



Trikorinofalangeal sendromlu bir olgu

A case of Trichorhinophalangeal syndrome

Hatice Erdi Şanlı, Nehir Parlak*, Bengü Nisa Akay, Hatice Ilgın Ruhi**, Başak Öktem***

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, ** Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Trikorinofalangeal sendrom (TRFS) kraniofasial ve çeşitli iskelet anomalileri ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur. TRFS tip 1 mental retardasyon ve ekzositoz olmamasıyla Tip 2 TRFS'den; generalize falanks, metakarpaller ve metatarsallerde kısalık olmamasıyla TRFS tip 3'den ayrılır. TRFS'ye, renal ve kardiyak defektler, büyüme geriliği ve mental retardasyon gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Burada, 10 yaşında, doğumdan itibaren seyrek, zayıf ve yavaş büyüyen saçlar, kaşların lateralinde seyrelme, uzun filtrum, armut şekilli burun ile tipik üçgen yüz görünümü, el parmak eklemlerinde kamptodaktili, radyolojik olarak el ve ayak falankslarında koni şekilli epifizler, çenede maloklüzyon bulgularının eşlik ettiği TRFS tip 1 tanısı alan kız hasta sunulmuştur. Hasta sitogenetik olarak normal olup 8q24 bölgesinde delesyon saptanmamıştır. (Türkderm 2014; 48: 156-9)

Anahtar Kelimeler: Koni şekilli epifiz, hipotrikoz, Trikorinofalangeal sendrom

Summary

Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) is a rare autosomal dominant disorder characterized by craniofacial and various skeletal abnormalities. TRPS type 1 differs from type 2 by the absence of mental retardation and exocytosis and from type 3 by the absence of shortening in generalized phalanges, metacarpals and metatarsals. Systemic symptoms, such as renal and cardiac defects, growth retardation and mental retardation may accompany TRFS. Herein, we present a 10-year-old girl who was diagnosed with TRPS type 1 accompanied by sparse, weak and slow-growing hair since birth, thinning of the lateral portion of the eyebrows, long philtrum, pear-shaped nose with a typical triangular facial appearance, camptodactyly of the finger joints, in radiological evaluation, cone-shaped epiphyses in hands and feet phalanges, and malocclusion. The patient was with normal cytogenetic, no deletion of 8q24 was detected. (Türkderm 2014; 48: 156-9)

Key Words: Cone-shaped epiphyses, hypotrichosis, Trichorhinophalangeal syndrome

Giriş

Trikorinofalangeal sendrom (TRFS) ilk olarak 1966'da Giedion tarafından tanımlanan seyrek saçlar (tricho), armut şekilli burun (rhino), brakidaktiliye (phalangeal) eşlik eden diğer iskelet anomalileri triadı ile karakterli otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur¹. TRFS tip 1'de zayıf, yavaş büyüyen saçlar, armut şekilli burun, uzun filtrum, ince üst dudak, öne doğru büyük kulaklar ve falanksalarda koni şekilli

epifizleri içeren iskelet anomalileri görülür. TRFS tip 2'de TRFS tip 1'in bulgularına ek olarak mental retardasyon ve multipl ekzositozlar görülür. TRFS tip 3'de TRFS tip 1'in bulgularına ek olarak falanks, metakarpaller ve metatarsallerde belirgin kısalık görülür.

Burada 10 yaşında TRFS tip 1'in tipik kraniofasial bulguları ile iskelet anomalilerin eşlik ettiği bir olgu bildirilmiştir ve TRFS'nin özellikleri tartışılmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nehir Parlak, Prof. Dr. Celal Ertuğ Etimesgut Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
Gsm: +90 530 286 18 44 E-posta: nehirkucukuslu@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.01.2014

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

Olgu Sunumu

On yaşında kız hasta doğumdan itibaren saçlarda uzamama ve kaşlarda seyreklik şikayeti ile başvurdu. Klinik muayenede seyrek, zayıf, kırılğan saçlar, bilateral kaşların lateralinde seyrelme, tipik yüz görünümü, uzun filtrum, üçgen yüz, armut şeklinde burun, ince üst dudak, yüksek damak, büyük kulaklar, eklemlerde hiperlaksite, bilateral el ikinci parmak falanks eklemlerinde açılanma izlendi (Resim 1, 2). El tırnakları kırılğan, zayıftı ve lökonışı mevcuttu. Işık mikroskopik incelemede kıl şaftı normaldi.

