

TRİKORİNOFALANGEAL (TRPS III) SENDROMLU BİR OLGU SUNUMU

Hülya KAYSERİLİ*, Mehmet Ali TALAY*, Fatih DİKİCİ**, Memnune Y. APAK*

ÖZET

Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom (TRPS) Giedion tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır. Sendromun temel bulguları seyrek, ince saçlar, ucu bulböz belirgin burun yapısı ve periferik dizostozdur (el ve ayaklarda koni şeklinde epifizler). Katılımı genelde ekspresivite değişikliği gösteren otozomal dominant (OD) geçişe uymakla birlikte, otozomal resesif kalıtılan aileler de bildirilmiştir. Sendromun bir diğer tipi TRPS II olarak bilinen Langer- Giedion sendromudur. Bu tipte yukarıdaki bulgulara ek olarak mikrosefali, mental retardasyon ve multiple ekzostozlar gözlenir. Sugio ve Kajii tarafından 1984'te tanımlanan ve çok nadir olan TRPS III ise TRPS I'e benzemekle birlikte, tüm falanks ve metakarpalardaki aşırı kısalıkla TRP I'den ve mental gerilik ve ekzostozların olmayışı ile de TRP II'den farklıdır. Klinik bulguları ile TRPS III'e daha çok benzeyen 14 5/12 yaşındaki bir kız olgu sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Tricho-Rhino-Phalangeal Sendrom, TRP I.II.III., koni şeklinde epifiz.

SUMMARY

Tricho-rhino-phalangeal syndrome Type III, a case report. Tricho-rhino-phalangeal syndrome (TRPS I) has been described by Giedion in 1966. The main findings of the syndrome are sparse, thin hair, a "pear shaped", bulbous nose and peripheral dysostosis (osteodysplasia with cone-shaped epiphysis). Inheritance is autosomal dominant with variable expressivity in most families, while some families suggest autosomal recessive inheritance. Langer-Giedion Syndrome known as TRPS II has additional findings such as microcephaly, mental retardation and multiple exostoses. TRPS III which has been described by Sugio and Kajii in 1984, is much rarer. It can be distinguished from TRPS I by severe shortness of all phalanges and metacarpals, and from TRPS II by lack of exostoses and normal intelligence.

Here we report a 14 5/12 years old girl who presented with sparse hair, bulbous nose and severe brachydactyly which is very suggestive of TRPS III.

Key words: Trichorhinophalangeal Syndrome, TRP I, II, III, cone-shaped epiphysis.

GİRİŞ

TRP Sendromu ilk kez Giedion tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Başlıca bulguları seyrek, kırılğan, yavaş uzayan saçlar, bulböz uçlu burun ve orta falanksların koni şeklindeki epifizleridir. TRPS I olarak adlandırılan bu olgular OD kalıtlıdır (OMIM* 190350). 1969 yılında Langer TRP I ile ortak bulguları olan bir grup olguda ek olarak mental gerilik mikrosefali ve multiple ekzostozlar saptamış ve bu olgular TRPS II olarak adlandırılmıştır (OMIM* 150230)^(7,13). 1984 yılında Sugio ve Kajii tarafından

önce Ruvalcaba sendromu olarak tanımlanan ancak klinik bulguları TRPS Tip I ve II'ye benzeyen bir grup olgu, falanks ve metakarpalarında aşırı kısalık ile Tip I'den, mental gerilik ve ekzostozların olmayışı ile de Tip II'den farklı bulunarak Tip III olarak adlandırılmıştır^(17,21). Bu olgularda OD kalıtılmaktadır (OMIM*190351). TRP Sendromunun belirtilerini gösteren bazı olgularda aile ağacı otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (OMIM* 275500)⁽⁶⁾. OR geçen TRP'lerin klinik bulguları Tip I ve III'e benzemektedir.

Mecmuaya geldiği tarih: 20.12.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Sitogenetik incelemeler TRP I ve II'ye yol açan genin 8 q24 bölgesinde lokalize olduğunu göstermiştir (8,12). Bu gölgenin TRP II, TRP I ve dominant kalıtılan multiple eksozozlara yol açan EXT 1 lokusunu içerdiği düşünülmektedir (14). TRP I de 8 q24.12'de submikroskopik delesyon, TRP II'de ise aynı bölgede sitogenetik delesyon gözlenmiştir (8q24.11(8q24.13) (1,19,24).

