

## Tip III fokomeli'li bir olguda trombositopeni-radius aplazisi (TAR) sendromu ve ortopedik yaklaşımın irdelenmesi

Yusuf Öztürkmen<sup>(1)</sup>, Mehmet Demirhan<sup>(1)</sup>, Hülya Kayserili<sup>(2)</sup>, Önder Kılıçoğlu<sup>(1)</sup>, Önder Yazıcıoğlu<sup>(3)</sup>

*TAR sendromu, trombositopeni ile birlikte iskelet sistemi anomalileri ve bazen de kardiyak, hematolojik ve gastrointestinal sistem anomalileri ile birlikte olabilen ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Vakamız, elin önkol segmenti olmadan rudimenter bir humerus ile birleştiği Tip 3 distal fokomelisi olan 6 aylık TAR sendromlu bir bebektir. Literatürde TAR sendromuna eşlik eden fokomeliler tarif edilmemiştir. İlk bir yıl içindeki trombositopeni krizleri trombosit transfüzyonları ile desteklenirse 12 ay sonra spontan remisyon olur. Bu sendroma çok nadir olarak rastlanılmasına karşın, bu hastaların yaşam beklentileri çok iyidir. Radius aplazili yeni doğanlarda hemen tam kan sayımı yapılmalı ve bu sendromun doğru teşhisi konmalıdır. TAR sendromlu vakalarda ortopedik problemlerin tedavisi 1 yaşından sonra spontan remisyon geliştiğinde planlanmalıdır.*

**Anahtar kelimeler:** Trombositopeni, radial aplazisi, distal fokomeli

### **Thrombocytopenia and absent radii syndrome with type III phocomelia and orthopaedic management**

*Thrombocytopenia with radial aplasia (TAR) syndrome is a rare congenital defect with skeletal system abnormalities accompanied usually by cardiac, hematological and gastrointestinal system abnormalities. Our case is a 6-month old infant with TAR-syndrome who also has type III distal phocomelia in which the hand is attached directly to humerus without a forearm segment. Patients with TAR syndrome and phocomelia are not described in literature. Spontaneous remission is expected after 12 months if the thrombocytopenia crisis' are supported by thrombocyte transfusions. These patients have good prognosis for longevity. Whole blood count should be performed for the infants with radius aplasia at birth to assess the correct diagnosis of this syndrome. The treatment of orthopaedic problems in TAR syndrome should be planned after the first year when the spontaneous remission is achieved.*

**Keywords:** Thrombocytopenia, radius aplasia, distal phocomelia

Trombositopenik aplaziya radii (TAR) literatürde, trombositopeniye radial aplazinin eşlik ettiği bir sendrom olarak tarif edilmiştir (2, 6, 10). Klinik tablo ilk olarak 1956 senesinde Gross ve ark. tarafından bildirilmiştir. 1963 senesinde Hall ve ark. bunu TAR sendromu olarak literatüre kazandırmışlardır (10). Sendromun etiyojisi bilinmemekle beraber radiusların, kalbin ve megakaryositlerin 6-8 gestasyon haftasında oluşması ve bu sendromda üçünde de patoloji görülebilmesi, bu haftalarda gelişim bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (10). Sendromun karakteristik özellikleri 100.000/mm<sup>3</sup> altında trombositopeninin bilateral radius yokluğu ile birlikte olmasıdır. Bu iki major bulguya diğer üst ve sıklıkla alt ekstremitelerin iskelet sistemi anomalileri, vakaların %20-33'ünde kardiyak anomaliler ve intrakraniyal kanamaya sekonder olarak gelişen mental retardasyon eşlik eder.

İskelet sistemi anomalileri arasında ulnanın değişen derecelerde hipoplazisi ile falanksların ve karpal kemiklerin hipoplazisi de tarif edilmiştir. Baş parmaklar her zaman mevcuttur. Literatürde bazı vakalarda dizin displastik gelişimi sonucu ağır genu varum ile birlikte instabil diz eklemi bildirilmiştir (3, 6, 8). Megakaryosit yapımının azalmasına bağlı ve trombositopeniye ek olarak nadiren lökomooid reaksiyonlar, eozinofili ve anemi tanımlanmıştır. Stress veya infeksiyon ile

provoke olan trombositopeni episodlarına en sık ilk 1 yaşda rastlanır. Yaş ilerledikçe epizotların sıklığı ve şiddeti azalır (3, 6, 7, 10).

