

Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu

A Rare Case: Trisomy 8 Mosaicism Syndrome

Aslıhan SANRI

SBÜ, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Samsun, Türkiye



ÖZ

Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu (T8MS) (Warkany Sendromu) insanlarda bazı hücrelerde ekstra bir 8. kromozom varlığıyla tanımlanan nadir bir kromozomal bozukluktur. T8MS, bir dizi gelişimsel anormallik ile ilişkili klinik olarak oldukça değişken bir sendromdur (1,5). Bu çalışmada çoklu konjenital anomalileri ve dismorfik yüz görünümü olan bir T8MS olgusu sunulmuştur. 3.5 aylık erkek çocuk atipik yüz görünümü nedeni ile genetik bölümüne refere edilmişti. Fizik muayenesinde mikrosefali, hipertelorizm, basık burun kökü, derin yerleşimli gözler, strabismus, displastik kulaklar, yarık damak, derin el ve ayak çizgileri, kamptodaktili ve hipotonisite mevcuttu. İşitme kaybı, sol gözde periferik noktasal katarakt, bilateral ileri evre vezikoureteral reflü, korpus kallozum disgenezisi gibi ek anomalileri mevcuttu. Hastanın kromozom analizinde trizomi 8 mozaisizmi tespit edildi (47,XY,+8[11]/46,XY[39]). Floresan in situ hibridizasyon analizi ile de mozaiklik doğrulandı. T8MS klinik olarak oldukça heterojen olup dismorfizm, ürogenital anomaliler, korpus kallozum agenezisi, kamptodaktili gibi bulgular sıklıkla eşlik eder. Derin el ve ayak çizgileri T8MS için oldukça karakteristiktir. Bizim hastamızda da daha önce literatürde bildirilmiş T8MS ile ilişkili konjenital anomalilere sahipti. Genetik anormalliklerin klinik fenotip ile korelasyonu, sendromik tanının konması için her zaman önemlidir. Sonuç olarak çok sayıda konjenital anomalilerin eşlik ettiği dismorfik hastalarda her zaman için kromozomal hastalıklar olabileceği ayrıca tanıda düşünülmelidir ve öncelikle sitogenetik incelemeler yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Konjenital anomali, Mozaisizm, Trizomi 8

ABSTRACT

Trisomy 8 mosaicism syndrome (T8MS) is a rare chromosome disorder caused by the presence of a extra chromosome 8 in some cells of the body. T8MS is a clinically variable condition associated with a number of developmental abnormalities. We report a of T8MS with dysmorphic features and congenital anomalies. A 3.5-month-old boy was referred to the genetic department because of his atypical facial appearance. Physical examination revealed microcephaly, hypertelorism, flattened nasal root, deeply located eyes, strabismus, dysplastic ears, cleft palate, deep hand and foot lines, camptodacty and hypotonicity. He had additional anomalies such as hearing loss, peripheral cataract in the left eye, bilateral advanced vesicoureteral reflux, and corpus callosum dysgenesis. Chromosome analysis revealed trisomy 8 mosaicism (47,XY,+8[11]/46,XY[39]). Mosacism was also confirmed by fluorescence in situ hybridization analysis. T8MS is clinically quite heterogeneous and frequently associated with dysmorphism, urogenital abnormalities, corpus callosum agenesis and camptodacty. Deep hand and foot lines are very characteristic for the T8MS. Our patient also had congenital anomalies related to T8MS previously reported in the literature. Correlation of genetic abnormalities with clinical phenotype is always important for the diagnosis of syndromes. In conclusion, chromosomal anomalies should be considered in the differential diagnosis in the dysmorphic patients accompanied by multiple congenital abnormalities and cytogenetic studies sholud be performed first.

Key Words: Congenital anomaly, Mosaicism, Trisomy 8



SANRI A: 0000-0003-1898-0898

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite: Sanrı A. Nadir bir olgu: Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:165-167.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aslıhan SANRI

SBÜ, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Samsun, Türkiye
E-posta: aslihanaltunoglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 16.07.2019

Kabul tarihi / Accepted : 07.09.2020

Elektronik yayın tarihi : 29.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.592584

GİRİŞ

Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu (T8MS) (Warkany Sendromu); insanlarda bazı hücrelerde ekstra bir 8. kromozom varlığıyla tanımlanan nadir bir kromozomal bozukluktur. Komplet trizomi 8'in hayatla bağdaşmadığına ve bu nedenle ekstra 8. kromozomun bulunduğu olguların daima mozaik olduğuna inanılır (1-5). T8MS, postzigotik mitotik ayrışmama sonucu oluşur. İnsidansı 1/25.000 ile 1/50.000 arasında değişiklik göstermektedir. Şimdiye kadar literatürde yaklaşık 120 vaka bildirilmiştir (6).