Yukarıda klinik bulgulara ek olarak tüm tiplerde sık tekrarlayan patella ve dirsek çıkıkları, kalça eklemünde ağrı ve hareket kısıtlılığı ile giden Perthes benzeri bulgular bildirilmiştir (2,4,15,20).

Kalça ağrısı ve Perthes bulguları ile başvuran, daha sonra incelemelerde TRPS tanısı alan 14 5/12 yaşındaki kız olgunun bulguları literatürdeki diğer olgularla karşılaştırılarak sunulacaktır.

OLGU

14 5/12 yaşındaki kız hastanın prenatal ve natal öyküsü normal olup anne ve baba ara-

sında akrabalık yoktu. İlk yaşlardan beri hastanın parmaklarının kısa ve saçlarının seyrek olduğu aile tarafından farkedilmişti. Bu arada birkaç kez dirseklerinde subluksasyon tanımlanan hasta ilk kez 13 yaşında sol kalça ağrısı nedeniyle akut romatizmal ateş olarak tedavi edilmiş ancak daha sonra sol kalça grafisinde avasküler nekroz saptanarak Ortopedi kliniğine operasyon amacı ile interne edilmişti.

Olgumuzun anne, baba ve 2 kardeşinin muayenesinde özellik yoktu. Akrabalarında benzer hastalık tanımlanmamaktaydı.

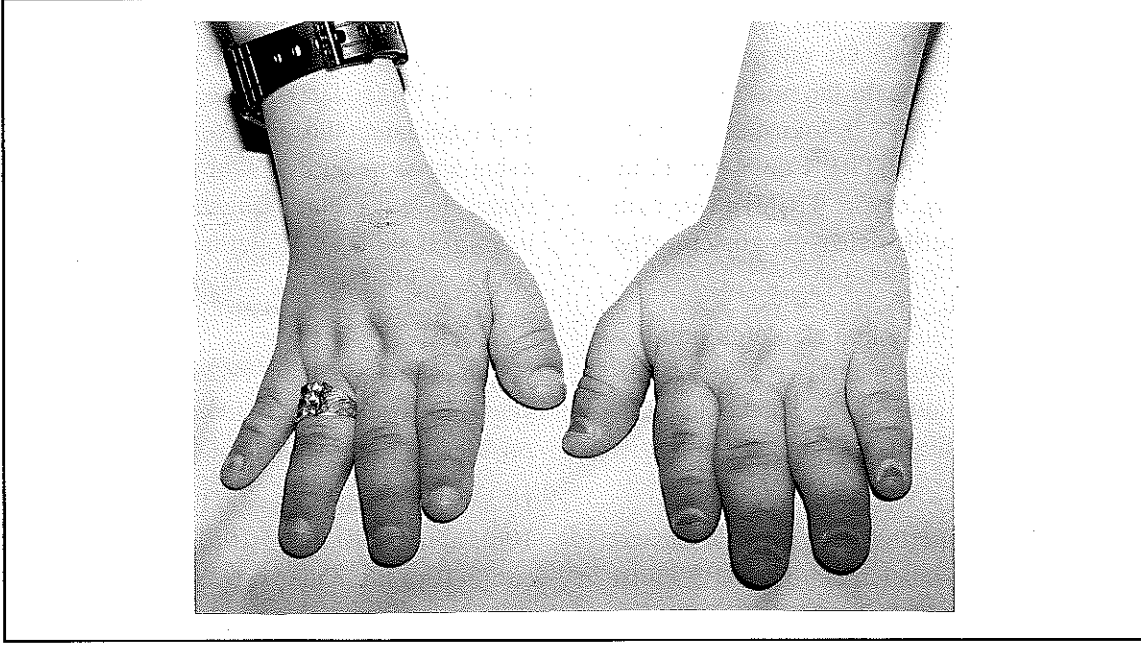
14 5/12 yaşındaki olgunun boyu 152 cm (3-10p), ağırlığı 40 kg (3-10p), baş çevresi 52 cm (3-10p) idi. Kulaç boya oranla kısa (133 cm) idi.