Olgunun büyüme ve gelişmesi araştırıldı. Vücut ağırlığı 22,8 kg (10. persantil), boy 123 cm (3-10 persantil, SD:-2,2), IGF-1:241,1 (SD:-0,8) olarak sonuçlandı. Takvim yaşı 10 yıl 4 ay, kemik yaşı ise 6 yıl 10 aydı. Olgunun ergenliği henüz başlamamıştı, boy kısalığı familial ve sendromik özelliklere bağlandı. Boy 3-10 persantil olduğundan değerlendirilen açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, B12 ve folat değerleri normal sınırlardaydı, çölyak otoantikörleri negatifti.

Okul başarısı azaldığından ve eşlik edebilecek mental retardasyon açısından çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilen hastada mental retardasyon saptanmadı.

İskelet anomalileri açısından tüm kemik grafileri ile değerlendirilen hastada el parmaklarında kamptodaktili, bilateral ayak 1. parmak orta falankslarda ve bilateral el tüm orta falankslarda koni şeklinde epifiz saptandı (Resim 3). Skolyoz ve diğer iskelet anomalilerine rastlanmadı. Çene, diş muayenesinde ve radyolojik incelemesinde iskeletsel sınıf III maloklüzyon tesbit edildi (Resim 4, 5).

Eşlik edebilecek kardiyak anomaliler nedeniyle telekardiyografi ve EKG değerlendirildi, patoloji saptanmadı. Sık üriner veya akciğer infeksiyonu öyküsü yoktu. Renal sistem anomalileri açısından üriner USG, üroflovetri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü değerlendirildi, patoloji saptanmadı.

Genetik değerlendirilmesinde ise kromozom analizinde normal karyotip saptandı, 8q24 bölgesinde delesyon saptanmadı. Olgunun baba ve halasında benzer fenotip olduğu öğrenildi, fakat kabul etmemeleri nedeniyle genetik inceleme yapılamadı. Anamnez ile genetik geçişin otozomal dominant olduğu bulundu.



Resim 1. Trikorinofalangeal sendrom (TRFS) 1'li olgu: Uzun filtrum, üçgen yüz, armut şeklinde burun, ince üst dudak, ön doğru büyük kulaklar, frontoparietal ve temporal bölgelerde diğer bölgelere göre kısa saçlar, bilateral kaşların lateralinde seyrelme

Tartışma

TRFS tip 1 tipik kraniofasial ve iskelet anomalileri ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Etkilenmiş bireylerde uzamayan seyrek saçlar, bulboz burun, uzun düz filtrum, ince üst dudak ve ön doğru büyük kulaklar görülür. İlk başvuru şikayeti uzamayan saçlar ve saçlarda seyrekleşme olan hastamızın, armut şekilli burun, uzun filtrum, ince üst dudak, ön doğru büyük kulakları ile bu tanılamaya uyduğu, saçlarda difüz seyrelme, frontoparietal ve temporal bölgelerde saçların diğer bölgelere göre belirgin kısa olduğu izlendi.

TRFS'li hastaların trikogramlarında distrofik saç kökleri (%52) ve telegen saç kökleri (%48) görülebilmektedir². Saçlı deri biyopsisinde ise inflamasyon ve skarin eşlik etmediği normal görünümdeki saç foliküllerinde azalma izlendiği bildirilmiştir³. Seitz ve ark.'nın bildirdiği olgularda ışık mikroskopide kıl şaftında distale doğru yaklaştıkça çapta azalma, polarize mikroskopta kıl şaftı görünümü normal saptanmıştır⁴. Olgumuzda ise ışık mikroskopide kıl şaftı normaldi. TRFS'de kırılğan tırnaklar, lökonışı, raket tırnaklar, koilonışı ve V şekilli longitudinal tırnak



Resim 2. Bilateral el ikinci parmak falanks eklemlerinde açılanma (kamptodaktili)



Resim 3. Bilateral el tüm orta falankslarda ve başparmak proksimal falanksda koni şeklinde epifiz

distrofisi bildirilmiştir^{1,5,6}. Bizim olgumuzda da kırılğan zayıf tırnaklar ve lökonişi izlendi.

