

Robinow Sendromu

Robinow Syndrome

Gökhan Gökalp, Erdal Eren*
Zeynep Yazıcı, Halil Sağlam*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Giriş: Robinow sendromu, kol ve bacaklarda kısalığın olduğu cücelik, vertebral malsegmentasyon/malformasyon (hemivertebra), kosta displazisi, genital hipoplazi ve fetal yüz görünümü (geniş ve belirgin ön kafa, hipertelorizm, küçük geniş burun, molar hipoplazi, retrognati) ile karakterize bir sendromdur. Hafif otozomal dominant ve şiddetli resesif formlarının tanımlandığı nadir görülen genetik bir hastalıktır. Vertebra ve kosta anormallikleri sıktır, tanısaldır ve şiddetli olabilir. Kifoskolyoz ve göğüs anomalileri, torasik vertebralarda füzyon ve hemivertebra görünimleri vardır. Kostalarda füzyon görülebilir. Bu tutulumlara göre hastalık, spondilotorasik, spondilokostal, iskiovertebral displazi ve servikofasiotorasik sendrom olarak gruplandırılabilir. Tanı klinik özelliklere göre konulmaktadır. Radyolojik inceleme, iskelet sistemindeki değişikliklerle tanıya yardımcı olmaktadır.

Olgu Sunumu: Üç yaşındaki erkek olgu opere sol inmemiş testis ve gömülü penis nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde ek olarak makrosefali, hipertelorizm, belirgin gözler, basık burun kökü, üçgen-balık ağız ve gingival hipertrofi ile karakterize dismorfik yüz görünümü ve sol elde klinodaktili vardı. Radyografik incelemede radius ve ulnada mezomelik kısalık, torakal vertebrada malsegmentasyon ve kostalarda füzyon görüldü.

Tartışma: Robinow sendromu, nadir görülen, tipik yüz görünümü ve radyolojik bulgularıyla tanısı konulabilen bir sendromdur. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 44-7*)

Anahtar kelimeler: Robinow, mezomeli, vertebral malsegmentasyon

SUMMARY

Introduction: Robinow syndrome is characterized by dwarfism demonstrating short-limbed extremities, vertebral malsegmentation/malformation (hemivertebra), costal dysplasia, genital hypoplasia, and fetal facial appearance (wide and prominent forehead, hypertelorism, small and wide nose, molar hypoplasia, and retrognathia). It is a rare genetic disease which may present with either mild autosomal dominant form or severe recessive form. Vertebral and costal abnormalities are common diagnostic signs that may be severe. The disease presents with kyphoscoliosis and chest abnormalities along with thoracic vertebral fusion and hemivertebral appearance. Ribs may demonstrate fusion. Based on those involvements, the disease can be categorized as spondylothoracic, spondylocostal, ischiovertebral dysplasia, and cervicofaciothoracic syndrome. Diagnosis is established by the help of clinical characteristics. Radiography might contribute to the diagnosis by revealing changes in the skeletal system.

Case Report: A three-year-old male patient presented with operated left undescendent testis and buried penis. On physical examination, he also had a dysmorphic face characterized by macrocephaly, hypertelorism, prominent eyes, a flattened nasal bridge, triangular-fish mouth, gingival hypertrophy and left hand clinodactyly. Radiographic examination documented mesomelic shortening of the radius-ulna, malsegmentation of the thoracal spine and the ribs fusion.

Conclusion: Robinow syndrome is a rare syndrome which can be diagnosed by typical facial appearance and radiologic findings. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 44-7*)

Key words: Robinow, mesomelia, vertebral malsegmentation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gökhan Gökalp
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 33 22
Faks: +90 224 442 81 42
E-posta: drgokhangokalp@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Robinow sendromu (RS), baş, yüz, dış üreme organları ve omurga segmentasyonlarında anomalilerle karakterize çok nadir görülen genetik bir hastalıktır. Kol ve bacaklarda belirgin kısalıkla karakterize cücelik görülür. Fötal yüz görünümü, genital hipoplazi ve gingival hiperplazi sendromun 3 major bulgusudur (1). Belirgin hipertelorizm, midfasial hipoplazi, kısa yukarı dönük burun yapısı vardır. Alın düz ve belirgindir. Fötal yüz görünüm zaman içinde belirginliğini yitirir (1).

