

Mozaik Trizomi 8 Sendromu Tanılı Beş Olgunun Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Olgu Serisi

Clinical Evaluation of the Five Patients with Mosaic Trisomy 8 Syndrome: Case Series

^{ID} Tuğba DAŞAR^a, ^{ID} Merve SOĞUKPINAR^a, ^{ID} Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER^a, ^{ID} Gülen Eda UTİNE^a,
^{ID} Koray BODUROĞLU^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik BD, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, 5. Ulusal Çocuk Genetik Kongresi'nde (7-9 Ekim 2021, online) sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, mozaik trizomi 8 sendromu tanısıyla takip edilen 5 hastanın klinik özellikleri ve eşlik eden yapısal malformasyonları değerlendirilerek bu sendromun farkındalığının artırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 2000-2022 yılları arasında çocuk genetik bölümüne başvuran ve periferik kan örneğinden yapılan karyotip analizleri sonucunda trizomi 8 mozaisizmi saptanan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen toplam 5 hastanın 3'ü kız, 2'si erkek cinsiyette idi. Başvuru anındaki yaş aralığı 11 ay ile 9 yaş arasında değişmekte idi. Prenatal dönemde ikili test yüksekliği, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali veya üriner sistem anomalisi bulgularından en az biri saptanan 3 hastanın ailesine fetal karyotip analizi yapılması önerildi, ancak bir aile örnekleme yapılmasını kabul etti. Amniyon örneğinden kromozom analizi yapılan hastanın, kromozom analizinin normal sonuçlandığı görüldü. Postnatal değerlendirmede, hastaların 3'ünde santral sinir sistemi, 4'ünde kardiyak anomali, 3'ünde ürogenital anomali ve hepsinde en az bir kas-iskelet sistemi anomalisi saptandı. Sendromun tipik bulgularından olan derin palmar-plantar çizgilenme 4 hastada, kamptodaktili 4 hastada, strabismus ise 1 hastada mevcut idi. Tüm hastaların yapılan gelişim testleri anormal olarak sonuçlanmıştı. **Sonuç:** Mozaik trizomi 8 sendromu, klinik olarak oldukça değişken olmakla birlikte; gelişme geriliği, korpus kallozum agenezisi, kamptodaktili ve derin palmar-plantar çizgilenme bulgularının varlığında ayırıcı tanımlar arasında yer almaktadır.

ABSTRACT Objective: In this report, we aim to increase the awareness of mosaic trisomy 8 syndrome, by presenting clinical features of 5 patients and accompanying structural malformations. **Material and Methods:** Patients who applied to pediatric genetic department between 2000-2022, and were found to have trisomy 8 mosaicism as a result of karyotype analysis performed from peripheral blood samples were included in the study. **Results:** Of all 5 patients, 2 were male, 3 were female. The age at the admission ranged from 11 months to 9 years. Fetal karyotype analysis was recommended to the families of 3 patients who were found to have at least one of the findings of abnormal fetal screening test, corpus callosum agenesis, hydrocephaly or urinary system abnormality in the prenatal period, but one family agreed to sampling. Karyotype analysis from amnion sample was performed to the patient and resulted in normal. In the postnatal evaluation, 3 patients had central nervous system abnormality, 4 patients had heart defect and 3 patients had urogenital system abnormality and all patients had at least one musculoskeletal system abnormality. Deep palmar-plantar creases, which is one of the hallmark of the syndrome was present in 4 patients, camptodactyly and strabismus were detected in 4 and 1 patients, respectively. Developmental tests of all patients were abnormal. **Conclusion:** Mosaic trisomy 8 syndrome is a clinically heterogenous syndrome and it should be considered in the differential diagnosis in the presence of the developmental delay, corpus callosum agenesis, camptodactyly and deep palmar-plantar creases.