TRFS'de görülen iskelet anomalileri falankslarda koni şekilli epifizler, göğüs ve spinal anomaliler, kalça malformasyonlarını içerir^{1,7}. Kısa boy bu hastaların diğer bir karakteristik özelliğidir³. Eklemelerde pertes benzeri değişiklikler görülür^{1,8}. Kısa boy bu olgularda bildirilen yaygın bir özellik olmakla birlikte son bildirilerde TRFS tip 1'de kısa boy ile birlikte gecikmiş kemik yaşı, azalmış kemik mineral dansitesi ve parsiyel büyüme hormonu (GH) eksikliği bulunan olgular gösterilmiştir. Olguların GH replasmanı ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir^{6,8}. Olgumuzda flankslarda koni şeklinde epifiz saptanmış olup, boy sınır persantildeydi (SD:-2,2), IGF1 normal sınırlarda, kemik yaşı ise normal sınırların altındaydı. Boy kısalığı famiyal ve sendromik özelliklere bağlandı.

TRFS tip 1'de oral değişiklikler çok sık tanımlanmamakla birlikte maloklüzyon, fazla sayıda diş, hipodonti ve mikrodontal diş anomalileri tanımlanmıştır. Maksiller hipoplazi de TRFS tip 1'de tanımlanmıştır⁹. TRFS tip 2'de ise şiddetli mikrognati ve mandibuler kondillerde displazi tanımlanmıştır. Bizim olgumuzda da literatüre benzer şekilde iskeletsel sınıf 3 maloklüzyon saptandı.

Literatürde TRFS'li olgularda daha az görülen birliktelikler de tanımlanmıştır. Martinez-Lage ve ark.'nın bildirdiği retroserebellar araknoid kistin neden olmuş olabileceği chari malformasyon tip 1 ve sringomiyeli ile birliktelik diğer nadir tutulumlardır¹⁰. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Radvanyi ve ark. meme kanserlerinin %90'dan fazlasında TRFS1 geninin overekspresyonunu göstermişlerdir.



Resim 4. Çene ve dişlerde maloklüzyon



Resim 5. İskeletsel sınıf III maloklüzyon

Klinik korelasyon henüz kurulmamış olmasına rağmen bu gen meme kanseri gelişiminde yüksek risk nedeni olabilir, bu nedenle bu konuda yapılacak çalışmalar ve verilere ihtiyaç bulunmaktadır¹¹. Ertekin ve ark. tarafından TRFS tip 3 ve latent çölyak hastalığı birlikteliği bildirilmiştir¹². Nakamura ve ark. rehabilitasyona ihtiyaç duyan şiddetli kas zayıflığı ile prezente olan TRFS tip 2'li bir olgu bildirmiştir¹³.

TRFS otozomal dominant kalıtım gösterir, fakat TRFS tip 1'de otozomal resesif kalıtım da bildirilmiştir¹⁴. TRFS tip 2 ise esas olarak sporadiktir. TRFS tip 1'li ailesel ve sporadik olgular da bildirilmiştir^{6,15,16}. TRFS 1 geninde de bu güne kadar 50'den fazla mutasyon bulunmuştur ve son olarak yeni 5 mutasyon daha gösterilmiştir¹⁷. TRFS tip 1'de kromozom 8'in 8q24,1 bölgesinde delesyon, TRFS tip 2'de kromozom 8'in daha geniş bir bölgesinde TRFS 1 ve EXT 1 (8q24,11-q24,13) genlerinde delesyon görülmüştür. TRFS tip 3 ise TRFS 1 geninin 6. ekzonunda missense mutasyon sonucu oluşur. Kendirci ve ark.'nın bildirdiği gibi bizim olgumuzda da kromozom analizinde normal karyotip saptandı, sitogenetik bir anomaliye rastlanmadı. Olgumuzda normal karyotip saptanması literatürde bildirilen TRFS tip 1'li olguların çoğunu destekler niteliktedir. Çünkü 8q24,12 çok dar bir gen bölgesi olduğundan etkilenmiş bireylerin çoğunda kromozom analizi çoğunlukla normaldir¹⁸. Shin ve ark. inkomplet penetranslı TRFS tip 2'li bir olgu bildirmişlerdir. Kromozom analizinde kromozom 8'de frajil bir bölge saptanmış. Olgunun 2 kardeşinde çok sayıda asemptomatik ekzostoz saptanmasına rağmen bildirilen olguda ekzostoz saptanmamıştır¹⁹.

TRFS'de yaşam beklentisi normaldir. Fakat TRFS endokrin bozukluklar, renal değişiklikler, üreteral reflü, kalp patolojisi ve iskelet displazileri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu olgular düzenli takip edilmelidir. Böylece eşlik edebilecek patolojiler erken tanı alabilir; pertes benzeri hastalık sıklıkla femur başı avasküler nekrozuna, nadir de olsa ekzostozlar sarkomatöz değişikliğe uğrayabileceğinden düzenli takip edilmelidir.