Robinow ve arkadaşları boy kısalığı, mezomelik üst ekstremilerde kısalık, hemivertebral, genital hipoplazi ve fötal yüz görünümü olan bir olguyu 1969 yılında yayınlamıştır (2). 2000'li yıllara kadar 100'ün üzerinde olgu raporlanmıştır (1). Otozomal dominant RS (DRS) ve otozomal resesif RS (RRS) olmak üzere 2 form tanımlanmıştır. RRS'li olgular daha çok akraba evliliğinin yüksek olduğu Türkiye, Umman ve Çek Cumhuriyeti gibi ülkelerden bildirilmiştir (1). RRS'de tanı kolaydır ve klinik özelliklere göre konulmaktadır. Radyolojik inceleme, iskelet sistemindeki değişikliklerle tanıya yardımcı olmaktadır. DRS'de ise tipik yüz görünümünün belirgin olmaması ve normal boy olmasından dolayı tanı zordur. DRS'de radyolojik bulgular ön plandadır.

Bu yazıda, nadir görülmesi nedeniyle Robinow sendromu tanısı konan olgunun bulguları sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Üç yaşındaki erkek olgunun öyküsünden 22 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden, 2. yaşayan olarak miadında, 3500 g olarak doğduğu öğrenildi. Sol inmemiş testis ve cinsel gelişim kusuru nedeniyle çocuk cerrahisine yönlendirilen ve pediatrik endokrinoloji ile konsülte edilen olguda kromozom sayısı 46 XY saptanmış. Pelvik sonografi normal bulunmuş. Konjenital adrenal hiperplazi ön tanısıyla yapılan değerlendirmede anormal bulgu saptanmamış. Onbir aylıkken üç kez 50 mg testosteron intramusküler verilip fallusta yeterli büyüme sağlandıktan sonra penoskrotal transpozisyon ile gömülü penis düzeltilmesi uygulanmış. İki buçuk yaşında ise sol inmemiş testis operasyonu yapılmış. Tekrar pediatrik endokrinoloji tarafından değerlendirilip human koryonik gonadotropin (HCG) testi uygulanmış. Bu teste yeterli yanıt saptanmış ve olguda kısmi androjen direnci düşünülmüş. Anne ve baba arasında 2. derece akrabalık olan erkek olgunun babasının amcasının iki torununda da aynı yüz ve genital yapı olup başka bir merkez tarafınca izleniyormuş. Yapılan muayenede; ağırlık 14 kg (25-50 persentil),

boy 88,3 cm (3-10 persentil), kol/ökol oranı 15/13 idi. Dis-morfik yüz görünümü (makrosefali, hipertelorizm, belirgin gözler, burun kökü basıklığı, üçgen-balık ağız, gingival hipertrofi ve sol elde klinodaktili saptandı (Resim 1A,1B). Hipoplastik genityalya (küçük ve gömülü penis) dikkati çekiyordu (Resim 1C). İskelet displazisi düşünülerek çekilen röntgenogramlarda; radius ve ulnada, tibia ve fibulaya oranla daha belirgin olan mezomelik kısalık (Resim 2A), torakal düzeyde multipl hemivertebral, kostalarda füzyon görünümleri vardı (Resim 2B). Diğer iskelet grafile-ri normaldi.

Olguya sendromla uyumlu klinik ve radyolojik özellikleriyle Robinow sendromu tanısı konuldu.

