

54

RUBINSTEIN-TAYBIJEV SINDROM

Rubinstein-Taybijev sindrom (RSTS) rijedak je genetski poremećaj koji zahvaća mnoge organske sustave. RSTS je karakteriziran kašnjenjem u rastu, prepoznatljivim crtama lica, intelektualnim poteškoćama (s prosječnim kvocijentom inteligencije između 36 i 51), abnormalno širokim i često zakrivljenim palčevima na rukama i nogama (halusi) i poteškoćama pri hranjenju (disfagija). Karakteristične crte lica kod RSTS-a uključuju oči ukošene prema dolje (palpebralne pukotine ukošene prema dolje), duge trepavice, visoko zakrivljene obrve, nisko viseći nosni septum (kolumela), visoko nepce i dodatnu kvržicu na jezičnoj strani prednjeg zuba (zubne kvržice). Kod većine oboljele djece, RSTS se javlja kao rezultat nove (de novo) genske mutacije, a rijetko se sindrom nasljeđuje od oboljelog roditelja u autosomno dominantnom obrascu. Liječenje općenito uključuje praćenje rasta i hranjenja, godišnje preglede vida i sluha te procjenu srčanih, zubnih i bubrežnih abnormalnosti. Također je indicirana bihevioralna terapija i posebna edukacija.

Znakovi i simptomi

Općenito

RSTS je rijedak genetski poremećaj koji može utjecati na mnoge organske

sustave tijela. Značajke uključuju izrazito široke i/ili iskrivljene prste na rukama i nogama, kašnjenje u razvoju, kašnjenje u rastu, kašnjenje u govoru, intelektualne poteškoće, karakteristične abnormalnosti glave i lica (kraniofacijalna dismorfija), poteškoće s disanjem i hranjenjem (disfagija) i urogenitalne abnormalnosti. Kod nekih osoba mogu biti zahvaćeni i koža, srce i/ili dišni sustav. Simptomi povezani s RSTS uvelike se razlikuju od osobe do osobe.

Većina dojenčadi s RSTS-om ima palčeve na rukama i/ili nogama koji su abnormalno široki kao rezultat neobične širine kostiju na vrhovima palčeva na rukama i nogama (terminalne falange). Osim toga, distalne kosti palčeva ruku i nogu također mogu biti nepravilno nagnute (neporavnate) na proksimalnoj kosti koja je abnormalnog oblika (delta falanga). Peti prsti mogu biti fiksirani u savijenom položaju (klinodaktilija).

Rast i razvoj

Dok je prenatalni rast često normalan, kod većine dojenčadi s RSTS-om parametri visine, težine i opsega glave padaju ispod petog percentila tijekom dojenačke dobi. Oboljela dojenčad ne uspijeva rasti i dobiti na težini očekivanom brzinom (neuspjeh

u razvoju). Iako dobivanje na težini može biti vrlo sporo u dojenačkoj dobi, djeca s RSTS-om mogu kasnije biti relativno pretiła za svoju visinu. Mogu se pojaviti poteškoće s hranjenjem (disfagija), a mnoge oboljele osobe sklone su ponavljanim respiratornim infekcijama. Kako dojenčad stari, može i dalje slabo rasti i biti niskog rasta (većina ispod trećeg percentila).

Većina dojenčadi i djece s RSTS-om doživljava različite stupnjeve intelektualnih poteškoća (prosječni koeficijent inteligencije između 36 i 51), kašnjenja u stjecanju vještina koje zahtijevaju koordinaciju mišićnih i mentalnih aktivnosti (psihomotorna kašnjenja) i odgođenu socijalizaciju. Većina oboljele dojenčadi i djece ne dosegne određene razvojne prekretnice (npr. sjedenje, puzanje, stajanje, hodanje itd.) u vrijeme kada bi se inače očekivale. Većina djece s RSTS-om doživljava značajno kašnjenje u izražajnom govoru. Osim toga, može doći do smanjenog mišićnog tonusa (hipotonija), abnormalno pretjeranih refleksa (hiperrefleksija), ukočenog, nestabilnog hoda, rijetkih pražnjenja crijeva (zatvor) i napadaja.

Fizičke značajke

Dojenčad s RSTS-om ima nekoliko karakterističnih značajki glave i lica. Većina oboljele dojenčadi ima veliki nos „u obliku kljuna“ ili ravan nos sa širokim nosnim mostom. Osim toga, oboljela dojenčad može imati karakterističan izgled lica i spuštene otvore kapaka (palpebralne pukotine). U neke djece, stijenka (septum) koja dijeli nosnice može se protezati ispod nosnica (nisko viseća kolumela). Djeca s RSTS-om obično imaju malu glavu (mikrocefaliju), ispod petog percentila.

Mogu biti prisutne abnormalnosti usta i čeljusti, uključujući abnormalno mala usta, kratku, tanku gornju usnu, visoko zakrivljeno nepce, nerazvijenu kost gornje čeljusti (maksilu) i abnormalno malu donju čeljust (mikronatiju) koja je pomaknuta dalje prema iza nego što se inače očekuje (retrognatija). Mnoga oboljela dojenčad ima zube nepravilnog oblika, abnormalno nagurane, što rezultira gornjom i donjom čeljusti koje se ne spajaju pravilno (malokluzija). Oboljele osobe mogu imati koštanu izbočinu na jezičnoj strani gornjih prednjih zuba (zubne kvržice). Struktura mekog tkiva koja visi u stražnjem dijelu grla također može biti podijeljena (bifid uvula). Osim toga, neke oboljele osobe mogu izgledati kao da su namrštene ili uznemirene kada se nasmiješe.

