

## Patau sendromlu üç olgu: Sendroma klinik triad (mikroftalmi, yarık dudak/damak, polidaktili) her zaman eşlik eder mi?

Three cases of Patau's syndrome: Does the clinical triad (microphthalmia, cleft lip/palate, polydactyly) always accompany the syndrome?

Hazan F<sup>1</sup> Olukman Ö<sup>2</sup> Gökaslan F<sup>2</sup> Çalkavur Ş<sup>2</sup> Meşe T<sup>3</sup> Tavlı V<sup>3</sup> Atlıhan F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, İzmir, Türkiye

### Özet

Trizomi 13 (Patau sendromu) orta hat defektleri, santral sinir sistemi, kalp, ürogenital sistem anomalileri ve motor mental retardasyon ile karakterize olan, kromozomal bir hastalıktır. Sendrom, 10.000-20.000 canlı doğumda bir görülür. Hastaların büyük bir çoğunluğu, ilk yılda kaybedilmektedir. Patau sendromu; mikrooftalmi, yarık dudak/damak ve polidaktiliyi içeren klinik triad ile karakterizedir. Burada, klinik ve sitogenetik olarak Patau sendromu tanısı koyduğumuz 3 hastayı sunuyoruz. Sendromun klinik triadı açısından değerlendirildiğinde, 1. hastada mikrooftalmi/anoftalmi ve polidaktili, 2. hastada sadece polidaktili, 3. hastada anoftalmi, yarık damak ve polidaktili bulunmaktaydı. Patau sendromu klinik tanısı için, triad bulguları olmasının her zaman beklenmemesi gerektiğini ve multipl anomalisi olan yenidoğanda tanı için, sendromun diğer bulgularının da göze alınmasının önemini vurgulamak istiyoruz. Kesin tanı için, karyotip analizi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Trizomi 13, Patau sendromu, klinik triad.

### Summary

Trisomy 13 (Patau's syndrome) is a chromosomal disease characterized by midline defects, central nervous system, heart, urogenital system anomalies and motor mental retardation. The prevalence is between 1:10.000 and 1:20.000 births. A vast majority of the patients die in the first year. Patau's syndrome is characterized by the clinical triad including microphthalmia, cleft lip/palate, and polydactyly. Here, we present three patients who were diagnosed with Patau's syndrome both clinically and cytogenetically. When considered in terms of the clinical triad of the syndrome, the first patient had microphthalmia / anophthalmia and polydactyly. The second patient had only polydactyly and the third patient had anophthalmia, cleft palate and polydactyly. We would like to emphasize that for clinic diagnosis of Patau's syndrome, the triad finding should not necessarily be expected in all cases and for the diagnosis of a newborn with multiple anomalies, other signs of the syndrome should be taken into consideration. For the final diagnosis, karyotype analysis is necessary.

**Key Words:** Trisomy 13, Patau's syndrome, clinical triad.

### Giriş

Trizomi 13 sendromu (Patau sendromu), ilk defa 1960 yılında Patau tarafından tanımlanmıştır (1,2). Yaklaşık olarak 10.000-20.000 canlı doğumda bir görülür (3,4). Patau sendromu; Trizomi 21 (Down sendromu) ve Trizomi 18'den (Edward sendromu) sonra, üçüncü sıklıkta görülen otozomal kromozom sayısal anomalidir.

Bu trizomiler içerisinde, klinik olarak en ağır seyreden Patau sendromudur (5,6). Patau sendromu tanılı 172 hastanın değerlendirildiği çalışmada ölüm oranı; ilk bir haftada %28, bir ayda %44, bir yılda %86 olarak bildirilmiştir (7). Bir yaşını geçmiş olan hasta sayısı, oldukça azdır (8).

