

Geç Tanılı Rubinstein-Taybi Sendromlu Bir Olgu

A Case of Late Diagnosis with Rubinstein-Taybi Syndrome

Hatip AYDIN ¹, Arda ÇETİNKAYA ², Ali KARAMAN ²
Mehmet Burak MUTLU ², Ümeyye Taka AYDIN ³

1. Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D, Tekirdağ, Türkiye

2. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi, İstanbul, Türkiye

3. Tekirdağ Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Tekirdağ, Türkiye

ÖZET

Rubinstein-Taybi Sendromu (RSTS) karakteristik yüz bulguları, kısa boy, orta-ağır entelektüel yetersizlik, geniş el ve ayak başparmakları ile seyreden nadir bir genetik hastalıktır. Hastaların yaşamlarının ilk yıllarında karşılaştıkları problemlere doğru ve daha çözümcül yaklaşılabilmesi için tanının erken konulabilmesi oldukça önemlidir. Bu yazıda geç tanılı RSTS'li bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: rubinstein-taybi sendromu; gelişim geriliği; erken tanı

SUMMARY

Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) is a rare genetic disorder, characterized by distinctive facial features, short stature, moderate to severe intellectual disability, and broad thumbs and first toes. It is important to establish an early diagnosis for these patients in order to ascertain accurate solutions for the problems they face in the early stages of life. In this report, we present a case with a late diagnosis of RSTS.

Keywords: rubinstein-taybi syndrome, developmental disability; early diagnosis

GİRİŞ

Rubinstein-Taybi sendromu (RSTS) karakteristik yüz ve el bulguları nedeniyle genellikle doğumda veya yaşamının ilk yıllarında tanı konulabilen bir genetik hastalıktır. Yaşamın ilk yıllarında respiratuvar zorluklar, beslenme problemleri, düşük kilo alımı, tekrarlayan enfeksiyonlar ve şiddetli kabızlık görülebilir. Orta derece bilişsel yetersizlik tipiktir (1). RSTS sıklığı 100.000–125.000 doğumda birdir (2). RSTS otozomal dominant kalıtım gösterir ve sıklıkla de-novo mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.

Yaşamın ilk yıllarında RSTS tanısı konulamaması halinde okul çağına gelen çocuklarda ailelerin veya öğretmenlerin bilişsel yetersizliği fark etmesiyle hastalar hekime yönlendirilmektedir. Bu hastalar fayda görebilecekleri özel eğitim ve desteği almamış olmanın yanında hastanın çeşitli dallardan pek çok hekim tarafından değerlendirilmesi sırasında tanı konmasının gecikmesi hekime güvenin kırılmasına neden olmaktadır. Bu olgu sunumunda 6 yaşında tanı konulan RSTS'li bir olgu değerlendirilmektedir.

OLGU

6 yaşında kız olgu, aralarında akrabalık olmayan 45 yaşında sağlıklı baba ve 43 yaşında sağlıklı annenin tek gebeliğinden doğan tek çocuklarıdır. Aile öyküsünde konjenital anomali veya başka bir genetik hastalık öyküsü yoktur. Annenin gebelik takipleri düzenli olup enfeksiyon veya ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Olgunun prenatal herhangi bir sorununun olmadığı belirtilmiştir. Normal vajinal yolla term olarak, 2800 g ağırlığında doğan olgu, sarılık nedeniyle 4 gün küvözde interne edilmiştir. Süt çocukluğu döneminde beslenmesi anne sütü yerine mama ağırlıklı olmuştur. Gelişim basamaklarını yaşlarına göre geriden takip etmekte olan olgunun özellikle konuşma ve algıdaki geriliğinin belirgin olması nedeniyle yaklaşık 5 yaşında bu sebeple doktora başvurmuştur.

