

RUBİNSTEİN-TAYBİ SENDROMLU BİR KIZ HASTADA PREMATÜRE TELARŞ VE PREMATÜRE VAJİNAL KANAMA

A GIRL WITH RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME AND PREMATURE THELARCHE AND PREMATURE VAGINAL BLEEDING

M. Emre TAŞCILAR¹, Bülent HACIHAMDİOĞLU¹, A. Avni ATAY², A. Emin KÜREKÇİ²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı-Etilik/Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı-Etilik/Ankara

ÖZET

Rubinstein-Taybi sendromu (RTS), mikrosefali, dismorfik yüz, boy kısalığı, mental retardasyon, geniş el ve ayak başparmağı ile karakterizedir. Rubinstein-Taybi sendromlu çocuklarda prematüre telarş bildirilmekle birlikte prematüre vajinal kanama sadece bir olguda bildirilmiştir. Rubinstein-Taybi sendromunun hücre içi bir çok sinyal iletim yollarının bozulmasına yol açan mutasyonlar (CREB-bağlayıcı protein-CBP veya EP300) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Rubinstein-Taybi sendromlu olgularda gelişebilen prematüre telarşın, hücre içi sinyalizasyon defektine bağlı oluşabilecek olası bir hormonal bozukluğa ikincil olarak gelişebileceği ileri sürülmüştür. Burada ilk kez 7.2 yaşında takibimize giren, prematüre telarş ve prematüre vajinal kanama nedeni ile değerlendirilen, 2 yaşında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almış RTS'li bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Rubinstein-Taybi Sendromu; prematüre telarş, prematüre vajinal kanama

Yazışma Adresi:

Dr. Bülent HACIHAMDİOĞLU
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
e-posta:
emretascilar@hotmail.com

ABSTRACT

The Rubinstein–Taybi syndrome (RTS) is characterized by microcephaly, dysmorphic face, short stature, mental retardation, broad thumbs and big toes. Although premature thelarche had been described in children with Rubinstein–Taybi syndrome, premature vaginal bleeding had been described only in one case.

It is shown that RTS can be caused by mutations in intracellular multiple signal transduction pathways (CREB-binding protein-CBP or EP300). It is speculated that premature thelarche in RTS is caused by hormonal deficiency secondary to intracellular signal transduction defects. Here we report a 7.2-year-old girl with RTS, premature thelarche and premature vaginal bleeding who was diagnosed as ALL when she was 2 years old.

Key Words: Rubinstein-Taybi Syndrome; Premature thelarche, premature vaginal bleeding

GİRİŞ

Rubinstein-Taybi sendromu, mikrosefali, dismorfik yüz, boy kısalığı, mental retardasyon, geniş el ve ayak başparmağı ile karakterize iyi tanımlanmış bir sendromdur. 1/100.000 - 125.000 sıklıkta görülmektedir (1). Rubinstein-Taybi sendromu genellikle sporadik olmakla birlikte 16p13.3 gen bölgesindeki mikrodelsyon ile CREB-binding protein (CBP) veya EP300 gen bölgelerindeki mutasyon ile ilişkili olabilir. Bu iki gen bölgesi hücre içi sinyal iletiminden sorumludur (2). Rubinstein-Taybi sendromu olgularında malignite sıklığının arttığı bilinmektedir (3). Rubinstein-Taybi sendromlu çocuklarda nadir olmayarak prematüre telarş gelişebileceği ve bu durumun CBP mutasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Rubinstein-Taybi sendromu ile erken vajinal kanama birlikteliği daha önce bir olguda

bildirilmiştir (4). Burada remisyonda ALL ve RTS tanıları ile takip edilirken erken meme gelişimi ve vajinal kanama nedeni ile değerlendirilen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Rubinstein-Taybi sendromu ve remisyonda ALL tanıları ile izlenen hasta erken meme gelişimi nedeni ile endokrinoloji ünitesinde değerlendirildi. Başvuru anında takvim yaşı 7.2 yıl, boy yaşı 5.7 yıl, kemik yaşı 6.9 yıl ile uyumlu idi. Hedef boyu 155 cm olan olgunun antropometrik değerlendirmesinde; boyu 113 cm (3-10p), boy SDS'i -1.75, vücut ağırlığı 24 kg (10-25p), ağırlık SDS'i 0.23, vücut kitle indeksi (VKİ) 18.8 kg/m² (90-95p), VKİ SDS'i 1.40 idi. Meme gelişimi Tanner evre III, pubik kıllanması Tanner evre I, aksiller kıllanması yoktu. Ciltte hiperpigmentasyon yoktu. Hastanın özgeçmişinde

doğum sonrası mikrosefali, geniş el ve ayak parmağı ve dismorfik yüz, bulguları nedeni Tıbbi Genetik bölümü tarafından değerlendirildiği, karyotip analizi 46,XX saptanılan hastaya klinik bulguları ile RTS tanısı konulduğu öğrenildi. Yine hastanın özgeçmişinde 16 aylık iken menenjit tanısı ile tedavi aldığı 2 yaşında ALL tanısı ile kemoterapi uygulandığı, 4 yaşında da umbilikal kist eksizyonu yapıldığı öğrenildi.