T8MS; dismorfizm, gelişimsel gerilik, zihinsel yetersizlik, doğuştan kalp defektleri ve korpus kallosum agenezisi gibi bir dizi gelişimsel anormallik ile ilişkili klinik olarak oldukça heterojen bir sendromdur (1,2).

Bu çalışmada, çoklu konjenital anomalileri ve dismorfik yüz görünümü olan bir T8MS olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

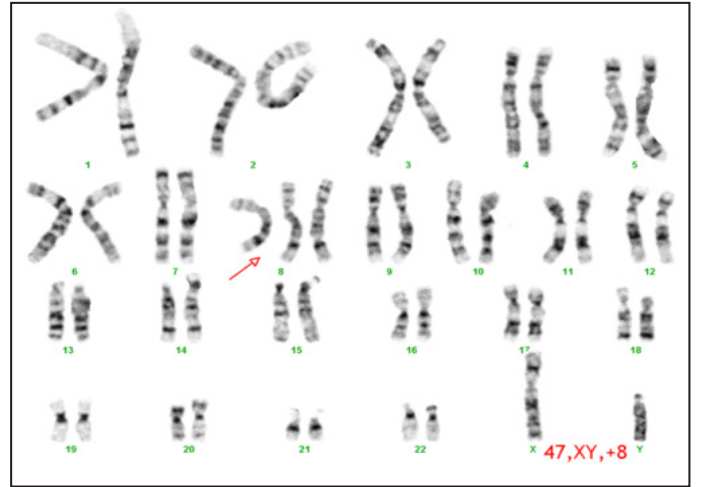
3.5 aylık erkek bebek, atipik yüz görünümü ve doğumsal anomalilerinin olması nedeni ile pediatrik genetik bölümüne refere edilmişti. Aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın 2. çocuğuydu. İlk kez 2 aylıkken nöbet geçirmiş ve anti epileptik tedavi başlanmıştı. Fizik muayenesinde boy ve kilosu 25-50. persentilde, baş çevresi 3 persentilin altındaydı. Hastada hipertelorizm, basık burun kökü, derin yerleşimli gözler, mikroftalmi, strabismus, displastik kulaklar, dolgun burun ucu, yarık damak, retromikrognati, ayrık meme başları, uzun gövde yapısı, derin el içi ve ayak çizgileri, her iki el birinci metakarpofalangeal eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ayak dördüncü parmaklarda klinodaktili mevcuttu (Resim 1, 2). Etrafla ilgisizdi, obje takibi ve baş kontrolü yoktu, hipotonikti. İşitme testinden geçememişti. Kardiyak anomalisi yoktu. Oftalmolojik incelemede sol gözde periferik noktasal katarakt, renal ultrasonografide bilateral ileri evre veziköüretal reflü ile uyumlu görünüm, kraniyel görüntülemelerde korpus kallosum disgenezisi ve Elektroensefalografide epileptik aktivite saptandı. Laboratuar incelemelerinde kan sayımı, serum biokimya



Resim 1: Hastanın yüz ve genel görünümü.



Resim 2: Derin el içi ve ayak tabanı çizgileri.



Şekil 1: Hastanın karyotipi 47,XY,+8/46,XY

değerleri normal olarak tespit edildi. Dismorfik bulguları ve çoklu doğumsal anomalileri olması üzerine periferik kan lenfositlerinden kısa süreli hücre kültürü sonrası elde edilen metafazlardan G bantlama ile kromozom analizi yapıldı. Sitogenetik analizde, skorlanan metafazların %22'sinde trizomi 8 mozaisizmi tespit edildi (47,XY+8 (11)/46,XY(39)). Kromozom 8 için Vysis sentromerik probu kullanılarak yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde de %30 mozaiklik saptandı ve karyotip mozaik trizomi 8 olarak belirlendi (Şekil 1). Yayın ve fotoğrafların kullanılması için aileden yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

T8MS klinik olarak oldukça heterojen bir sendromdur. T8MS'in karakteristik fenotipik özellikleri arasında hipertelorizm, çıkık alın, basık burun kökü, kalın dudaklar, mikrognati, uzun gövde, iskelet anomalileri, derin el ve ayak çizgileri, ürogenital anomaliler, korpus kallosum agenezisi ve kamptodaktili yer alır. Hafiften ağıra zihinsel yetersizlik sık olup normal zeka da bildirilmiştir (1-3,7). Olguların yaklaşık %25'inde konjenital kalp anomalileri, %10'unda yarık damak-dudak bildirilmiştir. Literatürde bu hastalık ile ilişkilendirilmiş klinik bulguların çoğu olgumuzda da tespit edilmişti (Tablo I). Hastamızda hipotoni, nöbet, işitme kaybı gibi T8M'de daha nadir bildirilmiş bulgular da mevcuttu.

