiliğinden meydana gelen de novo mutasyon nedeniyle ortaya çıkar (4). DNA replikasyonu sırasındaki hatalar, hatalı eşleşme onarım (MMR) yolu kusurları ve eksojen veya endojen mutajenler de novo mutasyonlara yol açabilir (4). Ek olarak, doğumdan ölüme kadar yaşam boyunca somatik ve germ

hücrelerinde yeni mutasyonlar oluşmaya devam eder. Genel kalıtım ilkelerine göre yeni gelişen bir mutasyonun gelecek nesillere aktarılması beklenir, ancak devamlılığı taşıyıcıların uygunluğuna bağlıdır (5). Söz konusu durum altında de novo mutasyonun, üreme açısından ölümcül olan genetik hastalıkların popülasyonda neden oluşmaya devam ettiğini açıklamaktadır (4). Özetleyecek olursak, IMMAS'a neden olan patojenik SUZ12 varyantları de novo veya kalıtsal oluşabilmektedir.

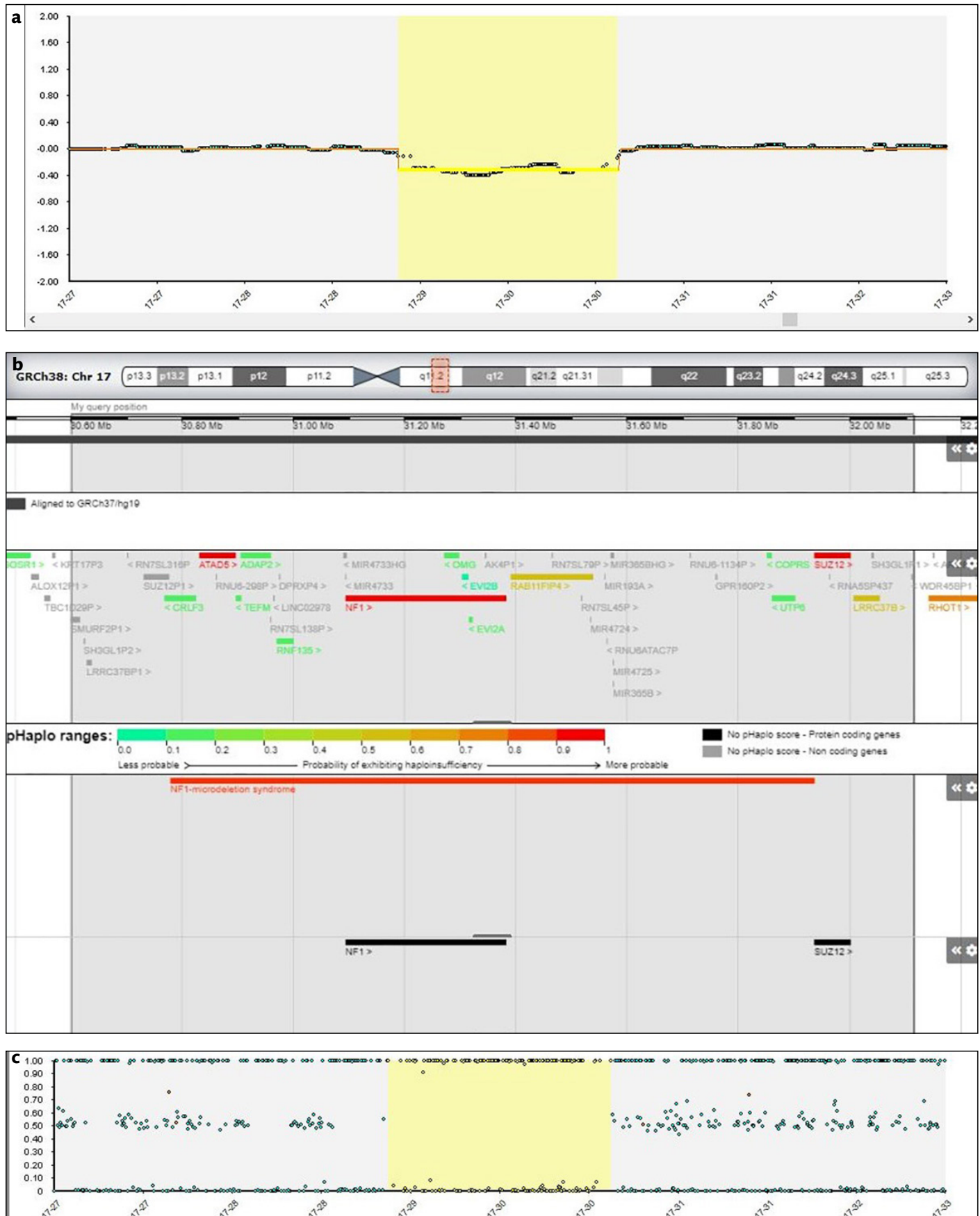
OLGU

On dokuz yaşında kadın hasta, çocukluğundan beri süregelen davranış bozukluğu ve zihinsel yetersizlik ile nöroloji kliniğine başvurdu. Hasta, akraba olmayan Türk ebeveynlerden sorunsuz geçen gebelik sonrası, miadında spontan vajinal doğum ile doğmuştu. Düşük doğum ağırlığına (<2500 g, <3 persentil) sahipti ve neonatal pnömoni nedeniyle iki ay yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmıştı. Alınan ayrıntılı öykü ile ebeveynler hafif bir motor gelişimsel gecikme olduğunu bildirdiler; 12 aylıktan desteksiz oturmuştu ve iki yaşında yürümüşü. Özellikle konuşma yeteneği ve dil becerilerinin gelişimindeki gecikme dikkat çekiciydi; ilk kelimesini üç yaşında söylemişti. Ebeveynler, ilk olarak, hasta altı yaşına geldiğinde, sosyal etkileşim ve iletişim becerileri eksikliği gibi davranış problemleri nedeniyle bir çocuk ve ergen psikiyatrisine başvurmuş fakat daha sonra takiplere gitmemişlerdi. Yedi yaşında yaşları gibi okula başlayan hasta, davranış sorunları nedeniyle yalnızca iki yıl devam edebilmişti. Daha sonra özel bir eğitim okuluna nakil olmuştu ve o zamandan beri özel eğitime devam etmişti. Ancak ilerleyen yıllarda davranış bozukluğu, öfke nöbetleri ve saldırgan davranışlara kadar ilerlemişti.



