

© Borgis

Kliniczne rozpoznanie zespołu Townesa-Brocksa u niemowlęcia – opis przypadku

*Katarzyna Wójcicka, Zdzisław Domagała

II Oddział Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. Władysława Buszkowskiego w Kielcach
Kierownik Oddziału: dr n. med. Zdzisław Domagała

CLINICAL DIAGNOSIS OF TOWNES-BROCKS SYNDROME IN AN INFANT – A CASE REPORT

Summary

Townes-Brocks syndrome (TBS) is a rare multiple malformation syndrome with clinical variability. The diagnosis is based on the presence of malformations of the ears, limbs, kidneys and urinary tract and anus. Disease results from mutation in SALL1 gene, although its absence does not exclude the diagnosis. The article reports a 8-month-old infant with dysplastic ears, bilateral hearing loss, triphalangeal thumbs, overlapping fingers and toes and vesicoureteral reflux into the solitary functioning left kidney. Congenital anomalies seen in the members of the family confirm phenotypic variability of this condition.

Key words: Townes-Brocks syndrome, SALL1 gene, renal anomalies, triphalangeal thumb

WSTĘP

Nazwa zespołu wywodzi się od nazwisk autorów, którzy w 1972 roku po raz pierwszy opisali wady wrodzone u ojca i jego pięciorga dzieci (1). Charakteryzuje się on triadą objawów: niedrożnością odbytu, dysplazją uszu i malformacjami kciuka, lecz opisywano także szerokie spektrum dodatkowych wad (wady nerek, dłoni i stóp, serca, oczu, upośledzenie słuchu) (2,3). Jedynym udokumentowanym genem związanym z zespołem jest SALL1 – ludzki homolog genu spalt (sal) *Drosophila melanogaster*, zlokalizowany na chromosomie 16q12.1 (3-5). Aktualnie znanych jest ponad 60 jego mutacji (6). Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco (2-6).

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka aktualnie 8-miesięczna z ciąży drugiej, urodzona cięciem cesarskim (stan po cięciu cesarskim) w 39 hbd, z ciężarem ciała 3000 g, Apgar 8/9 pkt (w badaniu fizykalnym u noworodka stwierdzono trójpalcikowe kciuki i dysmorficzne uszy). W wieku 2 miesięcy została skierowana do Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach celem diagnostyki radiologicznej układu moczowego z powodu agenezji nerki prawej

w badaniu ultrasonograficznym. W wywiadzie rodzinnym: ojciec zdrowy, matka po korekcji chirurgicznej lewej dysplastycznej małżowiny usznej, rodzina matki (wujek – jedyny brat matki, babcia dziecka i jej siostra z dwiema córkami) z wadami małżowin usznych. U 6-letniego brata pacjentki, będącego pod opieką Poradni Genetycznej (kariotyp prawidłowy, badania mutacji w genie SALL1 nie wykonywano), obecne są liczne nieprawidłowości rozwojowe (przesunięcie odbytu ku przodowi, obustronny niedosłuch z niedorozwojem małżowiny usznej prawej, dysplazja wielotorbielowata nerki lewej oraz wady kończyn górnych – aktualnie po kilkietapowej korekcji). Przy przyjęciu dziewczynka w stanie ogólnym dobrym, badaniem fizykalnym z odchyłem od normy stwierdzano wady wrodzone obu uszu (małe, nisko osadzone, z towarzyszącym niewielkim zagięciem górnej części obrąbka) (ryc. 1), kończyn górnych (trójpalcikowe kciuki, zachodzenie drugiego na trzeci palec dłoni lewej) (ryc. 2) i dolnych (zachodzenie drugiego na trzeci palec stopy prawej) (ryc. 3). Rozwój psychoruchowy, masa ciała i wzrost odpowiadały normom dla wieku. Wykonane ponownie usg potwierdziło agenezję nerki prawej, a w nerce lewej (o wymiarach 56 x 25 mm) widoczne było światło