Anahtar Kelimeler: Kromozom hastalıkları; trizomi 8; mozaisizm

Keywords: Chromosomal disorders; trisomy 8; mosaicism

Mozaik trizomi 8 sendromu (MT8S), aynı zamanda Warkany sendromu olarak da bilinmekte ve yaklaşık olarak 20.000-50.000'de bir sıklıkta görülmektedir.¹ Erkeklerde kızlara göre 5 kat daha sık rastlanmaktadır.² Mozaisizm, postzigotik ayrılmama

sonucu oluşur ve ekstra kromozom 2/3 oranında anne, 1/3 oranında baba kaynaklıdır.³ Komplet trizomi 8'in letal olduğu düşünülmektedir ve sadece mozaik durumda hayatla bağdaşan bir kromozomal hastalıktır.^{2,3}

Correspondence: Tuğba DAŞAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik BD, Ankara, Türkiye

E-mail: tugbatorunn@hotmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 27 Jan 2023

Received in revised form: 18 Apr 2023

Accepted: 02 May 2023

Available online: 03 May 2023

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Bu sendromda klinik oldukça değişken olabilmele birlikte; dismorfik yüz bulguları, orta dereceli zihinsel yetersizlik, gelişme geriliği, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, derin palmar-plantar çizgilenme, kamptodaktili, eklem kontraktürleri, kardiyak anomaliler ve çeşitli ürogenital sistem anormallikleri görülmektedir.¹⁻⁵

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25/10/2022 tarihinde, GO 22/1076 protokol ve 2022/17-21 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

2000-2022 yılları arasında, hastanemizin çocuk genetik bölümüne başvuran ve periferik kan örneğinden yapılan karyotip analizleri sonucunda trizomi 8 mozaisizmi saptanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyetleri, başvuru anındaki yaşları, antropometrik ölçümleri, prenatal özellikleri, doğum haftaları, doğum ağırlıkları, doğum zamanındaki ebeveyn yaşları, eşlik eden yapısal malformasyonları, işitme ve görme değerlendirmeleri, fizik muayene bulguları ve Denver gelişim testi sonuçları kaydedildi.

Karyotip analizi için prenatal dönemde amniyon sıvısı örneği, postnatal dönemde ise heparinli tüplere periferik kan örneği alınarak ekim yapıldı. G bantlama yöntemi ile en az 20 metafaz plağı analiz edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik bulguları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen toplam 5 hastanın 3'ü kız, 2'si erkek cinsiyette idi. Prenatal dönem değerlendirmesinde 1 hastada ikili test yüksekliği, 3 hastada korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, üriner sistemde darlık ya da dilatasyon ve renal ekojenite artışı gibi bulgulardan en az biri saptanmıştı. Bir hastaya prenatal dönemde bu bulgular nedeniyle amniyon sıvısından fetal karyotip analizi yapılmış ve normal olarak sonuçlanmıştı. Hastaların sadece 1'i prematür olarak (34+5 hafta) doğmuştu. Anne ve baba yaşları değerlendirildiğinde, 1 hastada ileri anne yaşı (>35 yaş) ve 2 hastada ileri baba yaşı (>40 yaş)

saptandı. Hastaların 4'ü en az bir kardiyak anomaliye sahipti. Santral sinir sistemi değerlendirmesinde, 3 hastada korpus kallozum agenezisi, 1 hastada ventrikülomegali ve 1 hastada porenselalik kist saptandı. Bir hasta epilepsi nedeniyle takip edilmekteydi. Hastaların yapılan Denver gelişim testlerinde, tüm hastalarda global gelişme geriliği olduğu görüldü. Üriner sistem değerlendirmesinde 2 hastada toplayıcı sistemde dilatasyon saptanmıştı. İki erkek hastanın 1'inde inmemiş testis, 3 kız hastanın 1'inde labia minör hipoplazisi mevcuttu. Kamptodaktili 4 hastada izlendi. Sendromun tipik bulgularından olan derin palmar-plantar çizgilenme 4 hastada mevcuttu (**Şekil 1**).

TARTIŞMA

MT8S, klinik olarak oldukça heterojen bir sendromdur ve pek çok sistemi etkileyebilmektedir. Hastaların kliniği oldukça değişken olabilmektedir, ancak trizomik hücre oranı ile klinik arasında bir korelasyon bildirilmemiştir.⁶

Hastalar prenatal dönemde çeşitli sebeplerle yapılan fetal karyotip analizleri ile prenatal dönemde de tanı alabilmektedir, ancak çalışmamızda 1 hastaya amniyon materyalinden fetal karyotip analizi yapılmış ve normal olarak sonuçlanmıştı. Hastamızın cinsiyeti erkek olduğu için maternal kontaminasyon şüphesi de yoktu. Literatürde, hastalarımıza benzer şekilde, prenatal dönemde yapılan karyotip analizlerinde trizomik hücrelerin gösterilmesinde zorluk yaşanan vakalar bildirilmiştir.⁷⁻¹¹ Hulley ve ark. bu durumu, trizomik hücrelerin büyüme konusunda normal hücrelere göre dezavantajlı olmasına bağlamış ve bu durumun, yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğini öne sürmüştür.¹⁰