Sonuç

Olgumuz tipik yüz görünümü (seyrek, zayıf, kırılğan saçlar, bilateral kaşların lateralinde seyrelme, uzun filtrum, armut şeklinde burun, ince üst dudak, büyük kulaklar) ve falankslarda koni epifiz bulgularıyla tipik TRFS tip 1 olgusudur. Nadir görülmesi nedeniyle sunulması uygun görülmüştür.

Kaynaklar

1. Noltorp S, Kristoffersson UL, Mandahl N, et al: Trichorhinophalangeal syndrome type I: symptoms and signs, radiology and genetics. *Ann Rheum Dis* 1986;45:31-6.
2. Lalevic-Vasic BM, Nikolic MM, Polic DJ: [Study of hair in type I tricho-rhino-phalangeal syndrome]. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:618-22.
3. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, et al: Trichorhinophalangeal syndrome type I in monozygotic twins discordant for hip pathology. Report on the morphological evolution of cone-shaped epiphyses and the unusual pattern of skeletal maturation. *Pediatr Radiol* 1998;28:851-55.
4. Seitz CS, Ludecke HJ, Wagner N, Brocker EB, Hamm H: Trichorhinophalangeal syndrome type I: clinical and molecular characterization of 3 members of a family and 1 sporadic case. *Arch Dermatol* 2001;137:1437-42.
5. Itin PH, Eich G, Fistarol SK: V-shaped, longitudinal nail dystrophies in trichorhinophalangeal syndrome type I. *Dermatology* 2005;211:162-4.
6. Sarafoglou K, Moassesfar S, Miller BS: Improved growth and bone mineral density in type I trichorhinophalangeal syndrome in response to growth hormone therapy. *Clin Genet* 2010;78:591-3.
7. Eroglu Y, Ercal D: Tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Turk J Pediatr* 1996;38:537-42.
8. Stagi S, Bindi G, Galluzzi F, Lapi E, Salti R, et al: Partial growth hormone deficiency and changed bone quality and mass in type I trichorhinophalangeal syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146:1598-604.

9. Machuca G, Martinez F, Machuca C, Bullon P: Craniofacial and oral manifestations of trichorhinophalangeal syndrome type I (Giedion's syndrome): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:35-9.
10. Martinez-Lage JF, Ruiz-Espejo A, Guillen-Navarro E, Almagro MJ: Posterior fossa arachnoid cyst, tonsillar herniation, and syringomyelia in trichorhinophalangeal syndrome Type I. *J Neurosurg* 2008;109:746-50.
11. Radvanyi L, Singh-Sandhu D, Gallichan S, et al: The gene associated with trichorhinophalangeal syndrome in humans is overexpressed in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11005-10.
12. Ertekin V, Selimoglu MA, Selimoglu E, Fidanoglu O: Trichorhinophalangeal syndrome type III in Turkish siblings. *Acta Paediatr* 2006;95:1511-13.
13. Nakamura M, Tokura Y, Futami T, Miyachi Y, Utani A: Severe muscle weakness to necessitate rehabilitation in a case of trichorhinophalangeal syndrome type II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:710-2.
14. Vora NS, Shah S, Dave JN, et al: Trichorhinophalangeal syndrome type 1. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995;61:111-2.
15. Vaccaro M, Guarneri F, Barbuzza O, Gaeta M, Guarneri C: A familial case of trichorhinophalangeal syndrome type I. *Pediatr Dermatol* 2009;26:171-5.
16. Al-Dosari MS, Alkuraya FS: Trichorhinophalangeal syndrome: Report of a novel familial TRPS1 mutation. *Clin Dysmorphol* 2010;19:98-100.
17. Chen LH, Ning CC, Chao SC: Mutations in TRPS1 gene in trichorhinophalangeal syndrome type I in Asian patients. *Br J Dermatol* 2010;163:416-19.
18. Kendirci M, Keskin M, Arslan D, Coşkun A, Özkul Y: Trichorhinophalangeal syndrome type 1: A Turkish Case. *Turk J Med Sci* 2003;33:259-63.
19. Shin HT, Chang MW: Trichorhinophalangeal syndrome, type II (Langer-Giedion syndrome). *Dermatol Online J* 2001;7:8.