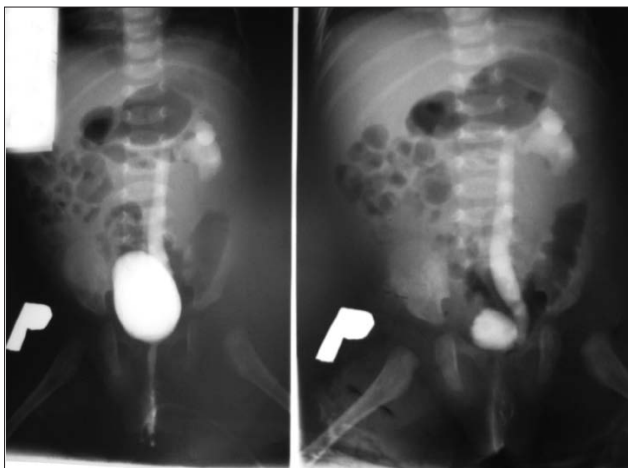
Ryc. 1. Dysplastyczne uszy u pacjentki z TBS.



Ryc. 2. Dłonie: obustronne trójpalczkowe kciuki i zachodzenie drugiego na trzeci palec ręki lewej.



Ryc. 3. Stopa prawa – zachodzenie drugiego na trzeci palec.



Ryc. 4. Cystografia mikcyjna: wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy do jedynej nerki lewej.

miedniczki (V-0,2 ml). Cystografia mikcyjna wykazała lewostronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy bierny II/III oraz czynny IV stopnia (ryc. 4). W renoscyntygrafii uwidoczono jedyną nerkę lewą o typowym położeniu i prawidłowej czynności, ale z niewielkimi ubytkami kory w tomografii SPECT, mogącymi odpowiadać zmianom pozapalnym (bez zakażeń układu moczowego w wywiadzie). Wykładniki czynności nerek oraz ciśnienie tętnicze mieściły się w granicach normy. Aktualnie dziecko jest zakwalifikowane do zabiegu ostrzyknięcia ujścia pęcherzowego lewego moczowodu. Pozostaje pod stałą kontrolą Poradni Nefrologicznej i Urologicznej, a z powodu obustronnego umiarkowanego niedosłuchu odbiorczego w Poradni Audiologicznej. W badaniu okulistycznym i kardiologicznym nie stwierdzono odchyłeń od normy. Oznaczony w Poradni Genetycznej karyotyp jest prawidłowy, żeński (46, XX), natomiast dotychczas nie zgłosiła się na zaplanowane badanie mutacji SALL1.

U przedstawianej dziewczynki typowe nieprawidłowości rozwojowe: ucha zewnętrznego z towarzyszącym upośledzeniem słuchu, wady dłoni, stóp oraz układu moczowego pozwalają na postawienie klinicznej diagnozy TBS.

OMÓWIENIE

Zespół Townesa-Brocksa jest bardzo rzadkim zespołem mnogich wad wrodzonych, występującym z częstością 1:250 000 żywych urodzeń (7). Kliniczna diagnoza TBS oparta jest na stwierdzeniu dwóch lub więcej z poniższych nieprawidłowości (2, 3, 8):

