

FATCO sendromu olan yeni olgu ve literatür derlemesi

FATCO syndrome: a new case and review of the literature

Filiz Hazan*, Nagehan Katipoğlu**, Fatma Kaya Kılıç**, Ümran Hekimoğlu**, Özgür Olukman***, Şebnem Çalkavur***, Esin Kantekin**, Sertaç Arslanoğlu***

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir

**Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

***Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir

Özet

Fibular Aplazi, Tibia Kompemeli ve Oligosindaktili (FATCO) sendromu çok nadir görülen bir sendromdur. FATCO sendromunun kalıtım modeli ve hastalıktan sorumlu gen ya da genleri bilinmemektedir. Literatürde bugüne kadar sadece 14 hasta bildirilmiştir. Biz burada, FATCO sendromu olan bir erkek hastayı sunuyoruz. Sendroma ismini veren major özelliklerin yanında diğer klinik bulgularının daha iyi anlaşılabilmesi için hastamızın bulguları ile birlikte literatürdeki hastaların klinik bulgularını karşılaştırarak, nadir görülen bu sendromun fenotipik bulgularını gözden geçirmeyi amaçladık.

Pam Tıp Derg 2016;9(3):236-239

Anahtar sözcükler: Oligosindaktili, fibula, aplazi, tibia, kompemeli.

Abstract

Fibular aplasia, Tibial Campomelia, and Oligosyndactyly (FATCO) syndrome is a very rare syndrome. The inheritance pattern of this syndrome and responsible gene or genes are unclear. Until today, only 14 patients have been reported. Herein, we have presented a new male patient with FATCO syndrome. In order to define the clinical features other than the major ones, we had an overview of the phenotypical findings of this rare syndrome by comparing the clinical findings of our case with those of the published cases

Pam Med J 2016;9(3):236-239

Key words: Oligosyndactyly, fibula, aplasia, tibia, campomelia.

Giriş

Fibula aplazisi ve/veya hipoplazisi en sık görülen uzun kemik gelişimsel defektidir ve sıklıkla izole malformasyon olarak karşımıza çıkar. Etiyolojisinde sıklıkla genetik olmayan nedenler yer almaktadır. Bunlar; gebelikte radyasyona maruz kalma, sitotoksik busulfan ilaç kullanımı, retinoik asit kullanımı ve maternal diyabet hastalığı olarak bildirilmiştir [1,2].

Fibula aplazisi ile birlikte tibia kemik anomalilerinin görüldüğü sendromlar; FATCO sendromu (MIM#246570), Acheiropody

(MIM #200500), Kondrodisplazi-Akromelik-Genital anomaliler (MIM #609441) ve Schinzel Fakomeli (MIM #276820) sendromudur. FATCO sendromu, fibular aplazi ile birlikte tibial kampomeli ve oligosindaktili ile karakterize olan, çok nadir görülen bir sendromdur [3]. FATCO sendromunun major komponentlerinden olan oligosindaktili ve tibial kampomeli bulguları, Acheiropody ve Kondrodisplazi-Akromelik-Genital anomaliler sendromunda görülmemektedir (MIM #200500, MIM #609441) [4,5]. Schinzel Fakomeli sendromunda ise oligodaktili görülebilmekte ancak sindaktili ve

Nagehan Katipoğlu

Yazışma Adresi: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir.
e-mail: drn.katipoglu@gmail.com

Gönderilme tarihi: 08.11.2015

Kabul tarihi: 29.12.2015

tibial karpomeli bildirilmemiştir (MIM #276820) [6]. İlk defa 1981'de Hecht ve Scott tarafından tariflenen FATCO sendomu, yeni bir hastalık olarak değerlendirilmiştir [3]. Çok nadir görülen bu sendromun etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Olguların çoğu sporadiktir [7]. Burada, yenidoğan döneminde FATCO sendromu tanısı koyduğumuz olguyu sunuyoruz.