Hastanın laboratuvar incelemesinde bazal FSH 1.98 mIU/ml, LH 0.10 mIU/ml, E2 19 pg/ml saptandı. LH-RH uyarı testine prepubertal yanıt alındı (Doruk LH 1.42 mIU/ml, FSH 12.08 mIU/ml). Pelvik ultrasonografide uterus longitudinal boyutu 31.8 mm, sağ over 26x15 mm, sol over 30x10 mm boyutlarında olup her iki overde çok sayıda milimetrik follikül kisti saptandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastanın 8 yaşında siklik karakter göstermeyen 1-3 gün arasında süren az miktarda vajinal kanamaları başladı. Kanamaları 6 ay ara ile 2 kez tekrarladı. Hasta Çocuk Hematolojisi tarafından kanama diyatezi yönünden, tam kan sayımı, periferik yayma, protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve kanama zamanlarını, içecek şekilde tarandığında anormal bulgu saptanmadı ve ALL nüksü düşünülmedi. Vajinal muayenede yabancı cisim görülmedi. Takvim yaşı 8.8 yıl iken yapılan değerlendirmede boy yaşı 7.5 yıl, kemik yaşı 7.9 yıl ile uyumlu idi. Boy 123 cm (10p), boy SDS'i -1.42, ağırlık 30 kg (50-75p), ağırlık SDS'i 0.38, VKİ 19.8 kg/m² (90-95p), VKİ SDS'i 1.30, meme gelişimi bilateral Tanner evre IV, pubik kıllanması evre I idi (Resim 1). Yıllık uzama hızı



Resim 1: Bilateral Tanner evre 4 meme gelişim ile birlikte, geniş el başparmakları.

6.25 cm olarak hesaplandı. Laboratuvar incelemesinde bazal FSH 2.0 mIU/ml, LH <0.10 mIU/ml, E2 <10 pg/ml saptandı. LH-RH uyarı testine prepubertal yanıt alındı (Doruk LH 2.27 mIU/ml, FSH 10.69 mIU/ml). Pelvik ultrasonografide uterus 45x30x11 mm, sağ over 28x9x6.7 mm (0.9 cc), sol over 20x11x6 mm (0.7 cc), boyutlarında olup overlerde milimetrik folliküller saptandı. Hastada takipleri sırasında bazal gonodotropin düzeyleri kontrol edildiğinde prepubertal dönem ile uyumlu sonuçlar alındı. Olası Mc Cune-Albright sendromu (MAS) nedeni ile yapılan kemik sintigrafisinde fibröz displazi ile uyumlu bulgu olmadığı görüldü. MAS ön tanısını kesin olarak ekarte etmek için genetik çalışma yapılamadı. Hasta mevcut bulgular eşliğinde öncelikle prematüre telarş olarak değerlendirilerek takip altına alındı.

TARTIŞMA

Rubinstein-Taybi sendromu ilk kez Rubinstein ve Taybi tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır. Bu sendrom mental retardasyon, geniş el ve ayak baş parmakları ve fasiyal anormallikler ile karakterizedir. Her 100.000 - 125.000 doğumda bir sıklıkla görülmektedir. Tanı geniş ve kısa terminal falankslı başparmaklar, büyük ayak parmakları, karakteristik yüz görünümü, kısa boy, mental ve motor gerilik gibi majör kriterlerin bulunması temeline dayanır (1).

Miller ve Rubinstein 724 RTS olgusunu kapsayan çalışmalarında 17 olguda malign, 19 olguda benign tümör geliştiğini bildirmişlerdir. Malign tümör gelişen olguların büyük çoğunluğunu santral sinir sistemi tümörleri oluşturmuştur (3). Olgumuzda hem benign (umbilikal kist) hem de malign tümör (ALL) öyküsü vardı.

Rubinstein-Taybi sendromu genellikle sporadik olmakla birlikte 16p13.3 gen bölgesindeki mikrodelyasyon ile CBP veya E-1A bağlayan protein (p300)'lerini kodlayan gen bölgelerinde mutasyon ile ilişkili olabilir. Hastaların ortalama %55'inde genetik bir anormallik saptanabildiği için genetik analizin normal olması RTS tanısını dışlamaz (1). Hücre içi c-AMP artışı hücrede c-AMP yanıt elemanı (c-AMP response element-CRE) içeren bazı genlerin aktive olması ile sonuçlanır. Artan c-AMP hücrede nükleus içine Protein kinaz-A (PKA) geçişini uyarır. Protein kinaz-A bir transkripsiyon faktörü olan CREB (CRE-binding protein)'i fosforile ederek aktive eder (5). Chrivia ve ark. 1993 yılında PKA ile fosforile