1. wady odbytu – niedrożność, zwężenie, przetoki (odbytniczko-pochwowe, odbytniczko-cewkowe) lub bardziej dyskretne anomalie – przemieszczenie ku przodowi, naddatek skóry wokół odbytu bez upośledzenia funkcji zwieracza;
2. wady dłoni – najczęściej kciuka – trójpalczkowy, nadliczbowy (polidaktylia przedosiowa), ulnaryzacja dystalnego paliczka, rzadziej hipoplazja; wady kości nadgarstka; wady stóp: klinodaktylia 5 palca, hipoplazja/ brak 3 palca stopy, często z zachodzeniem 2 i 4 palca, płaskostopie;
3. wady ucha zewnętrznego – najbardziej typowe to „uszy satyra” – tj. z towarzyszącym zagięciem górnej części obrąbka ucha; małe uszy, wyrosła lub dołki przeduszne; upośledzenie słuchu – od łagodnego po głębokie, głównie odbiorcze, mogące postępować wraz z wiekiem;
4. inne wady związane z zespołem:
 - wady układu moczowego – u ok. 50% pacjentów – agenezja, jedno- lub obustronna hipoplazja/dysplazja, wielotorbielowatość nerek, wsteczne odpływy pęcherzowo-moczowodowe, zastawka cewki tylnej, zwężenie cewki moczowej,
 - wady narządów płciowych – rzadko – wystający pośrodkowy szew krocza, rozszczep moszny, spodziectwo,
 - wady serca – sporadycznie, jedynie w izolowanych przypadkach występowania zespołu – ASD, VSD, TOF, atrezja tętnicy płucnej,

- wady oczu – nie są typowe dla zespołu; opisywano rozszczep struktur oka (coloboma), brak tęczówki oka (2, 3, 8),
- większość pacjentów z zespołem zwykle prezentuje prawidłowy poziom rozwoju intelektualnego (3).

TBS związany jest z mutacjami w SALL1 – genie spokrewnionym z regulującym rozwój *Drosophila melanogaster* genem spalt (sal). Aktualnie znanych jest ponad 60 jego mutacji (6). Gen zlokalizowany jest na chromosomie 16q12.1 i składa się z 3 eksonów. SALL1 koduje białko (zawierające motyw palca cynkowego), które hamuje procesy transkrypcji (4-6, 9). W 75% przypadków TBS mutacje zachodzą w eksonie 2 i prowadzą do przedwczesnego tworzenia kodonu stop. Próby powiązania występowania określonych wad u pacjentów z TBS z lokalizacją specyficznych punktów mutacji nie wykazały jasnej korelacji fenotypowo-genotypowej (5, 6). Obecność mutacji genu SALL1 potwierdza rozpoznanie TBS, ale jej brak nie wyklucza choroby. Dowodem mogą być doniesienia, w których u pacjentów z charakterystycznymi dla TBS objawami diagnoza została postawiona pomimo niewykrycia typowej mutacji (16,7-35,7%) (4, 5, 7, 9).

W Polsce dostępna jest analiza molekularna w kierunku najbardziej znanej mutacji w genie SALL1 – R276X. Mutacja ta obecna jest częściej w izolowanych przypadkach TBS, związana jest z klasycznym fenotypem (zajęcie odbytu, uszu i dłoni) i ma gorsze rokowanie z powodu wad wrodzonych serca (10). U naszej pacjentki prawdopodobieństwo wykrycia mutacji R276X jest małe w związku z rodzinnym występowaniem zespołu oraz brakiem typowych anomalii odbytu i wady serca. Istnienie ponad sześćdziesięciu innych mutacji genu SALL1 dodatkowo zmniejsza szansę jej stwierdzenia. W związku z faktem, że matka nie zgłosiła się z dzieckiem na zaplanowane badanie mutacji SALL1, na obecnym etapie jesteśmy zmuszeni do postawienia rozpoznania klinicznego zespołu. Badanie molekularne będzie miało duże znaczenie w momencie planowania rodziny przez pacjentkę, a w chwili obecnej nie zmieni postępowania diagnostyczno-leczniczego.

Zespół dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący oraz wykazuje zmienną ekspresję kliniczną – zarówno u chorych jednej rodziny, jak i niespokrewnionych (2-6). Dodatkowo, w rodzinnych przypadkach TBS, w kolejnych pokoleniach obserwowano zwiększanie ilości wad wrodzonych wraz z nasilaniem się objawów chorobowych, szczególnie przy dziedziczeniu od matki (4, 10, 11). W opisywanym przez nas przypadku istnieje charakterystyczna dla zespołu różnorodność fenotypowa – liczne anomalie stwierdzane u pacjentki i jej brata w porównaniu do dyskretnych cech dysmorfii u matki i jej rodziny.