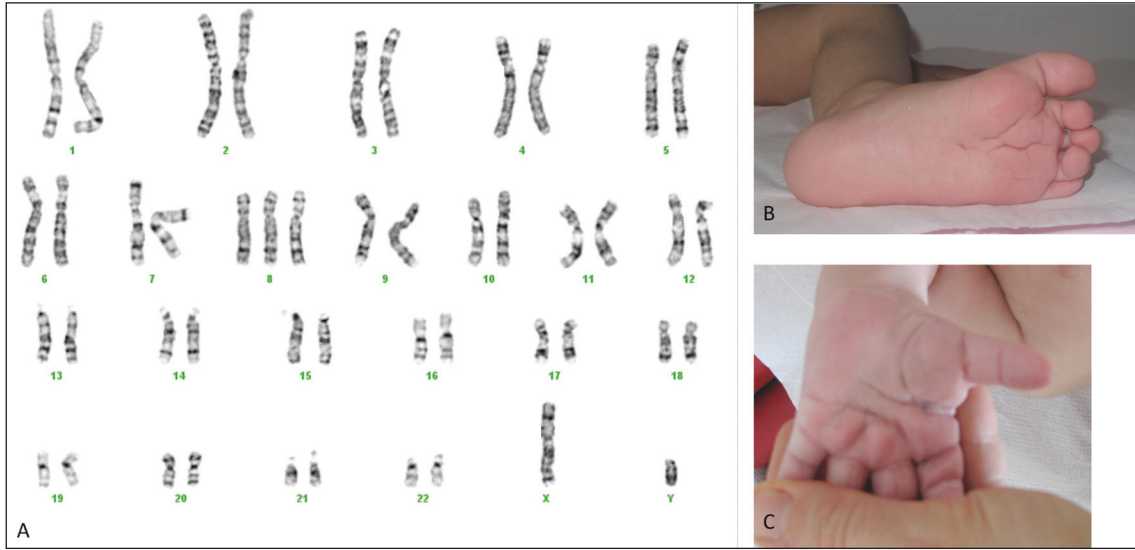
Trizomi 8 sendromu, sadece mozaik olduğu durumlarda hayatla bağdaşmaktadır ve komplet trizomi 8 olgularının gebeliğin erken döneminde düşükle sonuçlandığı bilinmektedir.^{5,12} Bazı hastalarda zamanla trizomik lenfositlerin kandan kaybolmasıyla periferik kandan yapılan karyotip analizleri normal sonuçlanabilmekte ve mozaisizm gösterilememektedir.^{10,13-15} Bu nedenle klinik şüphe varlığında başka doku örneklerinden karyotip analizinin tekrarlanması önemlidir.¹⁴

MT8S, erkeklerde kızlara oranla 5 kat daha sık görülmektedir, ancak çalışmamızda kız hasta sayısı

