

Zespół Rubinsteina i Taybiego współistniejący z narażeniem na czynniki teratogenne – trudności diagnostyczne

Rubinstein-Taybi syndrome associated with teratogenic factors – diagnostic difficulties

Robert Śmigiel¹, Klaudia Jeżowska², Aleksandra Jakubiak¹

¹ Katedra Genetyki Uniwersytet Medyczny Wrocław, ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław, PL,

² Studenckie Koło Naukowe Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny Wrocław

Streszczenie

Wstęp: Zespół Rubinsteina i Taybiego (RTS) jest rzadkim schorzeniem genetycznym, występującym najczęściej sporadycznie i uwarunkowanym mutacjami genu *CREBBP*. Dominujące objawy RTS obejmują charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzoczaszki, dysmorfie palców rąk i stóp, szczególnie kciuków i paluchów, niepełnosprawność intelektualną oraz zaburzenia układu.

Opis przypadku: W artykule przedstawiono opis kliniczny 2-letniego chłopca skierowanego do poradni genetycznej z powodu zaburzeń rozwojowych: opóźnienia psychoruchowego i dysmorfii. U matki dziecka przed zajściem w ciążę wykazano infekcję HIV i HCV. Dziecko w życiu płodowym narażone było na działanie metadonu i leków antyretrowirusowych. Po urodzeniu u chłopca stwierdzono wadę serca, wnetrostwo, hipotrofię oraz dysmorfie twarzy i palców rąk i stóp. Rozwój psychoruchowy dziecka był opóźniony. Na podstawie cech klinicznych postawiono podejrzenie zespołu Rubinsteina i Taybiego. Badanie molekularne genu *CREBBP* potwierdziło rozpoznanie. Stwierdzenie u dziecka wad rozwojowych mimo dodatniego wywiadu w kierunku wpływu potencjalnie teratogennych czynników w życiu prenatalnym nie zwalnia z diagnostyki w kierunku wrodzonych genetycznie uwarunkowanych chorób rzadkich.

Słowa kluczowe: zespół Rubinsteina i Taybiego, zespół dysmorficzny, teratogeny, wady wrodzone

Abstract

Background: Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) is a rare genetic disorder which is usually sporadic and is caused by a mutation of the *CREBBP* gene. Major symptoms of RTS involve characteristic dysmorphic features of the face, cranium, fingers and toes (primary the thumb and first toe), intellectual disabilities and other defects.

Case Report: This is a clinical description of a 2 year old boy who was admitted to Genetic Counseling because of development delay, psychomotor delay, and dysmorphism. The mother had been diagnosed with HIV and HCV prior to conception. Cardiac defects, cryptorchidism, and dysmorphisms of the face, fingers, and toes were diagnosed in the child after birth. The child's psychomotor development was delayed. Clinical diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome was confirmed by molecular studies of the *CREBBP* gene. Congenital defects in children should raise suspicion of a genetic disorders despite confounding influences of teratogenic factors in the prenatal period.

key words: Rubinstein-Taybi syndrome, dysmorphic syndrome, teratogenes, congenital defects

Otrzymano: 11-02-2013 → Zaakceptowano: 30-06-2013 → Opublikowano: 3-07-2013

✉ Robert Śmigiel, Katedra Genetyki Uniwersytet Medyczny Wrocław, ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. 71-7841256, fax. 71-7840063, e-mail: robert.smigiel@umed.wroc.pl

Wstęp

Zespół Rubinsteina i Taybiego (RTS) (OMIM #180849) jest rzadkim schorzeniem genetycznym, występującym z częstością 1:100.000-1:125.000 niezależnie od płci i rasy. Za objawy odpowiedzialne są: mikrodelecje miejsca krytycznego zlokalizowanego na chromosomie 16p13.3, mutacje genu *CREBBP* oraz rzadko występujące mutacje genu *EP300* (lokalizacja 22q13.2). Jednak genetyczne podłoże RTS określone jest jedynie u około 40-60% pacjentów [1–4].

Zespół Rubinsteina i Taybiego dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. W zdecydowanej większości chorych przyczyną zespołu jest mutacja *de novo*. Kobiety z zespołem Rubinsteina-Taybiego są płodne, nigdy natomiast nie opisywano, by mężczyzna z tym zespołem posiadał potomstwo [4, 5].

Typowymi objawami RTS są: charakterystyczny wygląd twarzy, małowłowie, szerokie paluchy i kciuki, niedobór wzrostu i masy ciała oraz wrodzone wady serca i układu moczowego, wnetrostwo, opóźniony rozwój psychoruchowy i niepełnosprawność intelektualna, a także zaburzenia zachowania.

Teratogeny, to czynniki działające w trakcie życia płodowego, których działanie powoduje zaburzenia podziałów i funkcji komórek rozwijającego się płodu. W efekcie tych zaburzeń może dojść do zmian ekspresji genów, zaburzeń apoptozy, zaburzeń migracji lub/i proliferacji komórek, zaburzeń syntezy lub/i funkcji białek komórkowych oraz zaburzeń produkcji energii. Rezultatem narażenia na czynniki teratogenne mogą być nieprawidłowości w tworzeniu się i rozwoju narządów, mała masa urodzeniowa, czy też zaburzenia rozwojowe [6].

Celem artykułu jest przedstawienie trudności diagnostycznych związanych z poszukiwaniem przyczyn zaburzeń rozwojowych u dziecka, które w życiu płodowym narażone było na teratogenne działanie szeregu szkodliwych czynników. Charakterystyczny zestaw cech dysmorficznych twarzy, palców dłoni i stóp, spowolniony schemat wzrastania dziecka, opóźnienie psychoruchowe oraz stwierdzone wady wrodzone skłoniły do poszerzenia diagnostyki o badania genetyczne, które potwierdziły rozpoznanie rzadkiego zespołu genetycznego – zespołu Rubinsteina-Taybiego.

Opis przypadku

Do Poradni Genetycznej został skierowany 2-letni chłopiec z powodu opóźnienia psychoruchowego, mikrosomii, małowłowie oraz cech dysmorficznych twarzy, palców rąk i stóp.

Matka chłopca jest uzależniona od narkotyków, których nie przyjmowała od roku przed przypuszczalnym czasem zajścia w ciążę. Ponadto stwierdzono u niej zakażenie wirusami HIV i HCV. Leczona była w poradni uzależnień, otrzymywała metadon oraz leki antyretrowirusowe. Do 22 tygodnia ciąży matka dziecka nie była objęta opieką ginekologiczno-położniczą.

Chłopiec urodził się z ciąży trzeciej, porodu trzeciego, w 40 tygodniu ciąży, w stanie dobrym (10 punktów w skali Agar) z masą urodzeniową 2800 g i obwodem głowy 32 cm. U noworodka po urodzeniu obserwowano słabe przyrosty masy ciała,

małowłowie, ze z oczopląsem, podśluzówkowy rozszczep podniebienia, kręcz szyi, wnetrostwo, dysmorfie palców u rąk i stóp oraz piętowe ułożenie stóp, a także skurczowy szmer serca. Noworodek prezentował objawy opiatowego zespołu odstawienego takie jak: wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie kończyn, niepokój, biegunka, wymioty. W USG serca stwierdzono drożny otwór owalny i niezamknięty przewód tętniczy. W dalszym procesie diagnostycznym wykluczono wrodzone zakażenie HIV, CMV i toksoplazmozą.

Rzeczywisty rozwój psychoruchowy w okresie niemowlęcym był opóźniony. Chłopiec zaczął siadać w 10 miesiącu życia a chodzić w 14 miesiącu życia. Obecnie jest nadpobudliwy psychoruchowo. Występują u niego częste infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Wywiad rodzinny obciążony był występowaniem zera i oczopląsu u starszej siostry probanta.



Rysunek 1: Fenotyp twarzy 2-letniego dziecka z zespołem Rubinsteina-Taybiego

W 2 roku życia w badaniu fizykalnym stwierdzono słabe przyrosty wzrostu i masy ciała (poniżej 3 centyla), małowłowie (4 cm poniżej 3 centyla). Ponadto u chłopca obserwowano cechy dysmorficzne twarzoczaszki i szyi takie jak: niska przednia linia owłosienia, łukowate, szerokie brwi, szpary powiekowe skierowane skośnie w dół, długie rzęsy, długa i szeroka rynienka nosowo-wargowa, małe usta, namiotowata warga górna, mała i cofnięta żuchwa, wysokie podniebienie, krótka szyja, a także dysmorfie palców dłoni i stóp: szerokie paluchy u stóp oraz szerokie kciuki rąk (rys. 1, 2 i 3). Narządy płciowe były prawidłowe dla płci i wieku.

W badaniach dodatkowych stwierdzono niewielkie jednostronne poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego oraz nieokreślone zmiany na dnie oka (do dalszej obserwacji i diagnostyki). W kontrolnym badaniu USG serca nie wykazano

nieprawidłowości. Ponadto wykluczono niedosłuch oraz wady OUN w MRI mózgowia.



Rysunek 2: Dłoń dziecka z zespołem Rubinsteina i Taybiego – zwróć uwagę na szeroki kciuk



Rysunek 3: Stopa dziecka z zespołem Rubinsteina i Taybiego – zwróć uwagę na szeroki paluch

Diagnostyka

Chłopca zakwalifikowano do diagnostyki genetycznej. W pierwszej kolejności wykonano badanie cytogenetyczne, które wykazało prawidłowy kariotyp męski (46,XY) oraz badanie MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) w kierunku subtelerowych mikroaberracji chromosomowych nie wykazując nieprawidłowości. Dziecko było ponownie skonsultowane przez lekarza genetyka-dysmorfologa. Mając na uwadze charakterystyczny obraz kliniczny, pomimo znacznego obciążenia środowiskowego i teratogennego, wysunięto podejrzenie zespołu Rubinsteina i Taybiego. Zlecono badanie molekularne genu *CREBBP*, które wykazało patogenną mutację A981T w jednym allele. Badanie, potwierdziło kliniczne rozpoznanie RTS.

Dyskusja

Zaburzenia rozwoju i wady wrodzone mają różnorodną etiologię. Wśród nich wymienia się: czynniki genetyczne (chromosomowe, monogenowe, oligo- i poligenowe), czynniki środowiskowe niejednokrotnie powiązane z wieloma czynnikami genetycznymi oraz czynniki teratogenne. W ocenie potencjalnej przyczyny tych zmian kluczowe znaczenie ma wywiad w kierunku wad występujących w rodzinie, a także teratogenów na które narażona była ciężarna [6].

Przedstawiony przypadek chłopca ukazuje trudności w diagnozowaniu przyczyn wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych u noworodków, których matki obciążone były znaczną ekspozycją na czynniki teratogenne. Wiele spośród zaburzeń stwierdzonych bezpośrednio po urodzeniu u probanta można było wytłumaczyć środowiskowymi obciążeniami u jego matki i lekami przyjmowanymi przez nią w czasie ciąży. Do tych objawów należą: wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie kończyn, niepokój, zmniejszone wymiary ciała, hipotonia czy opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Nieprawidłowości morfologiczne czy funkcjonalne serca, rozszczep podniebienia oraz wnetrostwo, a także zaburzenia okulistyczne oraz dysmorfia ciała również mogą być efektem czynników teratogennych działających na płód. Znaczne narażenie na szkodliwe czynniki środowiskowe mogło być u przedstawianego probanta wystarczającym wytłumaczeniem obserwowanych zaburzeń anatomicznych i rozwojowych. Jednak wnikliwa analiza dysmorfologiczna zmieniła kierunek diagnostyczny zaburzeń rozwojowych. Charakterystyczna dysmorfia twarzy, rąk i stóp, małe rozmiary ciała, wady wrodzone oraz opóźnienie rozwoju psychomotorycznego zasugerowały rozpoznanie rzadkiego schorzenia genetycznego – zespołu Rubinsteina i Taybiego. Pozytywny wynik badania molekularnego w kierunku mutacji genu *CREBBP* potwierdził kliniczne rozpoznanie RTS.

U przedstawionego w artykule probanta nie można do końca określić czy występujące u niego zaburzenia funkcjonowania wynikają tylko z naturalnego przebiegu zespołu RTS, a w jakim stopniu na tło tego zaburzenia nakładają się objawy wynikające z wpływu czynników teratogennych na rozwijający się płód.

Zasady badania dysmorfologicznego

Badanie dysmorfologiczne swoim zasadniczym schematem nie odbiega od tradycyjnego badania lekarskiego. Szczególnie istotne jest, aby wywiad rodzinny i chorobowy został zebrany bardzo dokładnie, a badanie przedmiotowe polegało na identyfikacji wszystkich, zarówno dużych, jak i drobnych, nieprawidłowości. Umożliwia to powiązanie stwierdzonych anomalii/wad rozwojowych w logiczną całość, a w dalszej kolejności zaplanowanie odpowiednich badań dodatkowych [6].

Najważniejszym elementem diagnostyki dysmorfologicznej jest badanie przedmiotowe dziecka. Objawy zespołów genetycznych są bardzo różnorodne - obejmują wady rozwojowe narządów wewnętrznych, cechy dysmorficzne całego ciała, a także zaburzenie rozwoju psychoruchowego oraz somatycznego (pre- i postnatalnego). Niektóre zespoły genetyczne mani-

festują się zestawem licznych typowych objawów klinicznych. W praktyce klinicznej przyjęte jest sformułowanie „*facial gestalt*” oznaczające charakterystyczny wzór cech, które umożliwiają postawienie rozpoznania „*od pierwszego wejrzenia*”. Takich zespołów jest co najmniej kilkadziesiąt, np. twarz dziecka z zespołem Downa (trisomia 21), zespołami Edwardsa (trisomia 18) i Patau (trisomia 13), z zespołami: Cornelia de Lange, Smitha, Lemlego i Opitza, Wolfa i Hirschhorna, Williama oraz omawianego w tym artykule zespołem Rubinsteina i Taybiego [7].

W badaniu dysmorfologicznym niezbędna jest antropometryczna ocena cech somatycznych (podstawowe: pomiar masy ciała, wzrostu, obwodu i długości głowy, ponadto m.in. rozstawu oczu, rozstawu ramion, długości kończyn i inne, w zależności od potrzeb i budowy ciała). Podczas każdego badania dysmorfologicznego dane te muszą być ocenione, spisane i porównane do rówieśników (lokalizacja danych na siatkach centylowych, wielkość odchylenia standardowego). Ważnym elementem diagnostyki dysmorfologicznej jest także wykonanie zawsze za zgodą rodziców i opiekunów dokumentacji fotograficznej [6, 7].

Objawy kliniczne zespołu Rubinsteina i Taybiego

Zespół Rubinsteina i Taybiego jest zaburzeniem ogólnoustrojowym obejmującym wiele nieprawidłowości. Ze względu na ograniczone możliwości badań laboratoryjnych rozpoznanie RTS opiera się na obrazie klinicznym. Z uwagi na rzadkie występowanie nie określono ścisłych kryteriów diagnostycznych, których spełnienie warunkowałoby postawienie ostatecznej diagnozy. Na podstawie wieloletnich obserwacji wyznaczono cechy, które szczególnie charakterystyczne dla RTS (tab. 1). Współistnienie tych zaburzeń pozwala na rozpoznanie RTS z dużym prawdopodobieństwem [4, 5].

Już w okresie niemowlęcym można zaobserwować u pacjentów zaburzenia, będące manifestacją zespołu. Około 80% dotkniętych niemowląt prezentuje trudności w przyjmowaniu pokarmu, które prowadzą do słabszego wzrastania i przybierania na wadze. Obecne po urodzeniu cechy dysmorficzne są niecharakterystyczne, dopiero wraz z wiekiem nabierają specyficznego obrazu. Typowe cechy dysmorficzne to małogłowie a w zakresie twarzoczaszki w RTS dotyczą: długa twarz, szpary powiek ustawione zewnętrznie ku dołowi (skośno-dolne ustawienie powiek), hipertelorizm, śladowa zmarszczka nakątna, opadanie powiek jedno-lub obustronne (ptoza), wypukły profil nosa, wydatna kolumnienka nosa sięgająca poniżej skrzydełek nosa, szeroka nasada nosa, wydatne czoło, gotyckie podniebienie, wywinięta dolna warga, charakterystyczny uśmiech, grymas twarzy, mała żuchwa, charakterystyczny kształt małżowin usznych [5, 8–10].

Tabela 1: Cechy kliniczne zespołu RTS [4, 5, 8]

Kryteria główne
Typowa dysmorfia twarzy opisana w tekście, najbardziej charakterystyczne: nisko usadowiona kolumnienka nosa, grymas twarzy
Szerokie kciuki, duże paluchy i inne dysmorfie palców dłoni i stóp
Opóźniony rozwój psychoruchowy. Hipotonia. Niepełnosprawność intelektualna od umiarkowanej do głębokiej (IQ w zakresie 29-79)
Niski wzrost
Wady narządów wewnętrznych: wrodzone wady serca oraz układu moczowo-płciowego
Kryteria dodatkowe
nieprawidłowe kostnienie i zwiększona predyspozycja do złamań kości, wady postawy, osłabienie układu więzadłowego nadmierna ruchomość stawów, przemieszczenie rzepki, przemieszczenie głowy kości promieniowej, zwinięcia stawów biodrowych, niskorosłość
zez i wady refrakcji (najczęściej – krótkowzroczność), anomalie siatkówki wsteczny odpyw żółtkowo-przełykowy (GERD)
nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, bezdech śródśenny (chrapanie, płytki i przerywany sen w nocy, zmęczenie i senność w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji)
wady ilości, budowy lub ustawienia zębów (najczęściej – guzki na językowej powierzchni siekaczy stałych)
tendencja do tworzenia keloidów (bliznowców)
nieznacznie zwiększone ryzyko (ok 10%) rozwoju guzów wywodzących się z komórek grzebienia nerwowego

Nieodłącznym elementem obrazu klinicznego RTS są zmiany anatomiczne kciuków i paluchów. Niemal u każdego pacjenta palce te są szerokie, zaś u co o trzeciego ustawione są w pozycji koślawej lub szpotawej. Zmiany są zawsze symetryczne [5].

Mutacje genu *CREBBP*

Podłoże genetyczne RTS jest heterogenne. U pacjentów z RTS wykazywano niezrównoważone aberracje chromosomowe obejmujące region 16p13.3, mikrodelecje tego regionu oraz mutacje pojedynczych genów: *CREBBP* i *EP300* [11–13].

Gen *CREBBP* zlokalizowany jest na chromosomie 16 w miejscu p13.3, a jego mutację stwierdza się u 30-50% chorych z RTS. Spektrum mutacji jest szerokie, ale rodzaj zmiany nie wpływa znacząco na prezentowane objawy (brak korelacji genotypowo-fenotypowej). Białko wiążące *CREBBP* (CREB-binding protein), kodowane przez gen *CREBBP*, pełni wiele funkcji w komórce. Najważniejsza z nich dotyczy zmian enzymatycznych histonów, czyli białek odpowiedzialnych za stabilizację materiału genetycznego. Wielopłaszczyznowe działanie białka wiążącego *CREBBP* obejmuje wzrost, dojrzewanie i różnicowanie komórek, naprawę DNA, apoptozę, hamowanie procesów nowotworowych, a także prawdopodobnie regulację procesów pamięciowych [14–17]. Mutacja tylko jednej kopii (z dwóch) genu *CREBBP* jest wystarczająca, aby u chorego wystąpiły zaburzenia charakterystyczne dla zespołu (oznacza to, że sposób dziedziczenia jest autosomalny dominujący) [14].

Opieka specjalistyczna nad dziećmi z zespołem

Ze względu na różnorodność zaburzenia pacjenci z RTS wymagają troskliwej opieki wielu specjalistów. Nieodzowna okazuje się

także pomoc psychologa, współpraca z pedagogiem i logopedą [5, 8–10]. W tab. 2 zebrano listę poradni specjalistycznych, do których dziecko z RTS powinno być kierowane. Wielospecja-

listyczna opieka pozwala ustalić najlepsze z możliwych postępowanie.

Tabela 2: Propozycja opieki nad dziećmi z zespołem Rubinsteina i Taybiego [5]

Rodzaj Poradni Konsultacyjnej	Częstość wizyt, powód, rodzaj proponowanych badań
1. pediatryczna	Regularna, pomiar wzrostu, masy ciała, obwodu głowy i BMI
2. onkologiczna	Zwiększona czujność onkologiczna odnośnie guzów wywodzących się z komórek neuroektodermy (mięsak prążkowanokomórkowy nosogardzieli, schwannoma w obrębie rdzenia kręgowego, guz chromochłonny rdzenia nadnerczy, oponiaki i inne guzy mózgu, pilomatrixoma i ostre białaczki)
3. gastrologiczna	W przypadku wstecznego odpływu żołądkowo-przełykowego (GERD) – odpowiednia diagnostyka i leczenie. Unikanie pokarmów kwaśnych, pikantnych i tłustych, wysokie ustawienie wezgłowia łóżka, unikanie przyjmowania pozycji leżącej przez 2-3 godz. po posiłku, leczenie farmakologiczne: inhibitory pompy protonowej, leki prokinetyczne, ewentualne leczenie chirurgiczne. W przypadku niskorosłości – wykluczenie innych przyczyn
4. endokrynologiczna	W przypadku niskorosłości – diagnostyka hormonalna. Przy niskich stężeniach - wskazania do podaży hormonu wzrostu
5. kardiologiczna	USG serca
6. okulistyczna i strabologiczna	Badanie ostrości widzenia z oceną dna oka. Leczenie zezów. Ze względu na częstsze niż w populacji ogólnej występowanie anomalii siatkówkowych, zaleca się wykonywanie elektroretinogramu począwszy od 16 rż co 5 lat
7. audiologiczna	Wskazane badanie słuchu – kontrola od okresu niemowlęcego co 3 lata
8. laryngologiczna	W przypadku występowania bezdechu śródsewnego – diagnostyka polisomnograficzna, specjalistyczne leczenie (zwalczanie otyłości, boczna pozycja w czasie snu, aparaty nązębne wysuwające żuchwę, ewentualna plastyka przegrody nosa, tonsilektomia)
9. ortopedyczna	Wskazana coroczna kontrola z oceną klatki piersiowej, kręgosłupa i wzoru chodu. Zaleca się szczególnie uważne badanie: rzepek i stawów kolanowych (zwiększone ryzyko przemieszczenia rzepek), stawów łokciowych (częste przemieszczenia głowy kości promieniowej) a w późniejszym wieku – stawów biodrowych (zwiększone ryzyko zwichnięć). W przypadku łukowatego wygięcia kciuków – do rozważenia korekta chirurgiczna, o ile przewiduje się zwiększenie sprawności manualnej po operacji. Zaleca się wykonanie zabiegu optymalnie do ukończenia 2 r.ż. W razie łukowatego wygięcia paluchów stóp – korekta chirurgiczna tylko jeśli powoduje ono problemy z chodzeniem lub doborem obuwi
10. anestezyjologiczna przed zabiegami operacyjnymi	W razie konieczności anestezji ogólnej – dziecko powinno być intubowane wcześniej i ekstubowane później niż standardowo ze względu na łatwo zapadające się ściany krtani
11. stomatologiczna, ortodontyczna	Standardowa opieka stomatologiczna, korekcja wad zgryzu
12. pedagogiczno-psychologiczna	Kontrolna oceny rozwoju psychoruchowego dziecka. Ocena IQ. Ocena potencjalnych zaburzeń zachowania
13. logopedyczna	Kontrola i wspomaganie rozwoju mowy
14. genetyczna	Regularna kontrola coroczna

Wnioski

Narażenie na szkodliwe czynniki środowiskowe w życiu prenatalnym nie zwalnia od poszukiwania innych przyczyn występowania zaburzeń rozwoju obserwowanych u pacjenta. Cechy dysmorficzne twarzy, które tworzą charakterystyczny jej wygląd, wady wrodzone obejmujące wiele narządów, opóźniony rozwój psychoruchowy i niepełnosprawność intelektualna są częstymi objawami nieprawidłowości materiału genetycznego. Dlatego każdy pacjent, który prezentuje wymienione zaburzenia powinien zostać poddany wnikliwej diagnostyce różnicowej w kierunku wrodzonych zespołów dysmorficznych.

Bibliografia

1. Hennekam R.C., Tilanus M., Hamel B.C. et al. Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: clinical

aspects. *Am J Hum Genet*, 52:255–62, 1993.

2. Taine L., Goizet C., Wen Z.Q. et al. Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*, 78:267–70, 1998.
3. Bartholdi D., Roelfsema J.H., Papadia F. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: Delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. *J Med Genet*, 44:327–33, 2007.
4. Roelfsema J.H., Peters D.J.M. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med*, 9:1–16, 2007.
5. Wiley S., Swayne S., Rubinstein J.H. et al. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet A*, 119A:101–1–0, 2003.
6. Teresa Kaczan, Robert Śmigiel, redaktorzy. *Podstawowa wiedza potrzebna do zrozumienia chorób genetycznych, rozdział I Wczesna interwencja i wspomaganie rozwoju u dzieci z chorobami genetycznymi*, strony 11–34. Oficyna Wydaw. „Impuls”, Kraków, 2012.
7. Śmigiel R., Jakubiak A., Iwańczak F. et al. Zespoły dysmorficzne z wiodącymi objawami zaburzenia karmienia i wzrastania - omówienie objawów klinicznych, patogenezę i aspektów diagnostycznych wybranych zespołów. *Pediatr. Współcz*, 1(14):32–42, 2012.

8. Stevens C.A., Hennekam R.C., Blackburn B.L. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl*, 6:51–5, 1990.
9. Stevens C.A., Schmitt C., Speraw S. Behavior in Rubinstein-Taybi syndrome. *Proc Gr Genet Ctr*, 18:144–5, 1999.
10. van Genderen M.M., Kinds G.F., Riemsdag F.C. et al. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol*, 84:1177–84, 2000.
11. Bartsch O., Rasi S., Delicado A. et al. Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13.3 deletion syndrome alias severe Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Genet*, 120:179–86, 2006.
12. Roelfsema J.H., White S.J., Ariyurek Y. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet*, 76:572–80, 2005.
13. Zimmermann N., Acosta A.M.B.F., Kohlhasse J. et al. Confirmation of EP300 gene mutations as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*, 15:837–42, 2007.
14. Schorry E.K., Keddache M., Lanphear N. et al. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*, 146A:2512–9, 2008.
15. Petrij F., Dauwerse H.G., Blough R.I. et al. Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations. *J Med Genet*, 37:168–76, 2000.
16. Couprie I., Roudaut C., Stef M. et al. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet*, 39:415–21, 2002.
17. Gervasini C., Castronovo P., Bentivegna A. et al. High frequency of mosaic CREBBP deletions in Rubinstein-Taybi syndrome patients and mapping of somatic and germ-line breaks. *Genomics*, 90:567–73, 2007.

Komentarz:

Przedstawiony artykuł opisuje 2-letniego chłopca, którego matka była w przeszłości uzależniona od narkotyków i zakażona wirusami HIV oraz HCV, a objęta została opieką ginekologiczno-położniczą dopiero od 22 tygodnia ciąży, u którego z powodu fenotypu morfologicznego wysunięto podejrzenie, a na podstawie przeprowadzonych badań molekularnych postawiono rozpoznanie zespołu Rubinsteina i Taybiego. Artykuł ten z uwagi na aspekty kliniczne (prowadzenie analizy diagnostycznej od badania podmiotowego następnie przedmiotowe i zaleconych badań dodatkowych), poprzez założenia koncepcyjne, a w tym wszystkim „myślenie genetyczne” poparte głębokim doświadczeniem klinicznym, godny jest szerokiego rozpropagowania z uwagi właśnie na te walory, stanowiące pod względem dydaktycznym klasykę w rozwiązywaniu właśnie takich problemów, a które to dla wielu młodych kolegów, a nawet „wąskich specjalistów” jest nadal problemem. Wszegharniający brak czasu i przerost procedur administracyjnych oraz rozpowszechnienie na studiach myślenia algorytmicznego, nie pozwala często na wysunięcie głębszych kompleksowych powiązań wymagających nie tylko doświadczenia – jak u „dobrego rzemieślnika”, ale przede wszystkim wiedzy i myślenia abstrakcyjnego, które wyrażane jest właśnie we wspomnianym wyżej „myśleniu genetycznym” tak umiejętnie zaprezentowanym w przedstawionym przez autorów artykule.

dr n. med. Antoni Pyrkosz