Bizim vakamızda klasik TAR sendromunda görülen radial aplaziye, ulna aplazisi, dirsek eklemi yokluğu ve humerus hipoplazisi eşlik etmektedir. Literatürde bu sendroma eşlik eden fokomeliler tarif edilmemiştir. Bu yazımızda TAR sendromlu vakalarda tedavi planlamasında göz önüne alınacak kriterleri, ortopedik literatürde nadir olarak bilindiğininde gözönüne alarak genel tıp literatürü bilgisi ile beraber değerlendirmeyi amaçladık.

### **Vaka takdimi**

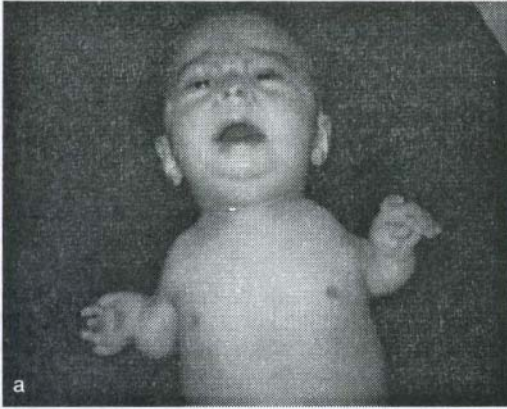
Vakamız aralarında 1. derece kuzen evliliği olan 23 yaşında anne ile 30 yaşındaki babanın yaşayan ilk ve tek çocuklarıdır. Özellik tarif edilmeyen antenatal dönemde bir kez ultrason ile izlenen gebelik sectio ile tam zamanlı 3500 gr doğum ağırlığında olan erkek olgumuz ile sonlanmıştır.

İlk kez 4 ay 12 günlük iken Genetik Bilim Dalı'nda konsülte edilen vakanın fizik muayenesinde her iki kol ve bacaklarında deformiteler, umbilikal ve çift taraflı inguinal herni ve mikropenis saptanarak, radius

(1) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzman Dr.

(2) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Uzman Dr.

(3) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.



Şekil 1 a, b: Vakanın klinik görünümü, her iki üst ekstremitede kısalık ve dizlerde fleksiyon kontraktürü ile birlikte tibial internal torsiyon

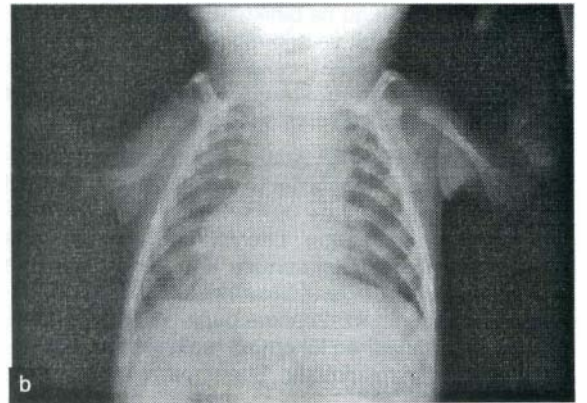
aplazisi ile birlikte giden sendromlar açısından ayırıcı tanıya yönelik tetkikler ve ortopedik konsültasyon istendi.

Fizik muayenede her iki üst ekstremitede kısalık saptandı (Şekil 1a). Hastanın her iki eli elbileği eklemi olmadan rudimenter bir humerus kemiği aracılığı ile omuz eklemine birleşmekteydi (Şekil 2a). Her iki el orta hatta gelmeyip, hasta her iki elini birleştiremiyor ve ağzına götüremiyordu. Metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerin aktif ve pasif hareketlerini yapabiliyordu. Hasta verilen cisimleri parmakları ile tutabiliyordu. Gerçek dirsek eklemi olmayan bebekte el ve humerus kemiği arasında pasif ve aktif olarak fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri mevcut idi. Hastanın omuzunda instabilite saptanmadı. Aktif ve pasif olarak omuz eklemine kullanan hastada aktif olarak üst ekstremitelerin abduksiyonu kısıtlı idi. Gövdede yer yer peteşiler saptandı. Her iki dizinde fleksiyon kontraktürü ve bilateral internal tibial torsiyon mevcut idi (Şekil 1b). Her iki kalçanın muayenesi normal idi. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmayan hastanın çekilen radyografilerinde bilateral