Mental gelişimi normal olan olguda üçgen yüz, kısa ve seyrek saçlar, kaşların lateral bölgelerinde seyreklik, uzun tubuler ucu olan bulböz bir burun, hafif düşük kulaklar ve mikrognati mevcuttu. Yüzde ve boyunda çok sayıda nevüsler vardı (Şekil 1). Olgumuzun elleri küçük ve parmakları belirgin

Şekil 1. Olgunun yüz görünümünde seyrek ince saçlar, bulböz ucu olan belirgin burun, uzun filtrum dikkat çekicidir



Şekil 2. Olgunun kısa, incelen parmakları



olarak kısa idi. El boyu 12 cm, orta parmak boyu 5.2 cm, ayak boyu 19 cm olup her üç ölçümde 3p'in altında idi (Şekil 2). El ve ayak grafilerinde metakarp ve metatarslar kısa ve falans epifizleri koni biçiminde idi (Şekil 3-4). Sol kalçada 90 derece fleksiyonda ağrı ve hareket kısıtlılığı saptandı. Tam kan sayımı, sedimentasyon,, biyokimyasal incelemeler ve akciğer grafisi normaldi. Kalça grafisinde, sol femur başında ve asetabulumda dejeneratif değişiklikler ve femur başında deformasyon (Şekil 5) belirlendi. Hastaya sol çölyektomi ve adduktor tenotomi operasyonu uygulandı (Şekil 6).

Periferik kanda HRBT ile yapılan kromozom analizinde 8q24.12 bölgesinde delesyon saptanmadı (46,XX).

TARTIŞMA

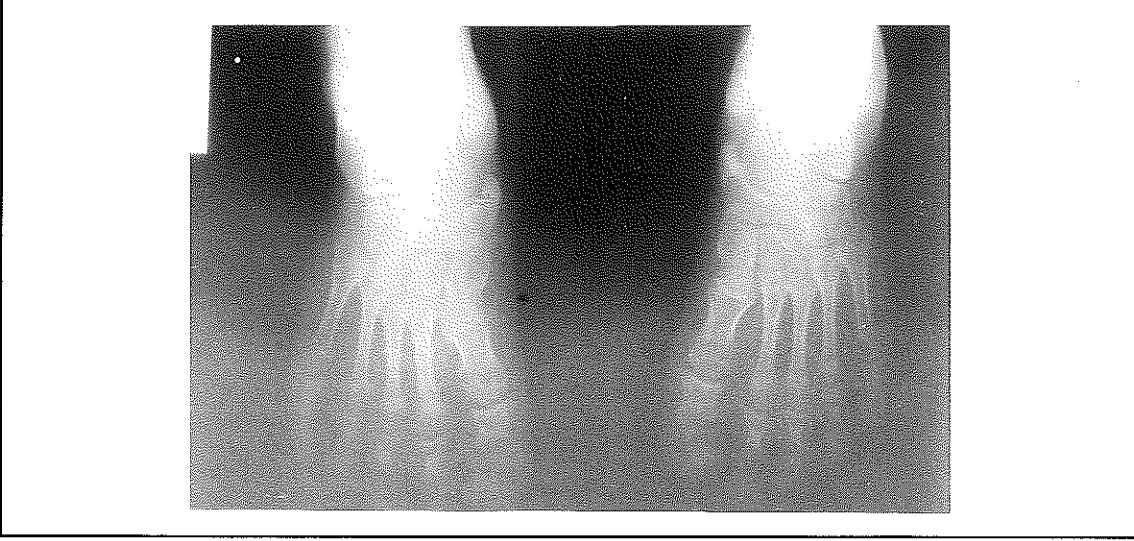
Trikorinofalangeal sendrom Tip I (TRPS I)'in temel bulguları seyrek, ince saçlar, bulböz ucu olan belirgin burun, el ve ayaklarda koni şeklinde epifizlerdir. Kalıtımı değişken ekspresivite gösteren otozomal dominanttır, ancak bazı ailelerde otozomal resesif kalıtım