Uz abnormalno široke palčeve na rukama i nogama, neka djeca s RSTS-om mogu imati prste koji se preklapaju, neobično oblikovane kosti stopala (metatarzalne kosti) i/ili abnormalno duplicirane kosti (proksimalne ili distalne falange) nožnih palčeva (halusi).

Oboljele osobe mogu doživjeti prekomjerni rast ožiljnog tkiva na mjestu posjekotine, ozljede ili kirurškog reza (formiranje keloida) ili ono može rasti spontano.

Oči

Oboljela dojenčad može imati abnormalnosti očiju uključujući široko razmaknute oči (vidljivi hipertelorizam); oči koje gledaju u križ (strabizam); obješene gornje kapke (ptoza); i/ili dodatne nabore kože s bilo koje strane nosa koji mogu prekriti unutarnje kutove očiju (epikantalni nabori).

Deformacije kostura

Mogu postojati dodatne abnormalnosti kostura uključujući abnormalnu zakrivljenost kralježnice u stranu (skolioza) ili prema naprijed ili nazad (kifoza), abnormalno udubljenje kosti koja tvori središte prsnog koša (sternum), poznato kao pectus excavatum, abnormalnosti kralježaka i zdjelice, malformacije rebara i ponavljajuću dislokacija ivera. Donji kraj leđne moždine može biti nenormalno vezan (sapeta leđna moždina).

Urogenitalni trakt

Muška novorođenčad s RSTS-om može imati abnormalnosti genitourinarnog trakta, uključujući neuspjeh jednog ili oba testisa da se spuste u skrotum (kriptorhizam), abnormalni nabor kože koji se proteže oko baze penisa i/ili neispravno smješten mokraćni otvor, kao što je na donjoj strani penisa (hipospaidija). Osim toga, novorođenčad s RSTS-om može imati nedovoljno razvijen (hipoplastični) ili odsutan bubreg (ili više njih), ponovljene infekcije urinarnog trakta, bubrežne kamence,

neobično nakupljanje mokraćne u bubrezima (hidronefroza) i/ili povratni tok (refluks) mokraćne u cijevi (mokraćovode) koje inače dovode urin u mjehur. U nekim slučajevima može biti prisutno i dupliciranje bubrega i/ili mokraćovoda.

Srce

Otprilike jedna trećina dojenčadi s RSTS-om ima pridruženu srčanu manu koja je prisutna pri rođenju (urođena srčana mana). Prema medicinskoj literaturi, otvoreni ductus arteriosus može biti najčešća urođena srčana mana prisutna kod dojenčadi s RSTS-om. Dojenčad s RSTS-om također može imati dodatne srčane zvukove (šumove u srcu), abnormalno sužavanje otvora između plućne arterije i desne klijetke srca (pulmonalna stenoza), suženje aorte (koarktacija aorte) i/ili defekte ventrikularnog septuma (VSD) i/ili atrijalnog septuma (ASD). Simptomi povezani s defektom ventrikularnog septuma ili defektom atrijalnog septuma razlikuju se od osobe do osobe, ovisno o veličini i mjestu defekta. (Za više informacija o ovim poremećajima, odaberite točan naziv srčane mane kao pojam za pretraživanje u bazi podataka rijetkih bolesti.)

Dišni sustav

Oboljele osobe također mogu imati abnormalnosti dišnog sustava. Pluća mogu biti nenormalno podijeljena na male dodatne dijelove (lobulacija pluća) i/ili zidovi glasovne kutije (larinks) mogu biti slabi i lako sklopivi, što može rezultirati poteškoćama pri gutanju i disanju (npr. privremeni prestanak normalnog ritma disanja tijekom spavanja [apneja u snu]).

Ponašanje

Osobe s RSTS-om često imaju kratak raspon pažnje, smanjenu toleranciju na buku i gužvu, impulzivne su i ćudljive. Česta su autistična ponašanja.

Povećana osjetljivost

Čini se da su neke osobe s RSTS sklonije razvoju određenih malignih bolesti (uključujući meningiom, pilomatsom, rabdomisarkom, feokromocitom, neuroblastom, meduloblastom, oligodendrogliom, leiomyosarkom, seminom, odontom, horiom i leukemiju) od opće populacije. Međutim, to je donekle

kontroverzno jer je jedno nedavno istraživanje pokazalo samo povećani rizik za meningiome i pilomatriksome, ali ne i za maligne bolesti općenito. Osobe s RSTS-om može biti teško intubirati zbog lakog sklapanja stijenke larinksa. Kada je potrebna, opću anesteziju trebao bi primijeniti anesteziolog koji se dobro snalazi u rješavanju složenih dječjih problema s dišnim putovima.

Uzroci

Kod većine oboljele djece, RSTS se javlja kao rezultat nove (de novo) genetske mutacije koja nije prisutna

kod roditelja niti je oni nose. U tim slučajevima, rizik od drugog oboljelog djeteta manji je od 1 %.

RSTS se također može naslijediti autosomno dominantno, što znači da ako osoba ima RSTS, svako od njezine djece ima 50 % šanse da će imati RSTS.

Najčešći gen odgovoran za RSTS je gen CREBBP. Patogene varijante gena CREBBP identificirane su kod 50 - 60 % osoba s RSTS-om. Mutacije u genu EP300 identificirane su kod 3 - 8 % osoba s RSTS-om.