radius ve ulnanın mevcut olmadığı saptandı (Şekil 2b). Yapılan hemogramda lökosit sayısı  $10.570/mm^3$ , hemoglobin  $11,1 gr/dl$ , hematokrit %34, trombosit sayılarının  $19.000$  ve  $20.000/mm^3$  arasında değiştiği saptandı. Vakanın kalp ekosunda patoloji yoktu. Batın ultrasonunda renal hipoplazi saptandı. Vakanın takibinde, haftada 3-4 kez trombosit sayımı tekrarlanıp, gereğinde trombosit transfüzyonları ile trombosit sayısının  $25.000/mm^3$  ün altına inmemesi sağlandı.

### Tartışma

Yenidoğanda radial aplaziyle beraber peteşi, melena veya gizli rektal kanamanın görülmesi TAR sendromunu düşündürmelidir. Radial aplazi ile doğan her bebeğe hemen tam kan sayımı yapılmalıdır (3). Bu hastalarda saptanabilecek amegakaryositik trombositopeni diğer radial giden makrositik anemilerden ayırt edilmelidir. Bunlardan biri de 2-3 yaşlarında semptom veren ve splenektomi gerektiren Fanconi sendromudur. Her iki sendrom da otozomal resesif olarak geçiş gösterir ve her iki sendromda da iskelet anomalileri mevcuttur. Fanconi anemisinde radius aplazisine sıklıkla baş parmak aplazisi eşlik eder. Buna karşın TAR sendromunda baş parmak her zaman mevcuttur. Fanconi anemisinin prognozu kötü iken TAR sendromunda eğer hasta yaşamın ilk yıllarında trombositopeni kriz-



Şekil 2 a, b: Vakanın radyolojik görünümü, hastanın her iki eli elbileği eklemi olmadan rudimenter bir humerus kemiği aracılığı ile omuz eklemi ile birleşmekte, ulna ve radius görülmemektedir.



lerini atlatırsa prognoz iyidir. Her ikisinin ayırıcı tanısı çok iyi yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık da Holt-Oram sendromudur. Bu sendromda baş parmak anomalisi sıklıkla konjenital kalp anomalilerine eşlik eder. Baş parmak aplazisi, bazen de 3 falankslı başparmak ve beraberinde üst ekstremité anomalileri görülebilir. Holt-Oram sendromu otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve hematolojik bulgular yoktur (4, 7). Ayırıcı tanıda yer alan diğer bir klinik tablo da Roberts SC-fokomeli (sentromerik seperasyon) sendromudur. Roberts sendromunda tetrafokomeli, bilateral yarık dudak ve damak, intrauterin büyüme geriliği, dismorfizm bulunur. Roberts sendromu için kesin tanı kromozom analizinde sentromer ayrışması ya da şişliği (puffing) görülmesi ile konur ve prognoz kötü olup, vakalar erken dönemde kaybedilir. Vakamızda yapılan kromozom analizi normal olarak sonuçlanmış ve Roberts sendromu kesin olarak dışlanmış (4, 7).

TAR sendromlu hastalarda, kan tablosunda trombositopeninin yanısıra trombositlerde ADP azlığına bağlı trombosit fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Diğer laboratuvar bulgusu olarak periferik yaymada lökoeritroblastik hakimiyet vardır. Bu çocuklar, doğum esnasında masif intrakraniyal veya yenidoğan döneminde gastrointestinal kanamalar ile kaybedilebilir. Prenatal olarak teşhis edilen vakalarda vajinal doğum sırasında oluşacak travmayı önlemek için sekiyo ile doğum önerilmiş ve trombositopeni saptanan fetuslara inutero trombosit transfüzyonu denenmiştir (10).