İletişim

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Hatip AYDIN

Adres: Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D, Tekirdağ, Türkiye

Tel: +90 (282) 250 55 00 **Fax:** +90 (282) 250 99 28

E-Posta: dr.hatip@gmail.com

Makale Geliş: 05.12.2016

Makale Kabul: 06.02.2017

DOI:

Sosyal ilişkileri iyi ve genellikle durgun bir duygusal yapıya sahip olan olgu bu yaşına kadar herhangi bir eğitim desteği almamıştır. Olguda, ayrıca, sık enfeksiyon ve otitis media öyküsü mevcuttur.

Fizik muayenede, olgunun antropometrik ölçümleri, ağırlık 20 kg (25p), boy 102 cm (<3p) ve baş çevresi 48 cm (<3p) olarak ölçüldü. Dismorfik özellikleri arasında mikrosefali, frontal bossing, frontotemporal alanda basıklık, aşağı dönük palpebral fissürler, uzun kirpikler, gaga şeklinde burun, belirgin kolumella, küçük ağız orifisi, dar damak, düzensiz dişler, mikrog-nati, düşük kulaklar, yüzünü buruşturarak gülümseme, kısa boy, özellikle başparmak olmak üzere el ve ayak parmaklarında açılanma, pes planus, eklem hiper-mobilitesi ve hirsütizm bulunmaktaydı (Şekil 1, 2). Ayrıca, olguda koordinasyon azlığı, kısa dikkat süresi dikkati çekti. Kranial MRG'de bilateral parieto-okspital periventriküler derin ak madde de silik sınırlı T2A ve FLAİR hiperintens özellikte sinyal değişiklikleri izlenmiş. Elektrokardiografi ve batın ultrason normaldi. Rutin biyokimyasal değerleri, Tandem MS ve idrarda organik asit atılımı normaldi. Kromozom analizinde normal konstitüsyonel karyotip (46,XX) saptandı. Ayrıca, hastanın 16p13.3 bölgesinde bulunan CREBBP'ye yönelik FISH analizinde bir mikrolezyon saptanmamıştır.



Resim 1: Olgunun karakteristik yüz görünümü.



Resim 1: Olgunun karakteristik yüz görünümü.

TARTIŞMA

RSTS, tipik yüz yapısı, geniş, köşeli, büyük başparmak/ayak parmakları, boy kısalığı ve hafiften ağıra değişebilen bilişsel bozukluk ile karakterizedir. Kraniofasyal karakteristik özellikleri aşağı dönük palpebral fissürler, belirgin kolumella, yüksek damak, yüzünü ekşiterek gülümseme ve diş anomalileri bulunmaktadır. Prenatal büyüme genellikle normaldir; Ancak, boy, kilo ve baş çevresi persentilleri yaşamın ilk birkaç ayı içinde hızla geri kalır. Çocukluk ya da ergenlik döneminde obezite ortaya çıkabilir. IQ puanları 25–79 arasında değişir (Ortalama IQ 36 ila 51) (3) Diğer değişken olabilen bulgular arasında kolobom, katarakt, konjenital kalp defektleri, böbrek anomalileri ve kriporşitizm bulunmaktadır. Olgumuzun dismorfik yüz ve el-ayak bulguları RSTS için tipik özellikleri göstermektedir.

RSTS tanısı klinik bulgular ile konulur. Ancak bazı olgularda rutin sitogenetik testlerde anormallik gözlenebilir. Bu sendrom ile ilişkili şu an bilinen genler CREBBP and EP300'dir. Etkilenen bireylerin %40-50'inde CREBBP mutasyonları, yaklaşık %3-8'inde ise EP300 mutasyonlarının sorumlu olduğu bilinmektedir (4). Etkilenen bireylerin %30'unda halen etioloji bilinmemektedir (5). CREBBP mutasyonuna sahip olanlar daha tipik özellik gösterirler. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da büyük delesyonu olan hastalarda klinik bulguların daha ağır olması beklenir (6). EP300 mutasyonu taşıyanlar daha hafif bulgular gösterebilir. Ayrıca, bilişsel olarak hafif etkilenme gözlenebilmekte ve hatta el ve ayaklar normal olabilmektedir (7, 8). Olgumuzun sitogenetik sonucu normal iken CREBBP ve EP300 genleri dizi analizi yapılamadığı için genotip-fenotip ilişkilendirmesi yapılamamıştır. RSTS otozomal dominant kalıtılan bir durumdur; ancak ebeveynlerin RSTS fenotipine sahip olmaması olguda bu bozukluğun de-novo olarak ortaya çıktığını

düşündürmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda ailenin bir sonraki gebeliğinde germ-line mozaizizm olmaması halinde benzer bir durum beklenmemektedir.

RSTS'li olgularda erken müdahale programları, özel eğitim, gelişimsel problemlere yönelik mesleki eğitim, aile üyelerini RSTS dayanışma gruplarına katılmak hastalara ve ailelerine toplumsal hayata katılmak için ciddi bir şekilde yardımcı olmaktadır (1, 9). Bu nedenle, hastaların toplumsal hayata aktif olarak katılmak için mümkün olan en erken yaşlarda desteklenmeye başlamaları önemlidir. Bunun dışında, olgumuzda gözlenmesi de konjenital ya da edinsel sorunlar açısından RSTS'li hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle, göz anomalileri, işitme kaybı, konjenital kalp kusurları, inmemiş testis ve uyku apnesi için hastalar değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. Yıllık göz ve işitme değerlendirmesi yanı sıra kardiyak, diş ve böbrek anomalileri takibi yapılmalıdır. Ayrıca, özellikle ilk yıl olmak üzere hastaların bilişsel gelişim ve beslenmeleri takip edilmelidir. Bunun haricinde, parmak anomalileri mevcutsa cerrahi olarak düzeltilebilir (9).

Hastaların geç tanı alması ailenin gelişim problemleriyle tek başına mücadele etmesine neden olmaktadır. Erken tanı ise hasta ve ailesinin sorunlarına daha çözümcül yaklaşılmasına olanak sunmakta ve olası sorunların erken yaşlarda saptanıp kalıcı sorunlar yaratmadan müdahale edilebilmesini olanaklı kılmaktadır.

RSTS'nin daha iyi tanınabilmesi, hafif bilişsel yetersizliği olanlarda ayırıcı tanı listesinde yerini alması bu hastaların erken tanı almasını ve hastalığın sorunları ile daha yerinde ve etkin baş edilmesini sağlayabilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. GeneReviews® (Internet). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2002 Aug 30 (updated 2014 Aug 07). (PMID: 20301699)
2. Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, Van Spijker HG. Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherlands. *Am J Med Genet Suppl.* 1990b; 6: 17-29
3. Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 2011; 155A: 1680-4
4. Roelfsema JH, White SJ, Ariyurek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, Bacino CA, den Dunnen JT, van Ommen GJ, Breuning MH, Hennekam RC, Peters DJ. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 572-80
5. Bartsch O, Schmidt S, Richter M, Morlot S, Seemanova E, Wiebe G, Rasi S. DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. *Hum Genet.* 2005; 117: 485-93
6. Schorry EK, Keddache M, Lanphear N, Rubinstein JH, Srodulski S, Fletcher D, Blough-Pfau RI, Grabowski GA. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A: 2512-9
7. Bartsch O, Kress W, Kempf O, Lechno S, Haaf T, Zechner U. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010a; 152A: 2254-61
8. Negri G, Milani D, Colapietro P, Forzano F, Della Monica M, Rusconi D, Consonni L, Caffi LG, Finelli P, Scarano G, Magnani C, Selicorni A, Spina S, Larizza L, Gervasini C. Clinical and molecular characterization of Rubinstein-Taybi syndrome patients carrying distinct novel mutations of the EP300 gene. *Clin Genet.* 2014; 87(2) :148-54
9. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet A.* 2003; 119A: 101-10