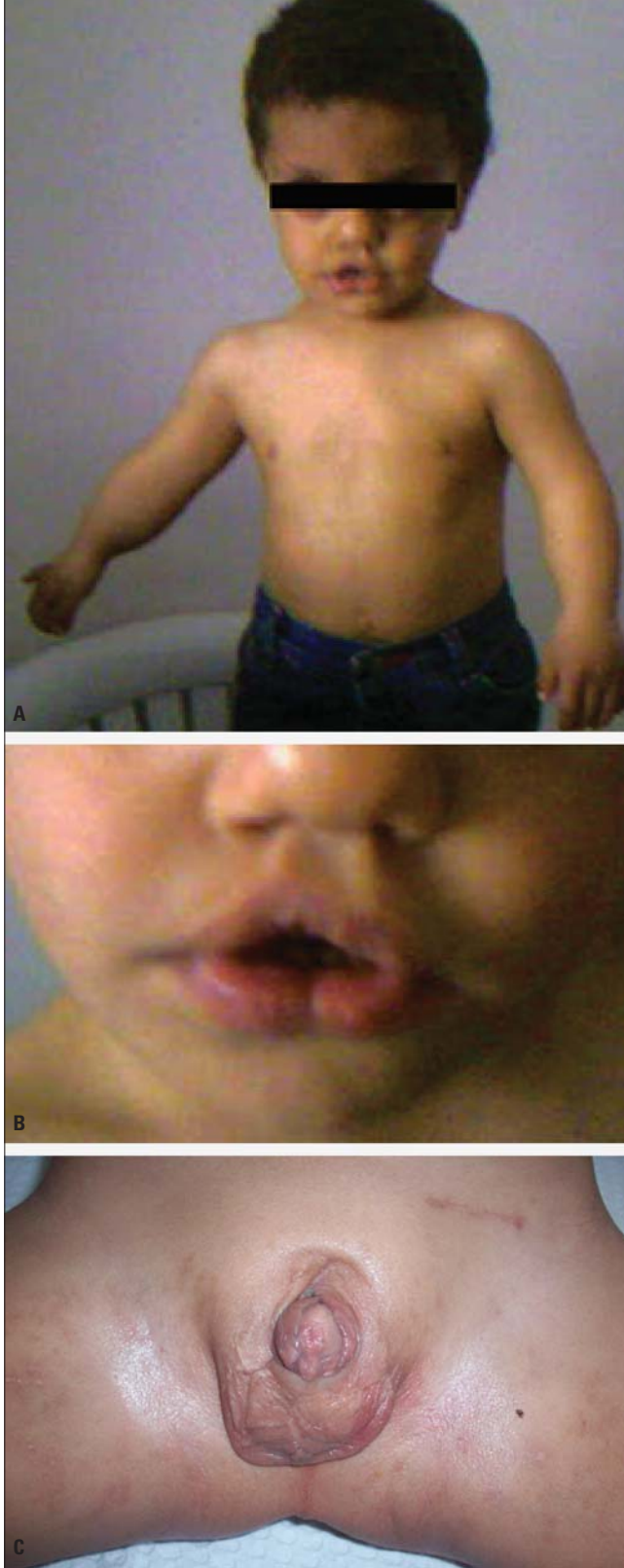
Tartışma

RS, mezomelik ekstremite kısalığı, vertebral malsegmentasyon/malformasyon (hemivertebral), kosta displazisi, genital hipoplazi ve fötal yüz görünümü (geniş ve belirgin ön kafa, hipertelorizm, küçük geniş burun, molar hipoplazi, retrognati) ile karakterize bir sendromdur (1). Hafif otozomal dominant (normal boy) ve şiddetli resesif (kısa boy) formlarının tanımlandığı nadir görülen genetik bir hastalıktır (3-6). Resesif formun %10'unda muhtemelen konjenital kalp hastalığına bağlı erken fötal ölüm görülür (7). Olgumuzda, makrosefali, hipertelorizm, belirgin gözler, burun kökü basıklığı, triangüler; üçgen-balık ağız bulgularıyla fötal yüz görünümü vardı.

RS'de dişetlerinde hiperplazi, dişlerde düzensizlik, ankiloglossi görülebilir (8). Gözler belirgin olup ekzoftalmus görüntüsü verebilir. Bu gerçek ekzoftalmus değil alt göz kapakların yetmezliğine bağlı ortaya çıkan bir görünümdür. Gözler kapanmazsa cerrahi girişim ihtiyacı olabilir. Nadiren orta hatta kapiller hemanjiom görülebilir.