olmuş CREB'i bağlayan bir nükleer transkripsiyonel koaktivatör proteininin varlığını bildirmişlerdir (CREB-binding protein/CBP) (6). CREB-binding protein, c-AMP'ye yanıt veren genlerin transkripsiyonu aktive eden CREB'in etkisini arttırmaktadır (7). Daha sonra yapılan çalışmalarda RTS'li hastalarda mikrolelesyonun saptandığı gen bölgesinin (16p13.3) CBP sentezinden sorumlu gen bölgesi olduğu saptanmıştır (8). EP300 gen bölgesi bir histon açıltransferaz proteini olan p300'ü kodlamaktadır. Bu protein transkripsiyonun ve kromatin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde görev alarak hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır. CBP ve p300 transkripsiyonun düzenlenmesinde birlikte görev yapmaktadırlar (9). Rubinstein-Taybi sendromu'lu bazı olgularda EP300 gen bölgesinde mutasyon olduğu saptanmıştır (10). Sonuçta RTS gelişmesinde hücre içi sinyal iletiminin bozulması rol oynamaktadır. Rubinstein-Taybi sendrom'lu hastalarda saptanılan bu mutasyonların artmış tümör sıklığının nedeni olabileceği düşünülmektedir (11). Bizim olgumuzda RTS'li olgularda görülebilen mutasyonlara özel bir genetik çalışma yapılamadı.

Rubinstein-Taybi sendromlu çocuklarda pubertal anormallikler gelişebileceği bildirilmiştir. Stevens ve ark. 29 RTS'li olguyu kapsayan çalışmalarında 1 olguda erken puberte geliştiğini bildirmişlerdir (12). Izumikawa ve ark. RTS'li 17 aylık bir olguda prematüre telarş bildirmişlerdir (13). Ihara ve ark. RTS tanısı ile takip edilen, nöroblastoma nedeni ile tedavi almış 6 yaşında bir olguda erken telarş bildirmişlerdir (14). Kurosawa 2 RTS'li olguda prematüre telarş, 1 olguda ise genital kanama bildirmişlerdir (4). Kurosawa bu çalışmasında RTS'li olgularda gelişebilen erken telarşın CBP geni mutasyonuna ve buna bağlı gelişebilecek olan hücre içi sinyalizasyon defektine bağlı oluşabilecek olası hormonal bozukluğa bağlı gelişebileceğini ileri sürmüştür. Olgumuzda erken meme gelişimi ve vajinal kanama gözlenmekle birlikte kemik yaşında belirgin bir ilerleme gözlenmemiş (ki bu bulgu RTS'nde beklenen bir bulgu olan kısa boy ile ilişkili olabilir), tekrarlanan LH-RH uyarı testlerine prepubertal yanıt alınmıştır. Bu bulgularla klinik tablo prematüre telarş olarak kabul edilmiştir. Olgumuzda hücre içi sinyal proteinlerini ilgilendiren gen mutasyonlarına ait moleküler genetik çalışması yapılamamıştır.

Sonuçta literatür verileri de değerlendirildiğinde RTS olgularında pubertal anormalliklerin görülebileceğini, hastaların bu açıdan da yakın takip edilmeleri gerektiğini vurgulamak amacı ile bu olguyu sunduk.

KAYNAKLAR

1. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 981-985.
2. Roelfsema JH, Peters DJ. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1-16.
3. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 112-115.
4. Kurosawa K, Masuno M, Imaizumi K, Matsuo M, Kuroki Y, Tachibana K. Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109: 72-73.
5. Gonzalez G A, Montminy M R. Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133. *Cell* 1989; 59: 675-680.
6. Chrivia JC, Kwok RP, Lamb N, Hagiwara M, Montminy MR, Goodman RH. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature* 1993; 365: 855-859.
7. Turnell A, Stewart G, Grand R J, Rookes S, Martin A, Yamano H, Elledge SJ, Gallimore PH. The APC/C and CBP/p300 cooperate to regulate transcription and cell-cycle progression. *Nature* 2005; 438: 690-695.
8. Chen XN, Korenberg JR. Localization of human CREBBP (CREB binding protein) to 16p13.3 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 71: 56-57.
9. Gayther SA, Batley S J, Linger L, Bannister A, Thorpe K, Chin SF, Daigo Y, Russell P, Wilson A, Sower HM, Delhanty JD, Ponder BA, Kouzarides T, Caldas C. Mutations truncating the EP300 acetylase in human cancers. *Nature Genet* 2000; 24: 300-303.
10. Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek 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: 572-580.
11. Guasconi V, Ait-Si-Ali S. Chromatin dynamics and cancer. *Cancer Biol Ther* 2004;3: 825-830.
12. Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 30-37.
13. Izumikawa Y, Chinen Y, Tohma T, Naritomi K. Three cases of Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hum Genet* 1990; 43: 46.
14. Ihara K, Kuromaru R, Takemoto M, Hara T. Rubinstein-Taybi syndrome: a girl with a history of neuroblastoma and premature thelarche. *Am J Med Genet* 1999; 83: 365-366.