Şekil 3. Kısa metakarpalar ve koni şeklinde falanks epifizleri

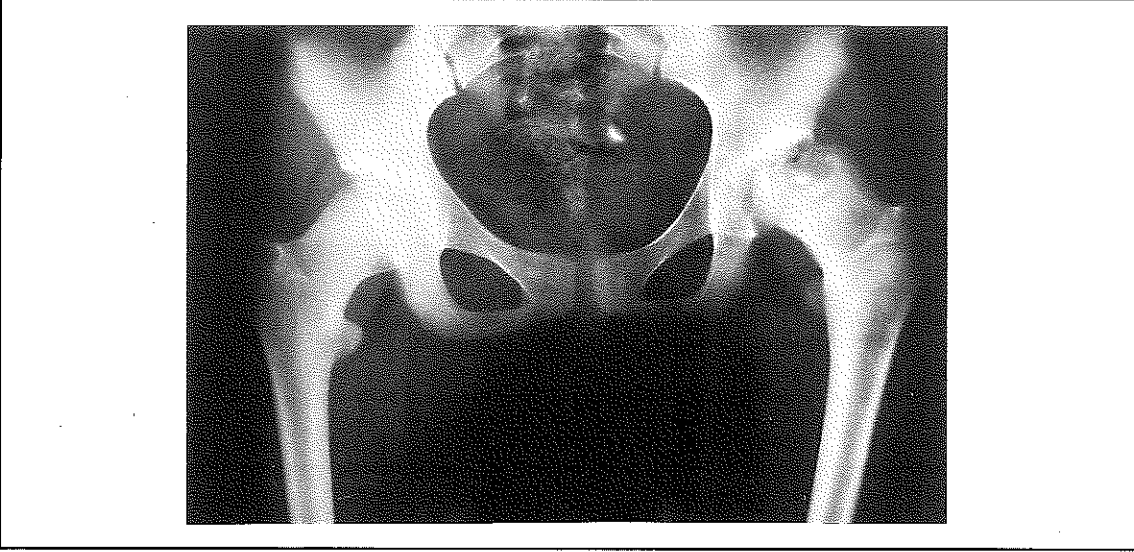


da bildirilmiştir (3,6,9). TRPS II'de (Langer-Giedion sendromu) bu bulgulara ek olarak mikrosefali, mental retardasyon ve multipl ekzostozlar gözlenir (7). TRPS III'de ise