Şekil 1. Hastanın yapısal beyin anormalliklerinin MRI görüntülenmesi.

a-d. Sagittal (**a**) and aksiyel (**b**) T2 fluid attenuation inversiyon recovery (FLAIR) sekansında korpus kallosum agenezisi gösteren ve T1-ağırlıklı (T1W) sekansında bilateral frontotemporal polimikrogriyi gösteren (**c, d**) MRI görüntülemesi.



Şekil 2. Hastanın kromozomal mikroarray analizi.

a-c. Log R Çizelgesi (a) delesyon bölgesini ve B-alel çizelgesi (b), delesyon bölgesinde heterozigot alel piki göstermektedir. Decipher Genome Browser (c) (<https://www.deciphergenomics.org/browser>) tarafından gösterilen "NF1-mikrodelesyon sendromu bölgesini" ve NF1, SUZ12 genlerini içeren delesyon alanını (gri gölgeli alan) içermektedir.

Hastanın fizik muayenesinde ilk göze çarpan özellik, belirgin alın, yuvarlak yüz, geniş burun sırtı ve makrosefali içeren dismorfik bir fenotipe sahip olmasıdır. Hastanın baş çevresi ölçümü 58 cm (+2 standart sapma) ölçüldü, vücut ağırlığı ve boyu normal sınırlardaydı. Kas-iskelet sistemi değerlendirmesinde düztabanlık, kamptodaktili ve klinodaktili saptandı. Hastanın nörolojik muayenesi zihinsel yetersizlik dışında normal bulundu. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayeneleri hasta kabul etmediği için yapılmadı. Genitoüriner sistem değerlendirildiğinde, düzensiz menstrual siklusları olduğu ve bu semptomla jinekoloğa başvurduğu öğrenildi. Jinekolog tarafından yapılan suprapubik pelvik ve ürener ultrasonografide (USG) sol böbreğin pelviste ektopik yerleşimli olduğu ve rotasyon anomalisinin eşlik ettiği tespit edilmişti.