Olgu

Otuz iki yaşındaki Gravida 3, Parite 1 sağlıklı anneden sezaryenle, 39. gestasyon haftasında, 2700 gr, Apgar skorları 8/9 olarak doğan erkek bebek, doğum sonrasında alt ekstremité anomalisi nedeniyle ileri tetkik amaçlı hastanemize sevk edildi. Antenatal öyküsünden 12. gestasyon haftasında yapılan obstetrik ultrasonografisinin ve üçlü tarama testinin normal olduğu, gebeliğin komplikasyonsuz ilerlediği, teratojen ilaç alımı olmadığı, ancak ilk trimesterde annenin günde 3 adet sigara kullandığı ve herpes labialis geçirdiği öğrenildi. Annenin obstetrik öyküsünde ilk gebeliğinin 8 yıl önce sağlıklı kız bebeğin doğumuyla sonuçlandığı, ikinci gebeliğinin ise ilk trimesterde missed abortus nedeniyle sonlandığı öğrenildi. Ebevenleri arasında akrabalık bulunmayan olgunun ailesinde, benzer doğumsal ekstremité anomalilerine sahip bireylerin olmadığı, ayrıca babasının 10 yıldır ankilozan spondilit nedeniyle adalimumab kullandığı öğrenildi.

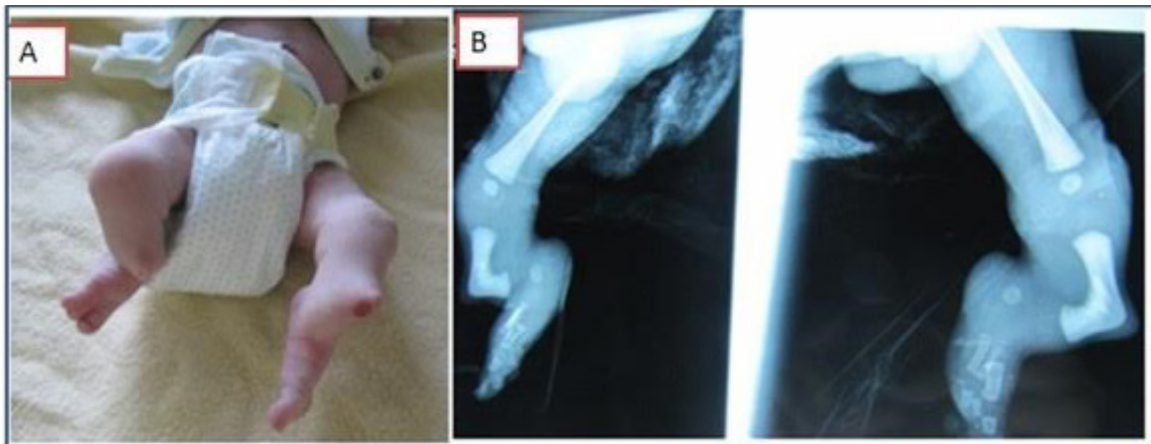
Hastanın 1 günlük iken fizik muayenesinde ağırlığı 2700 gr (3-10 p), boyu 34 cm (<3p), baş çevresi 34 cm (25-50p) idi. Üst ekstremiteleri normal olarak değerlendirilen hastada,

bilateral tibia deformitesi ve diz altı kemik çıkıntısı vardı. Her iki ayakta da oligosindaktili saptandı. Ayaklarında 3 parmağı olan hastanın, ayak başparmakları normal iken, diğer iki parmaklarda deri sindaktilisi mevcuttu (Resim A). Rutin laboratuvar tetkikleri olağan olup, viral belirleyicileri negatifti. Çekilen vertebra, pelvis ve ekstremité grafilerinde, her iki tibia da kısılma, tibia orta kesimde angulasyon-deformasyon, bilateral fibula kemiklerinin yokluğu, her iki ayakta üç metatarsal kemik ve üç falanks, 2. ve 3. parmaklar arasında yumuşak doku füzyonu (oligosindaktili) olduğu gösterildi (Resim B). Ek anomaliler açısından yapılan ekokardiyografi, kranial ve batin ultrasonografisi (USG) ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR) patolojik bulgu saptanmadı. Göz muayenesinde özellik saptanmadı. İşitme testi normaldi. FATCO sendromu olarak değerlendirilen hastanın, kromozom analizi 46 XY olarak değerlendirildi.