Patau, Down ve Edward sendromu için ilerlemiş anne yaşı, risk faktörüdür (9,10). Patau sendromunda fazla olan 13. kromozom, %90 sıklıkla annenin 1. mayoz bölünmesinde olan ayrılma hatasından kaynaklanır (10). Translokasyon sonucu oluşan trizomi 13, tüm olguların %20'sini oluşturur (11). Bir diğer durum, mozaik trizomi

Yazışma Adresi: Filiz HAZAN

Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 11.12.2011 Kabul Tarihi: 13.03.2012

13 olmasıdır ve oldukça nadirdir (%5) (7). Mozaik trizomi 13 kromozomal anomalisi olan hastalarda, klinik değişebilmektedir. Tipik Patau sendromu bulguları olan hastaların yanında, birkaç dismorfik özelliği olan ve uzun süre yaşayan hastalar da bildirilmiştir (11,12). Otozomal kromozom sayısal anomaliler, sıklıkla yaşla bağdaşmaz ve düşükle sonuçlanır (13). Trizomi 13 kromozomal anomalisi, spontan abortus materyallerinde, canlı doğumlara göre 100 kat daha sık rastlanmaktadır (10,14).

Patau sendromu klinik triadı; mikrooftalmi, yarık dudak/damak, polidaktili olarak tariflenmiştir. Bu üç klinik özellik, etkilenmiş bireylerde en sık bulunan özellikler olarak bildirilmiştir (4,15). Sendromda görülen diğer özellikler; santral sinir sistemi anomalileri (holoprozen-sefali), kardiak anomaliler, orta hat defektleri (omfalosel, tek umbilikal arter), ürogenital sistem anomalileri, skalpın açık deri lezyonları (konjenital kutis aplazisi), gelişme geriliği olarak bildirilmiştir (3). Biz burada, yenidoğan döneminde trizomi 13 saptadığımız 3 olguyu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

#### Olgu 1

Miadında normal spontan vajinal yol ile 2900 gr (10-25p), 50 cm (50p) doğan erkek hasta, multipl anomali olması nedeniyle hastanemize sevk edildi. Prenatal öyküsünde sorun tariflenmeyen hastanın, 23 yaşındaki anne ve 25 yaşındaki babası arasında akrabalık yoktu. Ailenin ilk çocuğu olan hastanın bir günlük iken fizik muayenesinde; baş çevresi 33 cm (10-25p), sol göz anoftalmi, sağ göz mikrooftalmi, bülböz burun, her iki elde postaksial polidaktili ve simian çizgisi, mikropenis saptandı (Şekil-1).



Şekil-1. Hasta sağ mikrooftalmi, sol anoftalmi, postaksial polidaktili.

Testisler skrotumda palpe edilemedi. Hemogram, kan elektrolit, karaciğer enzimleri, kan şekeri, üre, kreatinin, bilirübin değerleri normal olarak saptandı. Karın ultrasonografi (USG), kranial USG, kranial manyetik rezonans(MR) sonuçları normal olan hastanın, pelvik USG ile değerlendirmesinde, her iki testis skrotumda görüldü. Elektrokardiyogram (EKO) ile fallot tetralojisi, çift çıkımlı sağ ventrikül, atrial septal defekt (ASD),

patent duktus arteriosus (PDA) olduğu gösterildi. Akciğer grafisinde, kosta sayısının solda 11, sağda 12 olduğu tespit edildi. Orbita manyetik rezonans (MR) ile sol göz anoftalmi, sağ göz mikrooftalmi olduğu görüldü. Karyotip analizi sonucu 47, XY,+13 olduğu gösterildi.

#### Olgu 2

Miadında normal spontan vajinal yol ile doğan ve ambigious genitalia saptanan hasta, ileri tetkik için hastanemize sevk edildi. Prenatal öyküsü normal olan hastanın, 25 yaşındaki anne ve 25 yaşındaki babası arasında akrabalık yoktu. Ailenin ilk çocuğu olan hastanın doğum ağırlığı 2900 gr (10-25p), doğum boyu 50 cm (50p), baş çevresi 34 cm (25p) idi. Bir günlük iken fizik muayenesinde; skalpte kutis aplazisi, her iki el ve ayaklarda postaksial polidaktili, sakral gamze, ambigious genitalia saptandı (Şekil-2). Testisleri palpe edilemeyen hastada skrotal USG ile testisler görülemedi. Hastanın Pelvik USG ile değerlendirilmesinde her iki testis inguinal kanalda saptandı. Hemogram, kan elektrolit, karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, bilirübin, kan şekeri değerleri normal olan hastanın kranial, karın, sakral USG ve kranial MR sonuçları da normal olarak değerlendirildi. EKO ile PDA, patent foramen ovale (PFO), bicuspid aort kapağı, dilate aort kökü saptandı. Karyotip analizi sonucu 47, XY,+13 olduğu gösterildi.



Şekil-2. Aplasia kutis, postaksial polidaktili.

#### Olgu 3

Miadında normal spontan vajinal yol ile doğan kız hastada, multipl anomali olması nedeniyle hastanemize sevk edildi. Prenatal takipli gebelikte, herhangi bir özellik yoktu. Hastanın 27 yaşındaki anne ve 28 yaşındaki babası arasında akrabalık yoktu. Ailenin ilk çocuğu olan hastanın doğum ağırlığı 3790 gr (75-90p), doğum boyu 49 cm (25-50p), baş çevresi 33 cm (10-25p) idi. Hastanın bir günlük iken fizik muayenesinde; kafa derisinde kutis aplazisi, bilateral anoftalmi, geniş burun kökü, yarık damak, her iki el bileğinde ulnar deviasyon, postaksial polidaktili saptandı (Şekil-3). Hemogram, kan elektrolit, karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, bilirübin, kan şekeri değerleri ile kranial, karın ve sakral USG normal olarak değerlendirildi. EKO ile PDA, perimembranöz ventriküler septal defekt saptandı. Karyotip analizi

sonucu 46, XX, rob(13;13)(q10;q10),+13 olarak saptandı. Anne ve baba karyotip analiz sonuçları normaldi. Hasta 19. günde kardiak arrest nedeniyle ex oldu.

Hastaların karyotip analizi ve fotoğraf çekimi için, ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.



Şekil-3. Bilateral anoftalmi, aplasia kutis, postaksial polidaktili.

### Tartışma

Patau sendromu, 13. kromozomun fazlalığı ile karakterize olan bir otozomal kromozom anomalisidir (2). İleri anne yaşı, hastalık için risk teşkil etmektedir (9,10). Tanı konulan üç hastanın da anne ve baba yaşı, 35'in

altındaydı. Patau sendromu hastaların büyük çoğunluğunda, fazla olan kromozom maternal orjinlidir. Kromozomal ayrılmama (nondisjunction) sıklıkla, maternal 1. mayoz bölünmede görülmektedir. Olguların %12'si ise, paternal mayoz ya da post-zigotik bölünme hatasından kaynaklanmaktadır (16,17). Hastaların çoğu izole olgular olduğu için, ebeveyn karyotip analizi endikasyonu bulunmamaktadır (13). Patau sendromunda %20 oranında, dengesiz translokasyon şeklinde 13. kromozom anomalisi bulunmaktadır. Translokasyon saptanan ya da parsiyel trizomi 13 kromozomal anomalisi olan hastaların anne ve babasında, karyotip analiz endikasyonu vardır (13). Bir hastada, robertsonian translokasyon [46,XX,rob(13;13)(q10;q10),+13] saptandığı için, anne ve baba karyotip analizi yapıldı ve sonuçlar normal olduğu için denovo olarak değerlendirildi.

Sendromda sık görülebilen anomalier ve hastalarımızın klinik bulgularının karşılaştırması, Tablo-1'de belirtilmiştir (15).

Tablo-1. Patau sendromu klinik özellikleri ile hastalarımızın bulgularının karşılaştırılması.