Rutin kan testleri normal sınırlar içindeydi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntülemeye korpus kallozum agenezisi ve polimikrogiri saptandı (Şekil 1; Hastanın yapısal beyin anomalilerinin MRI görüntülemeleri). Hastanın zihinsel yetersizlik, gelişimsel gecikme, yapısal beyin anomalisi ve dismorfik özellikleri olduğu için genetik tarama planlandı ve ilk olarak kromozomal analizi gerçekleştirildi. Kromozom analizi normal yapıda kadın karyotipi olarak sonuçlandı. Genetik test algoritmasının ikinci adımı olarak kromozomal mikro-array analizi gerçekleştirildi. Sonuç, 17. kromozomun uzun kolunda SUZ12 genini kapsayan bant q11,2'de 1,5 MB boyutunda (195 marker) bir kopya kaybı (1 kopya) tespit edildi (Şekil 2; Hastanın kromozomal mikro-array analizi). İndeks, ebeveynlerde tespit edilmediği için delesyon de novo olarak rapor edildi. Hastamızda tespit edilen SUZ12 gen bölgesinde 1,5 MB delesyonu nadirdir ve daha önce yalnızca 1 hastada tespit edilmiştir (3). Hastadan yazılı hasta onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

İlk olarak 2017 yılında tanımlanan IMMAS, aşırı büyüme, belirgin yüz dismorfizmi, gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik ve değişik iskelet anormallikleri ile karakterizedir. Bu sendromun temel özellikleri, aşırı büyüme ile belirgin alın, büyük kulaklar, yuvarlak yüz, hipertelorizm ve aşağı eğimli palpebral fissürleri içeren dismorfik fenotiptir. Ek olarak, IMMAS hastalarında pektus ekskavatum, kanat skapula, kısa klavikula, ulna ve femur kemiği distalinde genişleme, brakidaktili, hafif skolyoz, kamptodaktili, koksa valga, düztabanlık, hipotoni gibi çok çeşitli kas-iskelet anomalileri bildirilmiştir. Diğer yaygın görülen özellik, hafif veya şiddetli zihinsel yetersizliktir (%69); ancak, yapısal beyin anomalileri nadir görülmektedir (%30).

Hastamızda korpus kallozum agenezisi ve polimikrogiri olmak üzere yapısal beyin anomalileri saptanmıştır. Sık görülmeyen ancak tanıya yardımcı olan yapısal beyin anormalliklerini saptamak için sendromun teşhis algoritmasına nörogörüntülemeyi dâhil etmek önemlidir. Ayrıca, Cyrus ve ark. daha önceki vakalarda tanımlanmayan kardiyak, genitoüriner ve solunum sistemi etkilenimi bildirmiştir. Üç hastada sık solunum yolu enfeksiyonu (hastaların 1'inde ayrıca duktus arteriozus ve patent foramen ovale vardı), bir hastada astım olmak üzere solunum problemleri, altı hastada anterior yerleşimli anüs, korda penis, kriptorşidizm, fimozis ve ayrık epididimler dâhil olmak üzere genitoüriner anormallikler gözlenmiştir (3). İlginç bir şekilde, tüm genitoüriner anomaliler erkek cinsiyette rapor edilmiştir. Hastamız malrotasyonun eşlik ettiği renal ektopi şeklinde bir genitoüriner anomalisi olan ilk kadın IMMAS hastası olmuştur. Sözkonusu olgumuz bu özelliği ile IMMAS'ın sendromik profiline yeni bir klinik bileşen eklemektedir.

Imagawa-Matsumoto sendromu, 17q11 kromozomu üzerinde yer alan SUZ12 genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Imagawa-Matsumoto sendromu hastalarındaki heterozigot mutasyonlar, yanlış anlamlı (missense), çerçeve kayması (frameshift) ve kesilme (truncation) mutasyonları gibi birçok şekilde meydana gelebilmektedir. IMMAS'a yanlış anlamlı mutasyonların, kesilme, çerçeve kayması, uçbirleştirme, delesyon gibi diğer mutasyonlara göre daha sık neden olduğu izlenmiştir.