TAR sendromlu hastalarda morbidite ve mortalite yaşamın ilk haftasındaki ya da doğumdaki masif kanamalara bağlıdır (3). Tedavi, trombosit transfüzyonları ile destekleyici tedavidir. Transfüzyonlar ile trombosit sayısı 20.000-50.000/mm<sup>3</sup> arasında tutulmalı ve trombosit yapımı artana kadar desteklenmelidir. Tedavi yöntemi olarak adrenokortikosteroid ve androjen uygulaması ve splenektomi denenmiş, kesin yararlı olduğu gösterilememiştir (4, 10). Yeterli trombosit sayısının sabit tutulmaya çalışılması ile trombogenesisin düzeldiği 12. aydan sonra bu hastaların prognozu mükemmeldir (3, 4).

TAR sendromlu çocuklarda kanamaları önlemek için trombositopeniyi düzeltmek amacı ile trombosit transfüzyonları dikkatli şekilde yapılmaktadır. Trombosit sayısını 20.000'de tutulması kanamaları önlemede yeterli olmaktadır. Trombosit sayısını daha fazla yükseltmek amacı ile yapılacak masif transfüzyonlar allo-immunizasyona neden olabilmektedir (1, 4).

TAR sendromlu çocuklarda başka anomaliler birlikte bulunabilir. Şaşılık, yarık damak, anal atrezi, trakeo-özofajiyal fistül, hipoplastik akciğer, kardiak defektler ve renal anomaliler tarif edilmiştir (3, 6). Kas iskelet sisteminde doğumsal kalça displazisi, biceps yokluğu ve omurga, skapula anomalileri gözlenmiştir. Fizik muayene yapılırken ek bulgular açısından vakalar irdelenmelidir. TAR sendromunda radius aplazisi ve diğer iskelet anomalileri yanında baş parmağın her zaman mevcut olması tanıda önemli bir kriterdir (6, 7, 8).

TAR sendromunda üst ekstremitédeki radius aplazisi yanında alt ekstremitéde ortopedik deformiteler

tarif edilmiştir. Schoenecker ve arkadaşları kendi vakalarında bilateral genu varum, fleksiyon ve torsiyonel deformiteleri saptamışlardır. Büyüme esnasında intraartiküler displaziye bağlı olarak çeşitli derecelerde genu varumun olduğu instabil diz, bazılarında ise rijit eklem saptadıklarını bildirmişlerdir. Bazı vakalarda da bilateral diz dislokasyonu, yine çeşitli derecelerde patella anomalilerinin tedavisine yönelik yapılan düzeltici osteotomilere rağmen tekrarlayan varus açılanması ve internal tibial rotasyon gözlenmişlerdir. İskelet sistemi maturasyonu tamamlandığında bu deformitelerde progresyon gözlenmiştir (8). Bizim vakamızda bilateral dizlerde pterijiuma sekonder fleksiyon kontraktürü ve tibial internal torsiyon mevcut idi.

Frantz ve O'Rahilly fokomelinin 3 anatomik tipini tanımlamıştır. Tip 1: Elin omuzla arada herhangi bir humerus veya önkol segmenti olmadan birleşmesi. Tip 2: Elin omuza arada anormal bir humerus, radius veya ulnar segment aracılığı ile bağlı olması. Tip 3: Elin omuza arada önkol segmenti olmadan humerus segmenti ile birleşmesi. Bizim vakamız Tip 3 fokomeli idi. Fokomelilere eşlik eden, kalp, deri, kromozom ve kemikte kalsifikasyon anomalileri bildirilmiştir. Fokomelili çocuklarda humerus, önkol ve eldeki deformitelerin aksine skapula ve klavikula her zaman için mevcuttur. Skapulanın lateraldeki yetersizliğine bağlı olarak ekstremitenin aktif abduksiyonu zordur. Elin orta hatta getirilmesi zordur ve hasta büyüdükçe, göğüs kafesinin de büyümesi ile iyice zorlaşır. Çocuk büyüdükçe hasta elini ağzına, yüzüne, genital organlarına götürmez. Her iki elini biraraya getiremez ve önemli derecede fonksiyonel ve fizyolojik eksiklik ortaya çıkar. Bu hastaların tedavisi genelde konservatiftir. Hijyenik bakım, beslenme ve giyinme için çeşitli ortezler geliştirilmiştir. Cerrahi tedavinin sadece omuz instabilitesi, ekstremité kısalığı ve yetersiz 1. parmak oppozisyonunda yeri vardır. Sulamaa ve Ryopy tarafından klavikulanın ters olarak aşağı döndürülmesi ile ekstremitéde uzunluk sağlanması şeklinde bir ameliyat tarif edilmiştir. Omuz instabilitesi için yapılan girişimler yüz güldürücü değildir. 1. parmak oppozisyonunu geliştirmek için diğer parmakların rotasyonel osteotomileri tarif edilmiştir (5).