Patau sendromuna eşlik edebilen anomaliler	Literatüre göre sıklığı (%)	1.Hasta	2.Hasta	3.Hasta
Konjenital kalp defekti	80	Fallot tetralojisi, çift çıkımlı sağ ventrikül, ASD, PDA	PDA, Patent foramen ovale, Bicuspid aort kapağı	VSD, PDA, Ebstein anomalisi
Santral sinir sistemi defekti	75	-	-	-
Holoprosensefali	60-70	-	-	-
Yarık dudak/damak	60-80	-	-	Yarık damak
Polidaktili	60-70	Bilateral ellerde	Bilateral el ve ayaklarda	Bilateral ellerde
Göz anomalileri	60-70	Sol anoftalmi, sağ mikrooftalmi	-	Bilateral anoftalmi
Skalp defekti	35-50	-	Konjenital kutis aplazisi	Konjenital kutis aplazisi
Böbrek problemleri	37	-	-	-
Genital anomali	30	Mikropenis, bilateral inmemiş testis	Mikropenis bilateral inmemiş testis	-
Tek umbilikal arter	13-28	-	-	-
İntrauterin büyüme geriliği	27	-	-	-
Prematüre	19	-	-	-
Polihidroamnios	15-27	-	-	-
Oligohidroamnios	10-13	-	-	-
Omfalosele	13	-	-	-
Meckel divertikülü	11	-	-	-
Hidrosefali	5-7	-	-	-
Nöral tüp defekti	3-9	-	-	-

ASD: Atrial septal defekt, PDA: Patent duktus arteriosus, VSD: Ventriküler septal defekt.

Patau sendromunda hastaların büyük bir çoğunluğu, ilk bir yılda kaybedilmektedir. En sık ölüm nedeni, kardiyopulmoner komplikasyonlardır (18). Hastaların %80'inde, konjenital kalp defekti bulunur (13). En sık ASD, PDA, ventriküler septal defekt (VSD) olmakla birlikte dekstro-kardi, aort ve pulmoner kapak anomalileri, çift çıkımlı sağ ventrikül, Fallot tetroljisi de bildirilmiştir (19,20). Hastaların üçünde de, multipl kardiyak anomali bulunmaktaydı. VSD, PDA, Ebstein anomalisi olan 3. olgu, 19. günde kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi. Patau sendromu hastalarında, ilk 1 yıl içinde ölüm oranı, %86 olarak bildirilmiştir (7) Yenidoğan servisinde 17. ve 23. günde taburcu olan diğer iki hasta henüz poliklinik kontrolüne gelmediği için, klinik takip değerlendirmesi yapılamamıştır.

Yarı dudak/damak, Patau sendromlu hastalarda, %60-80 oranında görülmektedir (13) (Tablo-1). Sendromda sık görülen bir anomali olan holoprozensefali, serebral hemisferlerin iki loba tam olarak ayrılamaması sonucu oluşan, ileri derecede fasiyal anomalilerle karakterize gelişimsel bir defekt olup hastaların %60-70'inde görülmektedir (15). Göz anomalileri, hastaların %60-70'inde bildirilmiştir (15). En sık mikroftalmi, iris kolobomu ve retinal displazi olmakla birlikte sinoftalmi, anoftalmi de görülebilmektedir (21). Polidaktili, sendroma %60-70 oranında eşlik etmekte olup postaksial yerleşimlidir. El ve/veya ayaklarda görülebilir (15). Bir diğer sık bulgu olan skalpte konjenital kutis aplazisinin hastaların %35-50'sinde bulunabileceği bildirilmiştir (22).

Hsu ve ark.'nın Patau sendromlu 13 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, sendromun klinik triad özelliklerinin hepsini içeren sadece bir hasta bulunmaktadır (15). Plaiasu ve ark., Patau sendromu olan 5 hastanın değerlendirmesini yaptıkları çalışmada, klinik triad özelliklerinin hepsini içeren hastalarının olmadığını, bu nedenle Patau sendromu tanısı için, sendromun klinik triadı dışında diğer spesifik bulgularının da göz önüne alınması gerektiğini belirtmektedirler (13). Sitogenetik analiz ile tanıları kesinleştirilen üç Patau hastasının değerlendirilmesinde, sadece bir hastada (3. hasta) klinik triad bulgularının hepsi saptanmıştı. 1. hastada iki bulgu (mikroftalmi/anoftalmi ve polidaktili), 2. hastada ise sadece bir bulgu (polidaktili) bulunmaktaydı. Patau sendromunda görülen diğer anomaliler; skalpte kutis aplazi (2 hastada), mikropenis (2 hastada), inmemiş testis (2 hastada), kardiyak defektler (3 hastada) saptandı (Tablo-1). Sendromun bulgularından holoprozensefali, omfalosel, tek umbilikal arter, *Meckel* divertikülü, hastamızda yoktu.