Przyczyną wystąpienia mutacji SALL1 u pacjenta, którego rodzice nie posiadają typowej mutacji w leukocytach krwi obwodowej, może być mutacja *de novo*

u chorego lub, rzadziej, obecność mozaikowości u rodzica (4, 5, 12). Mutacje *de novo* zdarzają się u około połowy chorych z zespołem TBS (7, 8). Z kolei mozaikowość należy zawsze rozważyć w przypadku łagodnych dysmorfii (nawet nietypowych dla zespołu) u rodzica chorego dziecka. Wówczas jedynie analiza DNA ze śluzówki policzka i hodowli fibroblastów skórnych może potwierdzić wystąpienie mutacji SALL1 (12).

WNIOSKI

TBS jest bardzo rzadkim zespołem mnogich wad wrodzonych, dlatego sprawia duże trudności diagnostyczne pomimo jasno określonych kryteriów rozpoznania. Kliniczne rozpoznanie TBS opiera się na stwierdzeniu dwóch lub więcej typowych dla zespołu wad. Niektóre z nich są wykrywane już w okresie prenatalnym (ocena ultrasonograficzna możliwych wad nerek, serca oraz kończyn) bądź tuż po porodzie (np. niedrożność odbytu). Inne, łagodniejsze wady, niewpływające na funkcję narządu, mogą nie wzbudzać podejrzania tej jednostki chorobowej. Znajomość zespołu umożliwi jego wczesne rozpoznanie, a w konsekwencji – szybką diagnostykę i leczenie poważnych schorzeń (m.in. postępującej niewydolności nerek czy upośledzenia słuchu). □

Piśmiennictwo

1. Townes PL, Brocks ER: Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr* 1972; 81: 321-326.
2. O'Callaghan M, Young ID: The Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 1990; 27(7): 457-461.
3. Powell CM, Michaelis RC: Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 1999; 36(2): 89-93.
4. Botzenhart EM, Green A, Ilyina H et al.: SALL1 mutation analysis in Townes-Brocks syndrome: twelve novel mutations and expansion of the phenotype. *Hum Mutat* 2005; 26(3): 282.
5. Kohlhase J: SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat* 2000; 16(6): 460-466.
6. Miller EM, Hopkin R, Bao L, Ware SM: Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: case report of a novel SALL1 deletion and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(3): 533-540.
7. Kowalewska-Pietrzak M, Młynarski W: Dziecko z wrodzonymi mnogimi wadami układu moczowego – kliniczne rozpoznanie zespołu Townesa-Brocksa. *Przegląd Pediatryczny* 2010; 40 (2): 122-124.
8. Faguer S, Pillet A, Chassaing N et al.: Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1341-1345.
9. Kohlhase J, Taschner PE, Burfeind P et al.: Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64(2): 435-4345.
10. Kohlhase J, Liebers M, Backe J et al.: High incidence of the R276X SALL1 mutation in sporadic but not familial Townes-Brocks syndrome and report of the first familial case. *J Med Genet* 2003; 40(11): e127.
11. Sudo Y, Numakura C, Abe A et al.: Phenotypic variability in a family with Townes-Brocks syndrome. *J Hum Genet* 2010; 55(8): 550-551.
12. Devriendt K, Fryns JP, Lemmens F et al.: Somatic mosaicism and variable expression of Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111(2): 230-231.

nadesłano: 28.09.2012

zaakceptowano do druku: 19.10.2012

Adres do korespondencji:

*Katarzyna Wójcicka

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Kielcach

ul. Langiewicza 2, 25-381 Kielce

tel.: +48 608-127-342

e-mail: katczap@tlen.pl