Tartışma

FATCO sendromu, oldukça nadir görülmektedir ve bugüne kadar dünya literatüründe bildirilmiş hasta sayısı 14'dür [1-3,7-14]. Burada sunduğumuz hasta ile birlikte, diğer hastaların klinik bulgularını karşılaştırarak, sendromun fenotipik bulgularını değerlendirdik.

FATCO sendromu tanısı almış hastaların çoğu erkek (12 erkek, 2 kız) olup, hastalardan hiçbirisinin anne ve babası arasında akrabalık bulunmamaktadır. Etkilenmiş bireylerde, mental gelişim normaldir ve kraniofasiyal anomali bildirilmemiştir. 11 hasta, bir yaşından önce tanı almıştır ve prenatal USG bulguları, sadece



Resim 1. A FATCO sendromlu çocukta alt ekstremiteler; bilateral tibia deformitesi, diz altı kemik çıkıntısı, oligosindaktili, B FATCO sendromlu çocukta alt ekstremité grafisi; bilateral tibia orta kesimde angulasyon-deformasyon, fibula yokluğu, üç metatarsal kemik ve üç falanks

2 hastada tariflenmektedir [8,13]. Literatürdeki 14 olgunun 2'si, Türkiye'den bildirilmiştir. Türkiye'den bildirilen 3. olgu olan erkek hastamızın annesi ve babası arasında akrabalık yoktu ve prenatal USG ile değerlendirilmesinde, herhangi bir bulgu saptanmamıştı. Kraniofasial muayenesi normal olan hasta, yenidoğan döneminde değerlendirildiği için mental durum analizi yapılamadı.

Üst ekstremitte tutulumu, FATCO sendromu tanımlı hastalardan sadece 9'unda bildirilmiştir. Bu 9 hastanın 5'inde bilateral üst ekstremitte tutulumu bulunmaktadır. Sendromun major klinik bulgularından olan oligosindaktili, bu 9 hastanın 7'sinde saptanmıştır (Tablo) [2,3,7-9,10,13]. 2003 yılında Huber ve ark. [9]'nın değerlendirdiği 2 hastanın 1'inde, üst ekstremitte sadece unilateral oligodaktili varken, bir hastada bilateral polidaktili bildirilmiştir. Heacht ve Scott'un [3] tanımladığı hastada sağ elde oligosindaktili, solda ise ameli bildirilmiştir. Ondört FATCO hastasının 5'inde, üst ekstremitte muayene bulguları tamamen normal olarak rapor edilmiştir [1,7,11,12,14]. Bizim hastamızda, üst ekstremitte muayene bulguları ve radyolojik değerlendirmesi normaldi.

Literatürdeki hastaların alt ekstremitte iskelet sistemi açısından değerlendirmesine göre, sendromun major klinik bulgusu olan fibula aplazisi ve/veya hipoplazi veya tibial kampomeli tüm hastalarda bildirilmiştir. Fibula aplazisi ve/veya hipoplazi, 6 hastada tek taraflı iken [1,8,10-12,14], 8 hastada bilateraldir [2,3,7,9,13]. Tibial kampomeli, 7 hastada tek taraflı [1,8-12,14] ve 7 hastada bilateral olarak bildirilmiştir [2,3,7,9,13]. Alt ekstremitte oligosindaktili, 8 hastada

bildirilmiştir [1,2, 7,9-11,13,14]. 7 hastada ise, parmak anomalisi olarak oligodaktili görülmüştür [3,7-9,12]. 3 hastada bilateral oligosindaktili ve 3 hastada bilateral oligodaktili varken, 1 hastada sağ elde oligodaktili, sol elde oligosindaktili saptanmıştır [7]. Burada sunduğumuz hastanın alt ekstremitte değerlendirmesinde, bilateral olarak fibula agenezisi, tibial kampomeli ve ayaklarda oligosindaktili deformitesi görüldü.