Sonuç olarak, Patau sendromunda klinik triad bulgularının her zaman beklenmemesi gerektiğini ve multipl anomalisi olan yenidoğanda tanı için sendromun diğer bulgularının da göze alınmasının önemini vurgulamak istiyoruz. Kromozomal hastalık olan Patau sendromunda, kesin tanı için karyotip analizi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Patau K, Smith DW, Therman E, et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1960;9(1):790-3.
2. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL. A new autosomal trisomy syndrome: Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr* 1960; 57(4):338-45.
3. Aypar E, Yildirim MS, Sert A, Ciftci I, Odabas D. A girl with metopic synostosis and trisomy 13 mosaicism: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011;155(3):638-41.
4. Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of genetic syndromes*, 2. ed. New York: Wiley-Liss, 2005:555-68.
5. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk, *Am J Med Genet* 1994;49(2):175-88.
6. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development, *Am J Med Genet* 1994;49(2):189-94.
7. Magenis RE, Hecht F, Milham SJr. Trisomy 13 (D1) syndrome: studies on prenatal age, sex ratio, and survival, *J Pediatr* 1968;73(2):222-8.
8. Iliopoulos D, Sekerli E, Vassiliou G, et al. Patau syndrome with a long survival (146 months): A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A* 2006; 140(1):92-3.
9. Chen M, Yeh GP, Shih JC, Wang BT. Trisomy 13 mosaicism: Study of serial cytogenetic changes in a case from early pregnancy to infancy. *Prenat Diagn* 2004; 24(2):137-43.
10. Rios A, Furdon SA, Adams D, Clark DA. Recognizing the clinical features of Trisomy 13 syndrome. *Adv Neonat Care* 2004;4(6):332-43.
11. Delatycki M, Gardner RJM. Three cases of trisomy 13 mosaicism and a review of the literature. *Clin Genet* 1997;51(6):403-7.
12. Griffith CB, Vance GH, Weaver DD. Phenotypic variability in trisomy 13 mosaicism: Two new patients and literature review. *Am J Med Genet Part A* 2009;149(6):1346-58.
13. Plaiasu V, Ochiana D, Motei G, et al. Clinical relevance of cytogenetics to pediatric practice. Postnatal findings of Patau syndrome - Review of 5 cases. *Maedica* 2010;5(3):178-85.
14. Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID. Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: Epidemiological, genetic and prenatal observations. *Prenat Diagn* 2003;23(10):856-60.

15. Hsu HF, Hou JW. Variable expressivity in Patau syndrome is not all related to trisomy 13 mosaicism. *Am J Med Genet A* 2007;143(15):1739-48.
16. Ishikiriya S, Niikawa N. Origin of extra chromosome in Patau syndrome. *Hum Genet* 1984; 68(3):266-8.
17. Robinson WP, Bernasconi F, Dutly F, et al. Molecular studies of translocations and trisomy involving chromosome 13. *Am J Med Genet* 1996;61(2):158-63.
18. Nanjiani A, Hossain A, Mahgoub N. Patau syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(2):201-2.
19. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extra cardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: Results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999;82(1):34-9.
20. Moerman P, Fryns JP, Van der Steen K, et al. The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases. *Hum Genet* 1988;80(4):349-56.
21. Bunting R, Leitch J. Buphthalmos in trisomy 13. *Eye* 2005;19(4):487-8.
22. Vanamo K, Harma M. The shoelace method in congenital plasias of the scalp and skull. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15(6):425-7.