TABLO 1: Mozaik trizomi 8 sendromu tanımlı beş hastanın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Kız
Prenatal karyotip analizi	46,XY	-	-	-	-
Postnatal karyotip analizi	%50 46,XY (10) %50 47,XY+8 (12)	46,XX (18) 47,XX+8 (30)	46,XX (5) 47,XX+8 (30)	46,XY (11) 47,XY+8 (19)	46,XX (8) 47,XX+8 (31)
Prenatal bulgu	İkili test, yüksekliği, renal ekojenite artışı	Hidrosetali KK agenezisi	-	-	Bilateral pelviktazi ÜP derlik
Doğum haftası ve doğum ağırlığı	38 GH 2.700 g	38 GH 2.600 g	Term 2.950 g	Term 3.600 g	34+5 GH 3.020 g
Parental yaş	Anne: 29 Baba: 35	Anne: 32 Baba: 41	Anne: 51 Baba: 54	Anne: 24 Baba: 34	Anne: 29 Baba: 30
Son kontroldenki ölçümler	11 ay Bç: 45 cm (25-50p) Boy: 73 cm (50-75p) Ağırlık: 7,3 kg (<3p)	6 yaş Bç: ? Boy: 122 cm (75-90p) Ağırlık: 23 kg (50-75p)	9 yaş Bç: 53 cm (50p) Boy: 137,5 cm (75p) Ağırlık: 27 kg (25-50p)	11 ay Bç: 49 cm (90-97p) Boy: 88,5 cm (3p) Ağırlık: 11,6 kg (<3p)	3,5 yaş Bç: 55 cm (>97p) Boy: 97 cm (25-50p) Ağırlık: 15,8 kg (90p)
Kardiyak anomaliler	Aort kapak anomalisi Nonkompakt KMP PDA, PFO	MVP	MVP, MY	-	VSD, ASD, PDA
SSS anomalileri	-	KK agenezisi	-	KK agenezisi Alt ekstremitelerde spastisite	KK agenezisi Porenselalik kist Parankimde inceleme Ventrikülomegali
Nöbet	-	-	-	-	+
Denver gelişim testi	A	A	A	A	A
Üriner sistem anomalileri	Sol pitotik böbrek, bifid pelvis, renal kistler	Toplayıcı sistemde dilatasyon	-	-	Bilateral hidroureteronefroz
Genital sistem	Kriptorşidizm	Hipoplazik labia minörler	Normal	Normal	Anterior yerleşimli antüs
İşitme değerlendirmesi	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Göz muayenesi	Normal	Normal	Normal	Normal	Strabismus
Fizik muayene	Dolikosetali Hemanjiyom Derin palmar ve plantar çizgilenme	Derin palmar ve plantar çizgilenme	Uzun yüz Evertte alt dudak	Yeileli ve kısa boyun Düşük kulak	Makrosetali Kısa ve yeileli boyun
Kas-iskelet sistemi anomalileri	Boyun hareketlerinde kısıtlılık Kamptodaktili	Skolyoz Hipoplazik iliak kemikler Kamptodaktili	Sindaktili Eklem laksitesi	Derin palmar ve plantar çizgilenme Torakal kifoz Kamptodaktili PEV	Derin palmar ve plantar çizgilenme Metatarsus adduktüs Eklem kontraktürleri Kamptodaktili

A: Anormal; ASD: Atriyal septal defekt; Bç: Baş çevresi; KK: Korpus kallosum; KMP: Kardiyomyopati; MVP: Mitral valv prolapsusu; MY: Mitral yetmezlik; PDA: Patent duktus arteriosus; PEV: Pes eknovarus; SSS: Santral sinir sistemi; ÜP: Üreteropelvik; VSD: Ventriküler septal defekt.



ŞEKİL 1: Trizomi 8'in gösterildiği karyotip analizi görüntüsü ve derin palmar-plantar çizgilenme.

daha fazla bulunmuştur.¹⁶ Fizik muayenede hastalarda dolikosefali, belirgin alın, hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, strabismus, antevert burun delikleri ve bülböz burun ucu, mikrognati, evertte alt dudak, antiheliksın belirgin olduğu displastik kulaklar ve kısa boyun görülebilir.^{1,17} Hastalarda genellikle ince uzun bir yapı beklenmekte, ancak boy kısalığı da olabilmektedir.¹⁸ Çalışmamızda, hastalarımızın 1'inde yaşına göre alt sınırdaki boy (3p) saptandı. Derin palmar ve plantar çizgilenmeler sendromun tipik bulgularındandır ve hastalarımızın 4'ünde mevcuttu.

MT8S'de ventrikülomegali ve korpus kallozum agenezisi/hipoplazisi görülebilir. Global gelişme geriliği ve değişken derecede zihinsel yetersizlik beklenmekle birlikte, nadiren normal zihinsel kapasiteye sahip hastalar bildirilmiştir.¹⁹

Bu hastalarda normal popülasyona göre artmış lösemi, miyelodisplastik sendrom, Wilms tümörü, nefroblastoma, mediastinal germ hücreli tümör, leiomyosarkom bildirildiğinden hastaların bu açıdan takibi önemlidir.^{20,21}