Olguların mental ve motor gelişimleri genellikle normaldir. Ön kol kısalığı, bacadaki kısalıktan daha belirgindir. Madelung deformitesi görülebilir. Ellerde, brakidaktili, distal falanklarda kısalma ve tırnak hipoplazisi veya distrofi olabilir. Karpal kemiklerde ve falanklarda füzyon görülebilir. Olgumuzda, ön kol kısalığı belirgindi, torakal düzeyde multipl hemivertebral, kostalarda füzyon görünümleri vardı.

Resesif formun radyolojik tanısı kolaydır. Vertebrada malsegmentasyon, kostalarda hipoplazi/displazi, üst ekstremiteelerde mezomeli; distal ulnar ve proksimal radial hipoplazi, radius başı dislokasyonu, üst üste dişler ve brakidaktili vardır. Alt ekstremiteeler genellikle daha az etkilenir (1). Dominant formda, bulgular benzerdir fakat daha az şiddetlidir.

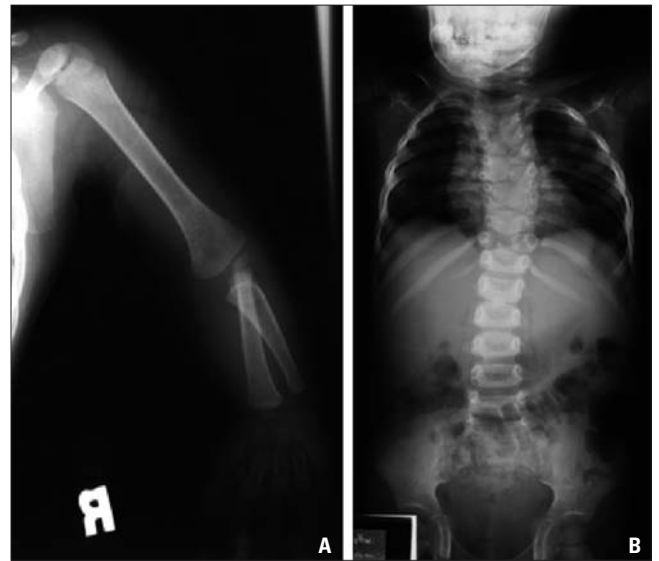


Resim 1. A) ve B) Olgunun fotoğrafında dismorfik yüz görünümü izleniyor. Makrosefali, hipertelorizm, burun kökü basıklığı ve triküger-balık ağız görünümü var. C) Hipoplastik genitalya

Vertebra ve kosta anormallikleri sıklıkla tanısaldır ve şiddetli olabilir. Kifoskolyoz ve göğüs anomalileri, torasik vertebralarda füzyon ve hemivertebra görünümleri vardır. Kostalarda füzyon görülebilir. Bu tutulumlara göre hastalık spondilotorasik, spondilokostal, iskiovertebral displazi ve servikofasiotorasik sendrom olarak gruplandırılabilir. Spondilotorasik displazi, servikal, torasik ve lomber vertebralarda tutulum, posterior füzyonla birlikte bilateral simetrik genişleme görülür. Spondilokostal displazide, torasik vertebra en çok etkilenir ve hipoplastik/displastik asimetric kosta değişiklikleri olur. Iskiovertebral displazide, iskiopubik sinkondrozun olmasıyla ayrılır. Servikofasiotorasik sendromda servikal ve torasik vertebra en çok etkilenir. Mezomelik displazi ve kosta anomalileri yoktur (1). Olgumuzda, torasik düzeyde multipl hemivertebra ve asimetric kosta değişikliklerinin olması nedeniyle spondilokostal displazi düşünülmüştür.

DRS'nun klinik ayrımı Aarskog sendromu ile yapılmıştır. Her ikisinde de benzer fenotipik özellikler bulunabilir. Aarskog sendromunda malsegmentasyon servikal vertebralarda görülür ve ekstremitelerde mezomelik kısalık yoktur. Klippel-Feil sendromunda da servikal vertebralarda segmentasyon anomalileri görülür ancak diğer iskelet bulguları ve klinik özellikleri yoktur (9).

DRS için moleküler neden hala net değilken RRS için çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi ROR2'dir. ROR2 hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz ailesinden olup iskelet, kardiyovasküler ve genital sis-



Resim 2. A) