

## گزارش یک مورد سندرم روبین اشتاین - طیّبی (Rubinstein - Taybi Syndrome)

نویسندگان: دکتر فیروزه ساجدی<sup>۱</sup>، دکتر کنایون خوشابی<sup>۲</sup>

### خلاصه:

«سندرم روبین اشتاین-طیّبی (Rubinstein-Taybi Syndrome) یا (hallux Syndrome) اولین بار در سال ۱۹۶۳ به صورت وجود شستهای پهن در دست و پا، بینی منقاری یا برجسته، ابروان پرپشت و کماتی، مژه‌های بلند، کاهش رشد ماگزیلا، کام باریک و بلند، شلی مفاصل، پرمویی، کوچکی سر و عقب ماندگی ذهنی، اجتماعی و کلامی توصیف گردید. اکثر موارد بیماری به صورت منفرد می باشد و بررسی کروموزومی طبیعی است. در ۲۵-۱۲٪ موارد حذفهای کوچکی را در ۱۳.۳ تا ۱۶p تشخیص داده اند. اخیراً وجود جهش‌هایی را در بیماران بدون حذف تشخیص داده اند. بیمار دختر ۶ ساله ای است که به علت تأخیر تکلم مراجعه نموده است. در معاینه کوچکی سر، کاهش رشد و کام باریک و بلند، دندانهای میخی شکل، بینی برجسته، لب بالای نازک، ابروهای پرپشت و مژه‌های بلند، شلی واضح مفاصل آرنج، شستهای پهن و زاویه دار در دست با ناخنهای صاف، پرمویی، راه رفتن سفت و شق، تأخیر صحبت و کلام، عقب ماندگی ذهنی و اجتماعی همراه خنده‌های غیرطبیعی مشاهده گردید. بررسی‌های آزمایشگاهی، سی تی اسکن، نوار مغزی (EEG)، بررسی متابولیک و آزمایشات روتین طبیعی بود.

کلید واژه: عقب ماندگی ذهنی - کاهش رشد فک بالا - کام باریک و بلند - شست پهن - تأخیر تکلم

### معرفی بیمار:

بیمار (ن ر) دختر ۶ ساله ای است که به دلیل تأخیر تکلم مراجعه نموده است. والدین از ۷۵ سالگی متوجه مشکل بیمار گردیده اند. از نظر معیارهای تکاملی، کودک در ۱۰ ماهگی قادر به نشستن، در ۷۵ سالگی قادر به راه رفتن شده است، از نظر صحبت کردن، در حال حاضر جملات سه کلمه‌ای را ادامی کند. کودک در انجام کارهای شخصی وابستگی نسبی دارد. کنترل ادراری ندارد، سابقه تشنج ندارد. مادر بیمار در طی دوران

بارداری مشکل یا بیماری نداشته است. بیمار حاصل زایمان طبیعی و ترم بوده است. وزن هنگام تولد (LBW) ۲/۳ kg بوده است. بیمار سابقه خفگی حین زایمان یا بیماریهای دوران نوزادی (از جمله زردی) نداشته است. از نظر سابقه فامیلی: پدر و مادر منسوب نیستند. بیمار فرزند پنجم خانواده است. سایر فرزندان طبیعی و سالم هستند. مورد مشابه در اقوام وجود ندارد.

(۱) متخصص کودکان و نوزادان. استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی  
(۲) فوق تخصص روانپزشکی کودکان. استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

شست دست دو طرف پهن و داراری زاویه به طرف زنداعلی است. ناخنهای شست صاف می باشد. (تصویر ۳) در پاهای یافته غیر طبیعی به جز کف پای صاف وجود ندارد. از نظر جلدی، پرمویی وجود دارد.

### تصویر ۳: شستهای دست پهن همراه ناخنهای صاف



در معاینه: اندازه دور سر = ۴۸cm (میکروسفال)، قد = ۱۱۸cm و وزن = ۲۱kg می باشد. در سر و گردن: لب بالا نازک، لب پایین کلفت و برجسته است. کاهش رشد ماگزایلا و کام باریک و بلند دارد. دندانهای جلو میخی شکل است و پوسیدگی واضح همراه کاهش تعداد دندانها مشهود است. بینی برجسته (Prominent) است. ابروان پر پشت و مژه های بلند دارد. موهای سر رو به بالاست. گوشها پایین قرار گرفته اند (تمامی یافته های فوق به والدین شباهتی ندارند). (تصویر ۱)

### تصویر ۱: خصوصیات سر و صورت بیمار



در معاینه دستگاه اعصاب و روان: اعصاب جمجمه ای، حس، مخچه و میزان تون اندامها طبیعی است. رفلکسهای عمقی و تری مختصری افزایش یافته اند. راه رفتن بیمار سفت و شق (Stiff gait) است. از نظر صحبت کردن، در ادای حروف «ر» و «ک» مشکل دارد. کلمات را جابجا ادا می کند و حداکثر جملات سه کلمه ای را بیان می کند. در بررسی میزان بهره هوشی، دچار عقب ماندگی ذهنی خفیف (IQ=۶۰) می باشد.

از نظر روابط اجتماعی نیز عقب ماندگی دارد گاهی خنده های بی مورد مشهود است. در بررسیهای آزمایشگاهی، از نظر آزمایشات روتین، بررسی تیروئید، اسید آمینه های سرم، بررسی از نظر فنیل کتونوری و بررسی از نظر موکوپلی ساکاریدوز طبیعی بود. بررسی کروموزومی، سی تی اسکن و نوار مغزی (EEG) نیز طبیعی بودند.

در معاینه قلب و ریه و شکم یافته غیر عادی وجود ندارد. در اندامها و مفاصل (آرنج)، شلی واضح مشهود است. (تصویر ۲)



## بحث:

اولین بار در سال ۱۹۶۳، ۷ کودک دارای شستهای پهن در دست و پا، ناهنجاری های صورت و عقب ماندگی ذهنی توسط دکتر روبین اشتاین و دکتر هوشنگ طیپی (رادپولوژیست معروف کودکان در آمریکا) توصیف گردید (۱ و ۲). از آن تاریخ تاکنون بیش از ۶۰۰ مورد از این سندرم گزارش شده است. (۲)

## ژنتیک و نحوه توارث:

اکثر موارد بیماری به صورت اسپورادیک می باشد. موارد بسیار کمی به صورت فAMILIAL گزارش شده است (۲)، که خطر عود ۱٪ را در فرزندان دیگر مطرح می کند (۲). بررسی کروموزومی طبیعی است. ولی در مواردی حذف یا شکنندگی های نقطه ای (Break Points) تحت میکروسکوپی در CREBBP یا Human CAmP-Regulated Enhancer- Binding protein محل ژن کد کننده (CBP) وجود داشته است (۳ و ۴). این پروتئین یک پروتئین هسته ای است که به عنوان کوآکتیواتور در بروز ژن Regulated- CAMP- شرکت دارد (۳). اخیراً وجود جهش ها (موتاسیونهایی) را در CBP بیماران بدون حذف تشخیص داده اند (۵). ظاهر فنوتیپ (بیماران با یا بدون حذف پایکدیگر فرقی ندارد و در حال حاضر رخداد کلی وجود حذفهای کوچک در مطالعات مختلف، ۲۵-۱۲٪ بوده است. به دلیل همین رخداد پایین، پروب RT در اثبات تشخیص ارزش دارد ولی به عنوان وسیله غربالگری (اسکرین) نباید به کار رود (۴ و ۵). از نظر نحوه توارث، توارث چند ژنی به علت وجود برخی از اشکال مختلف این سندرم در اقوام بیمار پیشنهاد گردیده است. (۴)

## شیوع:

تخمین زده می شود که شیوع کلی سندرم ۷۳۰۰۰۰۰ باشد (۲). این رقم در مراکز نگهداری کودکان مبتلا به عقب ماندگی ذهنی ۷۳۰۰-۵۰۰ می باشد. (۶)

## علائم بالینی:

تظاهرات سندرم ممکن است در هنگام تولد تشخیص داده شود و حتی در دوران شیرخوارگی، فرد دارای صورت غیر

طبیعی باشد.

**الف) کاهش رشد:** رشد در دوران جنینی معمولاً طبیعی است، ولی پس از تولد قد در ۸۰٪ موارد زیر منحنی ۵٪ و وزن و دور سر در تعداد زیادی زیر منحنی ۵٪ خواهد بود. در بین ۸۰ بیمار بررسی شده، ۱۷ نفر دارای وزن پایین هنگام تولد (LBW) بوده اند. متوسط قد در سنین بزرگسالی در جنس مذکر ۱۵۳cm و در مونث ۱۴۷cm خواهد بود، وزن متوسط در همین سنین ۵۵kg در مونث می باشد. (۳ و ۷)

**ب) ناهنجاریهای مجسمه ای صورتی:**

**a:** صورت: بینی منقاری (Beaked nose) یا برجسته (Prominent) در ۹۰٪ موارد، انحراف سپتوم بینی در ۷۱٪، هیپرتلوریسم واضح، شکافهای پلکی (خارجی) روبرو پایین (آنتی مونگولوتید) در ۸۸٪ موارد، ناهنجاریهای محل قرارگیری، میزان چرخش، اندازه و شکل گوشها (thickened helices) در ۸۴٪ موارد، کوچکی چانه بطور خفیف در ۴۹٪ موارد، پیشانی برجسته در ۳۳٪ موارد. (۱۱ و ۷ و ۲)

**B:** چشمها و ابروان: ابروان پرپشت (۷۶٪) و کمانی (۷۳٪)، مژه های بلند (۸۷٪)، وجود چینهای اپی کانتال (۵۵٪)، انسداد یا تنگی مجرای بینی اشکی (۴۳٪)، لوچی (۶۹٪)، افتادگی پلک (۳۶٪)، انوفتالمی (۲۲٪) و سایر علائم به میزان کمتر وجود دارد (۱۰ و ۷ و ۳ و ۱).

**C:** دهان: کاهش رشد ماگزینا و کام باریک و بلند (۱۰۰٪)، کوچکی دهان (۵۶٪)، نازکی لب بالا، کلفتی و برجستگی لب پایین، شکاف زبان کوچک، کام شکری. (۷ و ۶ و ۲)

**D:** دندانها: بد قرار گرفتن (Malposition)، رویهم قرار گرفتن (Crowded)، کاهش یا افزایش تعداد (هیپو یا هیپر دنتی)، کوچکی یا بزرگی (میکرو یا ماکرو دنتی)، ۲ ردیف بودن، دندان نوزادی، پوسیدگی واضح، عدم جفت شدن صحیح (Malocclusion) (۸ و ۲)

**E:** سر: کوچکی سر به درجات مختلف (< ۵۰٪)، ملاج قدامی بزرگ (۴۱٪) و تأخیر در بسته شدن آن (۲۴٪) (۷ و ۶ و ۱) پ) دست ها: شست پهن (بخصوص در بند انتهایی) و زاویه دار (۸۷٪) که پهن بودن آن به صورت آبسلانگ یا چماقی توصیف شده و زاویه دار بودن آن به سر چکش و hitchhiker تشبیه

خون همراه هیپرانسولینمی در نوزاد. (۲)

(ر) **افزایش سرطانیها:** سرطان خون (لوسمی)، آدنوم قشر آدرنال، منزیوم آنژیوبلاستیک، آنژیوفیروم، پینه آلوم نایجا، نوریلوموم، لنفوم، رابیدومیوسارکوم نازوفارنکس، نوروبلاستوم، الیگودندروگلیوم، فئوکروموسیتوم، آدنوم پاراتیروئید، سمینوم بیضه، پیلوماتریکوم متعدد. (۲)

(ز) **کلیوی:** کلیه یا حالبهای دوتایی، عدم وجود (آژنزی) کلیه، اتساع کلیه (هیدرونفروز)، اتساع حالب (هیدروویوتر) (۳)

### تظاهرات رادیولوژیک:

الف) دستها:

۱- بند انتهایی پهن و کوتاه در شستها (درگیری نسج نرم و استخوان هر دو)، وجود بریدگی یا سوراخ در انتهای فالانکس بند انتهایی که به نفع شروع دو شاخه شدن است. تغییر شکل دلتا در بند ابتدایی شستها که موجب زاویه دار شدن در ۴۰٪ موارد می شود، کوتاهی، پهنی و کلافه ای بودن بند انتهایی انگشتان (در اکثریت موارد).

۲- در رادیوگرافی متاکارپوفالانژیال بند ابتدایی اول کوتاه است. (۲ و ۷)

ب) پاها: بند انتهایی کوتاه و پهن در شستها، دوتایی شدن در بندهای ابتدایی و انتهایی شستها، بند دلتای شستها همراه دوتایی شدن (ای فیزهای متصل شده به هم)، انحراف شست پا به داخل (هالوس والگوس). (۲ و ۳)

پ) سیستم اسکلتی (بجز دستها و پاها):

۱- سر: بزرگی سوراخ ماگنوم، پیشانی برجسته، بزرگی فونتال قدامی، سوراخهای آهیانه ای (پاریتال).

۲- تنه: کاهش رشد ادونتوئید، عدم ثبات C<sub>۶</sub>-C<sub>۷</sub>، ناهنجاریهای مهره ای، جناغ و دنده ها، کوچکی و Flaring ایلیاک (کاهش اندکس ۲۶٪)، صاف شدن زاویه استابولوم. (۲ و ۷)

اندامها: دررفتگی آرنجها، چسبیدن انگشتان به هم (سین داکتیلی)، انگشتان اضافه، انحراف انگشت ۵، لغزش ای فیز سر استخوان ران، حالتی شبیه بیماری پرتس، دررفتگی مادرزادی کشکک زانو. (۲)

شده است. انگشتان پهن بخصوص در بندهای انتهایی (۸۷٪)، کلینوداکتیلی (انحراف) انگشتان ۴ و ۵ (۶۲٪)، کمپتوداکتیلی (خمیدگی ناهنجار یک یا چند انگشت و معمولاً با گرفتاری بند وسط) (۷ و ۳ و ۲ و ۱)

(ت) **پاها:** شستهای پهن و بزرگ و زاویه دار (به طرف داخل یا خارج) (۱۰٪)، انحراف انگشتان ۴ و ۵، انگشت اضافی (پلی داکتیلی)، خط کف پای عمیق بین انگشتان ۲ و ۳ (۳۳٪)، رویهم افتادن انگشتان (< ۵۰٪) (۷ و ۳ و ۲ و ۱)

(ج) **نمو عصبی:** همه بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی با بهره هوشی بین ۳۰ تا ۷۹ (متوسط ۵۱) بوده اند. ۵۲٪ موارد بهره هوشی کمتر از ۵۰ بوده است (۶۰٪)، علاوه بر این عقب ماندگی حرکتی، اجتماعی و کلامی دارند. از دیگر موارد، اشکال در مهارتهای بیانی صحبت (۹۰٪)، شلی (۶۷٪)، رفلکسها (۴۰٪)، اختلالات نوار مغزی (۳۰٪)، تشنج (۲۳٪) کلیشه ای و حرکات آینه ای می باشد. (۷ و ۲ و ۱)

(ج) **سیستم قلبی و عروقی:** نقصهای مادرزادی قلب (۲۵٪) شامل باز بودن مجرای شریانی (PDA)، ارتباط بین دو بطن (VSD) و ارتباط بین دو دهلیز (ASD) از شایعترین آنها هستند. (۹ و ۷ و ۲)

(ح) **دستگاه تناسلی:** عدم نزول (کریپتورکیدیسم) یا تأخیر نزول بیضه ها (۷۸٪)، زاویه دار شدن آلت، هیپوسپادیاس (۲ و ۷)

(خ) **جلدی:** پرمویی (۷۵٪)، باین بودن خط رویش موها در پشت گردن (۴۲٪) و در جلو (۲۴٪)، همانزیوم عروقی بر پیشانی (۲۵٪)، تمایل به تشکیل کلونید (۲۲٪) یا تشکیل جوشگاه شدید، روبه بالا بودن موهای جلوی سر (۲۰٪)، باقیماندن پدهای جنینی در انگشتان (۳۱٪)، اثر انگشت غیر عادی، وجود خط بوزینه ای (Simian Crease) در بسیاری موارد، وجود خط کف پای بین انگشتان ۱ و ۲، صاف شدن ناخنها، کاهش رشد ناخن شست پا (۷ و ۲ و ۱)

(د) **سیستم عضلانی اسکلتی:** شلی مفاصل (بطور شایع)، رباطهای شل، راه رفتن سفت و شق (۸۵٪) (Stiff)، کف پای صاف (۷۲٪)، اسپینابیفیدای مخفی (۴۷٪)، کیفواسکولیوز، قوز گردنی (۳۷٪)، سینه قیفی (Pectus excavatum). (۷ و ۳ و ۲)

(ذ) **اختلالات غدی:** بلوغ زودرس، کاهش موقت قند

## درمان و پیش آگهی:

درمان بصورت علامتی و شامل کمکهای لازم برای کاستن از ناتوانی های بیمار است. اکثراً علاوه بر گفتاردرمانی به فیزیوتراپی نیز احتیاج دارند. جراحی دست و پا اکثراً موجب بهبود عمل چنگ زدن (grasp) و تقابل می شود ولی واکنشهای غیرعادی به بیهوشی مثل دیسترس تنفسی (بعلت مشکلات راههای هوایی)، پنومونی ناشی از آسپیراسیون و اختلال عمل سیستم قلبی عروقی (از جمله آریتمی) گزارش شده است که بایستی به این مسئله توجه خاصی نمود. (۷و۹)

از نظر پیش آگهی مشکلات خوردن، عفونتهای تنفسی، اشکال دفع گاز و مدفوع (Obstipation) در دوران شیرخوارگی شایع است. عفونت های مکرر گوش همراه کاهش خفیف شنوایی مشاهده می شود (۷و۱۰)، تمامی بیماران علائمی از عقب ماندگی ذهنی، حرکتی، تکلمی و اجتماعی دارند. سن متوسط معیارهای تکاملی در این بیماران برای خزیدن ۱۵ ماهگی، نشستن ۱۱ ماهگی، راه رفتن ۳۰ ماهگی، گفتن اولین کلمات در ۲۵ ماهگی و کنترل ادرار در ۶۲ ماهگی می باشد. ۶۷٪ بیماران دارای ۶ سال سن یا بیشتر قادر به خواندن هستند ولی اکثرآز کلاس اول بالاتر نمی روند. (۶و۷)

طول عمر مبتلایان معلوم نیست، تعداد زیادی به بزرگسالی رسیده اند (۱). بطور کلی طول عمر به میزان عقب ماندگی ذهنی، کیفیت حمایت و آموزش کودک بستگی دارد و در مجموع کمتر از معمول می باشد. (۶)

ت) تأخیر بلوغ اسکلتی: عقب ماندگی سن استخوانی (۴۹٪)(۲)

ج) سیستم گوارش: ریفلاکس معدی مری، اختلال چرخش روده ای، مگاکولون. (۲)

چ) سیستم ادراری: دوتایی بودن سیستم جمع کننده ادرار، ریفلاکس مثانه به حالب (وزیکویورتال) (۲)

ح) سیستم عصبی: عدم وجود کورپوس کالوزوم، مالفورماسیون شبیه دندی واکر، مننگومیلوسل، نخاع دم اسبی (tethered) (۲).

## تشخیص افتراقی: (۱و۲)

در دوران نوزادی سندرم لانگ و تریزومی ۱۳ مطرح است. کوچکی سر، قد کوتاه و بینی برجسته در دوآرفیسم سکل (Seckle dwarfism) و سندرم کوکائین نیز وجود دارد. پهن بودن شستهای دست و پا در سندرم فرونتودیژیتال نیز وجود دارد ولی آنها دارای برجستگی فرونتال، یک تیغه استخوانی برجسته در سائیتال، بهره هوشی طبیعی هستند. بعلت پرمویی، سندرم کرنلیادلانژ مطرح می شود. سندرم تریچر کولینز بعلت بینی برجسته و شکاف پلکی روبه پایین مطرح می شود.

بطور کلی از نظر وجود شست زاویه دار، سندرم آپرت (syn Apert) سندرم فایفر (Pfeiffer syn)، تریزومی ۱۳ و دیسپلازی دیاستروفیک مطرح می باشد. از نظر ظاهر صورت سندرم هالومن استریف نیز در تشخیص افتراقی مطرح است.

پیشینه

۲۲

زمستان ۸۷ / شماره ۱۵

## References:

- 1- Lewis B, Holmes, Comelia M, Mental Retardation/ An Atlas of Diseases with Associated physical Abnormalities. 1972,P:306.
- 2- Taybi H, Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias, 4th Ed, 1996, p: 436-39.

3- Emery and Rimions, Principles and practice of Medical Genetics, 3th Ed. 1997, p:2859.

4- Wallerstein R, Anderson CE. Submicroscopic deletions and 16p 13.3 in Rubinstein-Taybi Syndrome: frequency and clinical manifestations in a North America population. *J-Med-Genet*, Mar, 1997 34(3), PP: 203-6.

5- Taine L, Goizet C, Submicroscopic deletion of chromosome 16p 13.3 in patients with Rubinstein - Taybi Syndrome. *Am-J-Med-Genet Jul, 1998, 78 (3), PP: 267-70.*

6- Wiedmann MD, Kunze. Gross - An atlas of clinical Syndromes: A visual aid to diagnosis for clinicians and practising physicians, 1992, pp: 162.

7- Smith's Recognizable pattern of Human Malformation - 5 th Ed. 1997. p: 62-3.

8- Chdwick SM, Asher Mc, Dde C, The Orthodontic management of patients with profound learning disability, *Br-J- orthod, May, 1997, 24(2), PP:*

117-25.

9- Isayama S, Nadayama Ro. General anesthesia for and infant with Rubinsein - Taybi Syndrome, *Masui Aug, 1997, 46(8), PP: 1094-6.*

۱۰. اشتیاقی، ر، بلیغ، ن، اطلس ناهنجاریهای مادرزادی، ۱۳۶۹، صفحات ۳۰۶-۷

۱۱. بوربور شیرازی، ا، فرهنگ سندرم ها، ۱۳۷۰، صفحات ۷۷-۲۷۲.

۱۲. خلاصه مقالات اولین کنگره بین المللی ژنتیک معلولیتها، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ۱۳۷۸ صفحات ۱ و ۱۰۴.



## Abstract

### A Case of Rubinstein - Taybi Syndrome (RTS)

**Authors:** Dr. Firouzeh sajed<sup>1</sup>, Dr. Katayoun Khoushabi<sup>2</sup>

This syndrome was first described almost 40 years ago by Rubinstein and Taybi in seven children with broad thumbs and toes, facial abnormalities (beaked nose, heavy eyebrows, long eyelashes, hypoplastic maxilla, and a narrow, high arched palate), joint laxity, hirsutism, microcephaly, and mental retardation. By 1996, more than 600 patients with this syndrome had been reported. The majority of cases are sporadic. In 25% of the cases, submicroscopic deletions in, and chromosomal study is normal. In 12 16P 13.3 is identified. Mutations have recently been identified in non-deleted RTS patients.

One case is a 6-year-old girl that was presented to us due to a speech delay. In physical examination, there are microcephaly, hypoplastic maxilla, high arched palate, talon cusp in teeth, beaked nose, a thin upper lip, heavy eyebrows, long eyelashes, joint (especially elbow) laxity, broad and angulated thumbs with flat nails, hirsutism, a stiff gait, and mental, motor, social and language retardation. Laboratory studies, including a brain C.T. scan, EEG, metabolic and chromosomal studies, and routine tests, were normal.

*Key words:* Mental retardation , Maxillar hypoplasia , High arched palate , Broad thumb, Speech delay



1- Assistant professor in University of Social welfare & Rehabilitation  
2- Assistant professor in University of Social welfare & rehabilitation