SONUÇ

Sonuç olarak MT8S, klinik olarak oldukça değişken olabilmekle birlikte; özellikle korpus kallozum agenezisi, kamptodaktili, strabismus ve derin palmar-plantar çizgilenme bulgularının birlikteliğinde ayırıcı

tanılar arasında bulunmalı; mozaisizm nedeniyle de yüksek klinik şüphe varlığında sayılan metafaz plağı sayısı artırılmalı ya da başka bir doku örneğinden karyotip analizi tekrarlanmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirsizlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuğba Daşar, Pelin Özlem Şimşek Kiper; **Tasarım:** Tuğba Daşar, Pelin Özlem Şimşek Kiper; **Denetleme/Danışmanlık:** Pelin Özlem Şimşek Kiper, Gülen Eda Utine, Koray Boduroğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba Daşar, Merve Soğukpınar; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuğba Daşar, Merve Soğukpınar; **Kaynak Taraması:** Tuğba Daşar, Merve Soğukpınar; **Ma-kalenin Yazımı:** Tuğba Daşar; **Eleştirel İnceleme:** Pelin Özlem Şimşek Kiper, Koray Boduroğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Gülen Eda Ünal, Koray Boduroğlu; **Malzemeler:** Pelin Özlem Şimşek Kiper, Koray Boduroğlu, Gülen Eda Utine.

KAYNAKLAR

- Wiśniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet.* 2002;43(1):115-8. [[PubMed](#)]
- Settimo C, Bonanno L, Tresoldi M, Muratore R, Cucinotta F, Tripodi E, et al. Early and innovative rehabilitation in warkany syndrome 2 associated with agenesis of the corpus callosum: a case report. *Children (Basel).* 2022;9(5):722. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Thomsen SH, Lund ICB, Fagerberg C, Bache I, Becher N, Vogel I. Trisomy 8 mosaicism in the placenta: a Danish cohort study of 37 cases and a literature review. *Prenat Diagn.* 2021;41(4):409-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Iwatani S, Takeoka E, Mizobuchi M, Yoshimoto S, Iwaki R, Bitoh Y, et al. Trisomy 8 mosaicism with pyloric atresia and situs ambiguus. *Pediatr Int.* 2014;56(6):938-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(3):331-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Udayakumar AM, Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *J Pediatr Genet.* 2013;2(4):197-201. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Hu J, Yan K, Jin P, Yang Y, Sun Y, Dong M. Prenatal diagnosis of trisomy 8 mosaicism, initially identified by cfDNA screening. *Mol Cytogenet.* 2022;15(1):39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Schneider M, Klein-Vogler U, Tomiuk J, Schliephacke M, Leipoldt M, Enders H. Pitfall: amniocentesis fails to detect mosaic trisomy 8 in a male newborn. *Prenat Diagn.* 1994;14(7):651-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cassina M, Calò A, Salviati L, Alghisi A, Montaldi A, Clementi M. Prenatal detection of trisomy 8 mosaicism: pregnancy outcome and follow up of a series of 17 consecutive cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:23-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hulley BJ, Hummel M, Cook LL, Boyd BK, Wenger SL. Trisomy 8 mosaicism: selective growth advantage of normal cells vs. growth disadvantage of trisomy 8 cells. *Am J Med Genet A.* 2003;116A(2):144-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tsai MC, Cheng HY, Su MT, Chen M, Kuo PL. Partial trisomy 8 mosaicism not detected by cultured amniotic-fluid cells. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(4):598-601. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, Presti F, Carvalho JS. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):341-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel AA. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet.* 1995;56(2):444-51. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Giraldo G, Gómez AM, Mora L, Suarez-Obando F, Moreno O. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. *Colomb Med (Cali).* 2016;47(2):100-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Karadima G, Bugge M, Nicolaidis P, Vassilopoulos D, Avramopoulos D, Grigoriadou M, et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 1998;6(5):432-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gtniin R, Cohen M, Levin L. *Syndromes of the Head and Neck.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990.
- Understanding Chromosome Disorders. Trisomy 8 mosaicism 2012. [Cited: September 5, 2022]. Available from: [[Link](#)]
- Chen H. Neonatal herpes simplex infection. *Atlas of Genetic Counseling and Diagnosis.* 2nd ed. New York NY: Springer; 2012. p.2051-6. [[Crossref](#)]
- Kurtyka ZE, Krzykwa B, Piatkowska E, Radwan M, Pietrzyk JJ. Trisomy 8 mosaicism syndrome. Two cases demonstrating variability in phenotype. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27(11):557-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jones KL, Jones MC, Campo MD. *Chromosomal abnormality syndromes. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. p.1-70.
- Ganmore I, Smootha G, Izraeli S. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R84-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]