Sonuç olarak, yeni doğanlarda fokomeli ya da radius aplazili olgularda trombositopeninin eşlik edeceğini akılda tutarak dikkatli bir fizik muayene ile birlikte kan tablosu çok iyi tetkik edilmeli ve genetik konsültasyon ile kesin klinik tanı konulmalıdır. TAR sendromlu vakalarda yaşam beklentisinin çok iyi olduğu bilinerek trombositopeninin düzeltilmesine yönelik destek tedavisi ile spontan remisyonun bir yıl sonra olacağı dikkate alınıp cerrahi girişimlerin bu dönemden sonra planlanması gerekmektedir.

Bu nedenle vakamızda trombositopeninin spontan remisyonu olduktan sonra ekstremité kısalığının ortopedik tedavi yönünden yeniden değerlendirilmesini ve aynı dönemde her iki diz fleksiyon kontraktürünün düzeltilmesini planladık.

### Kaynaklar

1. Alarcon P.A, Graeve J. A, Levine R.F, McDonalds, T.P, Beal D.W., Thrombocytopenia and Absent Radii Syndrome: Defective Megakaryocytopoiesis-Thrombocytopoiesis. Am. J. Pediatr Hemato. Oncol. 13 (1): 77-83, 1991.
2. Ceballos-Quintal JM, Pinto-Escalante P, Gongora-Biachi R. A. TAR-like syndrome in a consanguineous Mayan-girl Am. J. Med. Genet. 43: 805-807, 1992.
3. Dell P.C, Sheppard J.E. Thrombocytopenia, Absent radius syndrome, report of two siblings and a review of the hematologic and genetic features. Clin Orthop 162 129-133, 1982.
4. Hedberg, V. A., Lipton, J. M., Thrombocytopenia A Review of 100 Cases. Am. J. Pediatr. Hematol Oncol 10(1):51-64, 1988
5. Jobe MT, Wright PE. Congenital anomalies of hand, In Campbell's Operative Orthopaedics 1992 vol:5 chap 74. W.B. Saunders c. 3360-3362
6. Labruere, Ph., Pons, J.C, Khalil, M, Mirlesse, V, Imbert, M.C, Odievre, et al. Antenatal thrombocytopenia in three patients with TAR (thrombocytopenia with absent radii ) syndrome, Prenat. Diagn. 13, 463-466, 1993.
7. Mac Donald MR, Schaefer G. B., Olney AH, Patton DF. Hypoplasia of the cerebellar vermis and corpus callosum in thrombocytopenia with absent radius syndrome on MRI Studies-Am. J. Med. Genet. 50: 46-50 1994.
8. Schoenecker P.L., Cohn A.K, Sedgwick W.G. Dysplasia of the knee associated with the syndrome of thrombocytopenia and absent radius J. Bone Joint Surg. 66. 421-427, 1984.
9. Tachdjian M.O. Pediatric Orthopedics, second editon, W.B. Saunders c. 188-206, 1990.
10. Weinblatt M, Petrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R, Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome Prenat. Diagn. Vol. 14: 892-896, 1994.

### Yazışma Adresi

*Dr. Yusuf Öztürkmen*

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi*

*Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı*

*34390 Topkapı, İstanbul, Türkiye*