Şekil 4. Kısa metatarslar ve koni şeklinde falanks epifizleri



Şekil 5. Sol femur başı ve asetabulumda destrüksiyon ve Perthes görünümü

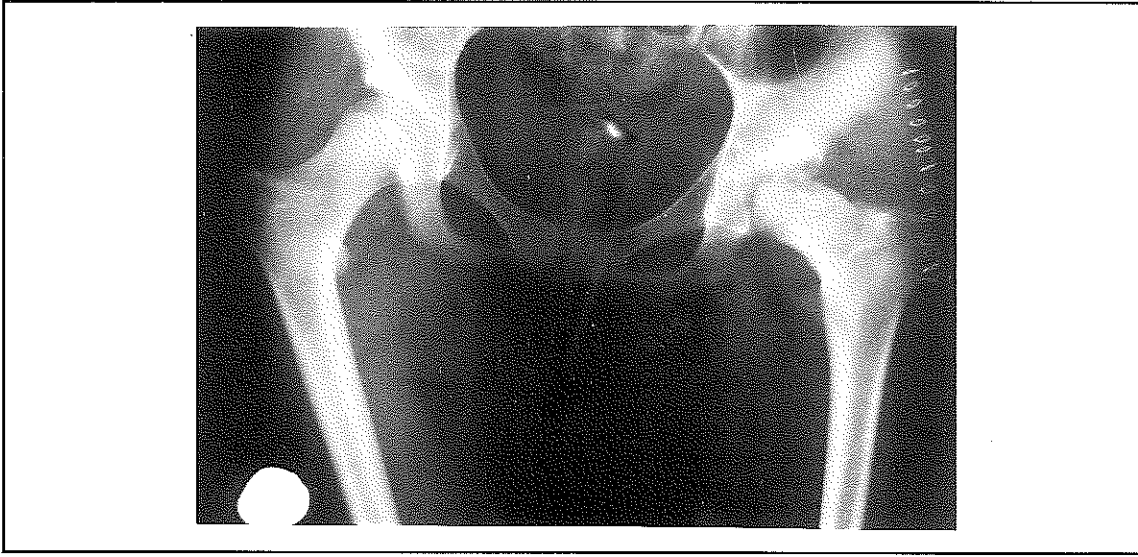


TRPS I'deki bulgulara ek olarak tüm falanks ve metakarplarda ağır derecede kısalık vardır (21). Tablo I'de her üç tipin ve olgumuzun klinik özellikleri karşılaştırılmaktadır.

Hastamızdaki kısa ve seyrek saç yapısı, kaşlarda lateral seyreklik, uzun tubüler burun yapısı, el ve ayak parmaklarının künt ve kısa oluşu, grafilerde metakarp ve metatarsların kısa, falanks epifizlerinin koni biçiminde oluşu, femur başı ve asetabulumda saptanan dejeneratif değişiklikler TRPS'yi düşündürdü. Mental retardasyon, mikrosefali ve ek-

sostozların bulunmaması ve HRBT ile kromozomlarda delesyon görülmemesi ile Tip II'den uzaklaşıldı. Hastanın parmak ve metakarplarının Tip I'de tanımlanan olgulara oranla daha kısa oluşu Tip III ile uyumlu idi. Literatürde Tip I ve Tip III'ün genetik heterojenite gösterdiği ve klinik olarak spektrumun iki ucu olabileceği belirtilmektedir. TRPS III daha nadir olarak gözlenir ve literatürde 2 sporadik ve 3 ailevi olgu dışında TRPS III tanısı alan olgu yoktur (10,11,16,17,21,13). Olgumuzda sol kalçada saptanan Perthes benzeri bulgular ise literatürde

Şekil 6. Sol çölyektomi operasyonu sonrası pelvis grafisi



Tablo 1. TRPS I,II,III'ün klinik bulgularının olgumuz ile karşılaştırılması

Klinik Bulgular	TRPS I	TRPS II	TRPS III	Hastamız
Mental retardasyon	-	+	-	-
Postnatal büyüme geriliği	Hafif	Hafif	Hafif/Ağır	Hafif
Mikrosefali	-	+	-	-
Kısa metakarplar ve falanksalar	Hafif	Hafif	Ağır	Ağır
Mantar uçlu metakarplar	-	-	+	+
Koni şeklinde epifizler	+	+	+++	++
Multipl ekzostozlar	-	+	-	-
Kromozom delesyonu	8q23.3-q24.1 (mikrodelesyon)	8q24.11-24.13 (sitogenetik)	?	HRBT normal

Tip I ve Tip III'lü ailelerin bazılarında tanımlanmıştır (21,22).

Hastalarda tekrarlayıcı dirsek ve diz sublukasyonları eklem bölgesindeki gevşeklik ile açıklanmaktadır (20). Femur başı ve asetabulumda destrüksiyon, femur başında düzleşmeye ve asetabulumda açının bozulmasına, hareket kısıtlılığına ve ağrıya yol açabilmektedir.

TRPS'nin geninin klonlanma aşamaları tamamlandığından (Lüdecke 1999, Kişisel yazışma) mutasyonlar tanımlandıkça fenotip-genotip korelasyonu yapılabilecek böylece TRPS I/III arasındaki olası farklılık da belir-

lenebilecektir. Olgumuzun DNA'sı mutasyon-çalışması için bankalanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Buhler EM, Buhler UK, Beutler C, Fessler R: A final word on the tricho-rhino-phalangeal syndromes. Clin Genet 31:273 (1987).
2. Cope R, Beals RK, Bennett RM: The tricho-rhinophalangeal syndrome: report of eight kindreds, with emphasis on hip complications, late presentations, and premature osteoarthritis. J Pediatr Orthop 6: 133 (1986).
3. Eroğlu Y, Erçal D: Tricho-rhino-phalangeal syndrome Type I. Turk J Ped 38:537 (1996).
4. Finidori G, Rigault P, Maroteaux P, Alperovitch R, Pouliquen JC, Padovani JP: The hip in the tricho-rhino-phalangeal syndrome. Rev Chir Orthop 66:100 (1980).
5. Giedion A: Das Tricho rhino-phalangeale Syndrom. Helv Paediatr Acta 21:475 (1966).