Tek veya çift taraflı fibula kemik aplazisine ek olarak, tibia kemik anomalilerinin görüldüğü sendromlar; Acheiropody, Kondrodisplazi-Akromelik-Genital anomaliler Schinzel Fakomeli ve FATCO sendromudur. Acheiropody sendromu, *LMBR1* gen mutasyonları ile ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. Tibia diafiz distalinde, amputasyon görülebilmektedir. Ek bulgu olarak radius aplazisi, ulna aplazisi, humerus distalinde ektoptik kemik dokusu olabileceği bildirilmiştir [4]. Kondrodisplazi-Akromelik-Genital anomaliler sendromu ise *BMP1B* gen mutasyonu ile oluşmakta ve otozomal resesif kalıtılmaktadır. Bu sendromda, tibial kemik proksimal metafizinde genişleme görülmektedir. Kadın iç genital organ anomalileri (hipoplastik uterus, over yokluğu), hipergonadotropik hipogonadizm, brakidaktili sendroma eşlik eden diğer bulgulardandır [5]. Schinzel Fakomeli, *WNT7A* gen mutasyonu ile ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. Tibia aplazisi ve ince tibia görülmektedir. Bu sendromda görülen diğer iskelet sistemi bulguları; geniş klavikula, geniş kostalar, kalça çıkığı, hipoplastik iliak kemik, aplastik pubik kemik, dirsek fleksiyon kontraktürü, ulna aplazisi, oligodaktili ve ektoptiklidir [6]. Sendroma eşlik eden diğer

Tablo 1: FATCO sendromu olgularının klinik bulguları

İSKELET SİSTEMİ BULGULARI		LİTERATÜRDEKİ HASTALAR	HASTAMIZ
ÜST EKSTREMİTE BULGULARI	OLİGOSİNDAKTİLİ	7 (1bilateral,6unilateral)	-
	OLİGODAKTİLİ	3 (3 unilateral)	-
	POLİDAKTİLİ	1	-
	AMELİ	1	-
	NORMAL	5	+
ALT EKSTREMİTE BULGULARI	FİBULAR APLAZİ-HİPOPLAZİ	14 (8 bilateral, 6 unilateral)	+
	TİBİAL KOMPOMELİA	14 (7 bilateral, 7 unilateral)	+
	OLİGOSİNDAKTİLİ	8 (3 bilateral, 5 unilateral)	+
	OLİGODAKTİLİ	7 (3 bilateral, 3 unilateral)	-

özellikler; kraniofasiyal bulgular (asimetrik yüz, uzun yüz, uzun kulak, displastik kulak, düşük kulak, epikantus, geniş burun kökü, yüksek damak, kısa-geniş boyun), uterus yokluğu, hipospadias, inmemiş testis, tırnak yokluğu ve meningoseldir. Fibula aplazisinin görüldüğü bu üç sendromda tibial kampomeli bildirilmemiştir. Bu nedenle fibula aplazisi ile tibial kampomeli birlikteliği ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmiş ve FATCO sendromu olarak isimlendirilmiştir [3].