Hastamızda SUZ12 gen bölgesinde nadir görülen (daha önce sadece bir hastada daha rapor edilmiş (3)) 1,5 MB'lık bir delesyon tespit edilmiştir. Ayrıca, son araştırmalar SUZ12 gen mutasyonlarının, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, T-hücreli akut lenfoblastik lösemi, ovaryan stromal tümörleri, mide kanseri, lenfomalar dâhil olmak üzere çeşitli kansinomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (6-10); ancak bugüne kadar hiçbir IMMAS hastasında karsinom gelişimi bildirilmemiştir.

Imagawa-Matsumoto sendromu için spesifik bir tedavi yoktur, tedavi destekleyicidir. Tanı konulduğunda davranışsal ve nörobilişsel değerlendirme yapılması, uygun tedavi verilebilmesi amacıyla bir çocuk ve ergen psikiyatrisine sevk edilmesi esastır. Zihinsel yetersizlik oldukça yaygın olduğundan, hasta zamanında uygun okula yerleştirilmesinin ve/veya okul destek sistemlerinde yeterli desteğin sağlanması için değerlendirilmelidir. Ekstremitte anomalileri ve skolyoz için rutin kas-iskelet muayenesi yapılmalıdır, gereklilik halinde fizik tedavi ve ortopedik cerrahi birimlerine sevk edilmelidir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon, hastalar ile aileleri için yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilmektedir. Ek olarak hiçbir hastada henüz saptanmamış olsa da hastaların düzenli aralıklarla kanser taramasından geçirilmesi önemli olabilir.

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda Türkiye'den bildirilen ilk ve dünya popülasyonunda 14. vaka olan IMMAS'lı bir hastayı tanımladık. Olgu sunumumuzun IMMAS'ın sendromik profilini geliştirmeye yardımcı olacağı ve IMMAS ile ilgili sınırlı verilere yeni bilgiler ekleyeceği düşünmekteyiz.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EBY, ZY; Tasarım- EBY; Denetleme- ZY; Kaynaklar- EBY; Malzemeler- ZY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- EBY; Analiz ve/veya Yorum- AK; Literatür Taraması- ZY; Yazılı Yazan- ZY, EBY; Eleştirel İnceleme- EBY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, et al. Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome. *Hum Mutat.* 2017;38(6):637-648. [\[Crossref\]](#)
- Imagawa E, Albuquerque EVA, Isidor B, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Miyatake S, et al. Novel SUZ12 mutations in Weaver-like syndrome. *Clin Genet.* 2018;94(5):461-466. [\[Crossref\]](#)
- Cyrus SS, Cohen ASA, Agbahovbe R, Avela K, Yeung KS, Chung BHY, et al. Rare SUZ12 variants commonly cause an overgrowth phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(4):532-547. [\[Crossref\]](#)
- Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights in to the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol.* 2016;17(1):241. [\[Crossref\]](#)
- Kiper POS. Tek Gen Kalıtım Şekilleri. İçinde: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editörler. *Thompson and Thompson Tıbbi Genetik*, 8. Baskı. 2016.
- Lee W, Teckie S, Wiesner T, Ran L, Granada CNP, Lin M, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet.* 2014;46(11):1227-1232. [\[Crossref\]](#)
- Ma X, Wang J, Wang J, Ma CX, Gao X, Patriub V, et al. The JAZF1-SUZ12 fusion protein disrupts PRC2 complexes and impairs chromatin repression during human endometrial stromal tumorigenesis. *Oncotarget.* 2017;8(3):4062-4078. [\[Crossref\]](#)
- Martin-Pérez D, Sánchez E, Maestre L, Suela J, Vargiu P, Di Liso L, et al. Deregulated expression of the Polycomb-group protein SUZ12 target genes characterizes mantle cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2010;177(2):930-942. [\[Crossref\]](#)
- Ntziachristos P, Tsigos A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, Flaherty MS, et al. Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med.* 2012;18(2):298-301. [\[Crossref\]](#)
- Xia R, Jin F-y, Lu K, Wan L, Xie M, Xu T-p, et al. SUZ12 promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis by regulating KLF2 and E-cadherin. *Tumour Biol.* 2015;36(7):5341-5351. [\[Crossref\]](#)