6. Giedion A, Burdea M, Fruchter Z, Meloni T, Trosc V: Autosomal dominant transmission of the tricho-rhino-phalangeal syndrome. Report of 4 unrelated families, review of 60 cases. *Helv Paediatr Acta* 28:249 (1973).
7. Hall BD, Langer LO, Giedion A, Smith DW, Cohen MM, Beal RK, Brandner M: Langer Giedion Syndrome. *Birth Defects X*. 12:147 (1974).
8. Haan EA, Hull YJ, White S, Cockington R, Charlton P, Callen DF: Tricho-Rhino-Phalangeal and Branchio-oto Syndromes in a family with an inherited rearrangement of Chromosome 8q. *Am J Med Genet* 32:490 (1989).
9. Husseis I.E: Trihorhinophalangeal syndrome in two sibs. *Birth Defects Orig Art Ser VII* 7:301 (1971).
10. Itin PH, Bohn S, Mathys D, Guggenheim R, Richard G: Tricho-rhino-phalangeal syndrome Type III. *Dermatology* 193:349 (1996).
11. Kajii T, Gonzalez IF, Matsuura S: Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Type III. *Am J Med Genet* 49:349 (1994).
12. Marchau FE, Van Roy BC, Parizel PM, Lembert JL, De Canck I, Leroy JG, Gevaert CM, Willems PJ, Dumon JE: Tricho-Rhino-Phalangeal syndrome Type I (TRP1) Due to an Apparently Balanced Translocation Involving 8q24. *Am J Med Genet* 45:450 (1993).
13. Langer LO: The thoracic-pelvic-phalangeal dystrophy Clinical delineation of birth defects. Part IV Skeletal Dysplasia *Birth Defects IV*:55 (1969).
14. Lüdecke HJ, Wanger MJ, Nardmann J et al: Molecular dissection of a contiguous gene syndrome: Localization of the genes involved in Langer-Giedion syndrome. *Hum Mol Genet* 4:31 (1995).
15. Minguella I, Ubierna M, Escola J et al: Trichorhinophalangeal syndrome, type 1, with avascular necrosis of the femoral head. *Acta Paediatr* 82:329 (1993).
16. Nagai T, Nishimura G, Kasai H, Hasegawa T, Kato R, Ohashi H, Fukushima Y: Another family with Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Type III. (Sugio-Kajii syndrome). *Am J Med Genet* 49:278 (1994).
17. Niikawa N, Kamei T: Letter to the editor: The Sugio-Kajii syndrome, proposed tricho-rhino-phalangeal syndrome type III. *Am J Med Genet*.24:759 (1986).
18. Online mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (for TRPS 1 [MIM 190350], TRPS2 [MIM 150230], TRPS3 [MIM 190351], Trichorhinophalangeal syndrome, recessive form [MIM 275500]).
19. Pfeiffer RA: Langer Giedion syndrome and additional malformations with deletion of the long arm of chromosome 8:46,XY, del8(q13(22)). *Clin Genet* 18:142 (1980).
20. Puliyeel JM, Puliyeel MM, Varughese S: The trichorhinophalangeal syndrome with repeated dislocation of the patella. *Clin Genet* 41:139 (1992).
21. Sugio Y, Kajii T: Ruvalcaba Syndrome: Autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet*. 19:741 (1984).
22. Sugiura Y.: Tricho-rhino-phalangeal syndrome associated with Perthes-disease-like bone change and spondylolisthesis. *Jpn J Hum Genet* 23:23 (1987).
23. Vilain C, Sanajer Y, Rypens F, Desir D, Abramowicz MJ: Brief Clinical Report. Sporadic Case of tricho-rhino-phalangeal syndrome Type III in a European patient *Am J Med Genet* 85:495 (1999).
24. Wilson WG, Wyandt HE, Shah H: Interstitial deletion of 8q. *Am J Dis Child* 137:444 (1983).