FATCO sendromundan sorumlu gen ya da genler henüz bilinmemektedir. Olguların çoğu sporadik olmakla birlikte, otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım ile kalıtılabileceğini işaret eden yayın da bulunmaktadır [7]. Literatürde 7 hastanın kromozom analizi sonucu bildirilmiştir ve buna göre 6 hastanın sonucu normal olarak değerlendirilmiş [2,7,9-12]. Bir hasta da ise 46, XXY saptanmıştır [1]. Schinzel Fakomeli hastalığından sorumlu olan *WNT7A* gen mutasyon analizi, 2 hastada araştırılmış ve mutasyon saptanmamıştır [2,11]. Bieganski ve ark. [7] 2012 yılında yayımladıkları FATCO sendromu tanılı hastada, Split Hand-Foot Malformasyon sendromlarından tip 4 ve tip 6'dan (MIM 225300 ve MIM 605289) sorumlu olan *TP63* ve *WNT10B* genlerinin mutasyon analizini yapmışlar ve sonucu normal olarak değerlendirmişlerdir. Bizim hastamızda da kromozom analizi sonucu normal olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, FATCO sendromu major komponentlerinden fibular aplazi ve tibial kompemeli, tüm hastalarda bildirilmiş iken üst ve alt ekstremitelerde oligosindaktili, olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Üst ekstremitte tutulumu sıklıkla tek taraflıdır ve tüm FATCO hastalarının yaklaşık 3'te 1'inde, üst ekstremiteler normaldir. Kalıtım modeli bilinmemekle birlikte, olguların çoğunun erkek olması (12/14), X'e bağlı kalıtımı düşündürmektedir. Çok nadir görülen bu sendromda, ailelere doğru bir genetik danışma verebilmenin, etkilenmiş bireylerin ve ailelerinin ileri genetik analizleri ile hastalığın kalıtım modelinin ve hastalıktan sorumlu gen ya da genlerin aydınlatılabilmesi ile mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1 Ekbote AV, Danda S. A case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with klinefelter syndrome and review of the literature. *Foot Ankle Spec* 2012;5:37-40.
- 2 Kitaoka T, Namba N, Kim JY et al. Japanese male patient with fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly: an additional case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 2009;18:81-86.
- 3 Hecht JT, Scott CI Jr . Limb deficiency syndrome in half-sibs. *Clin Genet* 1981;20:432-437.
- 4 Lanakiev P, van Baren MJ, Daly MJ et al. Acheiropodia is caused by a genomic deletion in C7orf2, the human orthologue of the Lmbr1 gene. *Am J Hum Genet* 2001;68:38-45.
- 5 Graul-Neumann L M, Deischsel A, Wille U et al. Homozygous missense and nonsense mutations in BMPR1B cause acromesomelic chondrodysplasia-type Grebe. *Eur J Hum Genet* 2014;22:726-733.
- 6 Kantaputra P N, Mundlos S, Sripathomsawat W . A novel homozygous arg222trp missense mutation in WNT7A in two sisters with severe Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia syndrome. *Am J Med Genet* 2010;152A:2832-2837.
- 7 Bieganski T, Jamsheer A, Sowinska A et al. Three new patients with FATCO: fibular agenesis with ectrodactyly. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1542-1550.
- 8 Capece G, Fasolino A, Della Monica M, Lonardo F, Scarano G, Neri G. Prenatal diagnosis of femur-fibula-ulna complex by ultrasonography in a male fetus at 24 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1994;14:502-505.
- 9 Huber J, Volpon JB, Ramos ES. Fuhrmann syndrome: two Brazilian cases. *Clin Dysmorphol* 2003;12:85-88.
- 10 Courtens W, Jaspers A, Harrewijn I, Puylaert D, Vanhoenacker F. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly in a male newborn infant: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 2005;134:321-325.
- 11 Karaman A, Kahveci HA. Male newborn infant with Fatco syndrome (fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly): a case report. *Genet Couns* 2010;21:285-288.
- 12 Vyskocil V, Dortova E, Dort J, Chudacek Z . FATCO syndrome: fibularaplasia, tibial campomelia and oligosyndactyly. *Joint Bone Spine* 2011;78:217-218.
- 13 Sezer O, Gebesoglu I, Yuan B, Karaca E, Gokce E, Gunes S. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly: a further patient with a 2-year follow-up. *J Clin Dysmorphol* 2014;23:121-126.
- 14 Goyal N, Kaur R, Gupta M, Bhatti S, Paul R. FATCO Syndrome Variant - Fibular Hypoplasia, Tibial Campomelia and Oligosyndactyly - A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2014;8:LD01-LD02.