Tablo I: Olgumuzun fenotipik özelliklerinin Trizomi 8 Mozaisizm Sendromu'nda sık görülen klinik bulgularla karşılaştırılması.

Klinik özellikler	Literatür	Olgu
Mikrognati	+	+
Öne dönük ve belirgin burun delikleri	+	-
Derin yerleşimli gözler	+	+
Mikroftalmi	+	+
Strabismus	+	+
Hipertelorizm	+	+
Katarakt	+	+
Yarık damak/dudak	+	+
Dolgun dudaklar	+	-
Kulak anomalileri	+	+
Kalp anomalileri	+	-
Parmaklarda kamptodaktili, klinodaktili	+	+
Derin el ve ayak çizgileri	+	+
Pektus karinatum	+	-
Uzun gövde yapısı	+	+
Kanat skapula	+	-
Multipl eklem kontraktürleri	+	-
Vetebra anomalileri	+	-
Ürogenital anomaliler	+	+
Korpus kallozum agenezisi/disgenезisi	+	+

Bazı yayınlarda hastalardaki klinik bulguların ağırlığı ile mozasizm oranı ile korele bulunmamıştır (8). T8MS olgularında mozaiklik oranı düştükçe tipik fenotipik bulguların ve zihinsel yetersizliğin gözlemlenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Uzun ve ark. (9) %40 mozaiklik oranına sahip bir olguda T8MS'nin tipik fenotipik bulgularının görüldüğünü bildirmiştir. Mozaiklik oranı %5 olan başka bir hastada ise sadece derin el ve ayak çizgileri tespit edilmiştir. Neden bazı hastalarda daha hafif, bazı hastalarda daha ağır klinik tablo ile karşılaşıldığı tam olarak aydınlatılmamıştır (8). Bizim hastamızda mozaiklik oranı %22 olup T8MS'nin tipik fenotipik bulguları göstermektedir.

T8MS'nin önemli bir özelliği hematolojik anomalilerin görülme riskinin artmış olmasıdır. Hastaların %5-10'unda aplastik anemi, akut myelositer lösemi, myelodisplastik sendrom ve kronik myelositer lösemi gibi hastalıklar görülebilmektedir (10). Bu nedenle hastalar periyodik olarak hematolojik anomaliler açısından takip edilmelidir.

Sonuç olarak, çok sayıda konjenital anomalilerin eşlik ettiği dismorfik hastalarda her zaman için kromozomal hastalıklar olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve öncelikle sitogenetik incelemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fineman RM, Ablow RC, Howard RO, Albright J, Breg R. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Pediatrics* 1975;56:762-7.
2. Wisniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet* 2002; 43:115-8.
3. Jordan MA, Marques I, Rosendorff J, de Ravel TJ. Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability. *Genet Couns* 1998;9:139-46.

4. Chen CP, Chen M, Pan YJ, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: clinical report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:331-8.
5. Beelengeanu V, Boia M, Farcas S, Popa C, Stoian M, Belengeanu A, et al. Trisomy 8 mosaicism with atypical phenotype features. *Jurnalul Pediatriei* 2010;13:35-9.
6. Hale NE, Keane JF. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110:21-3.
7. Aksit S, Türker M, Yaprak I, Caglayan S, Dorak C, Kansoy S. A case of trisomy 8 mosaicism. *Turk J Med Sci* 1998;28: 107-9.
8. Udayakumara AM, Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *J Pediatr Genet* 2013;2:197-201.
9. Uzun H, Şensel DA, Topçu B, Çavuşoğlu EU, Sılan F, Kocabay K. Çok Sayıda Konjenital Anomalinin Eşlik Ettiği Trizomi 8 Mozaisizm Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18:324-7.
10. Narendran A, Hawkins LM, Ganjavi H, Vanek W, Gee M, Barlow J, et al. Characterization of bone marrow stromal abnormalities in a patient with constitutional trisomy 8 mosaicism and myelodysplastic syndrome. 2004. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:209-21.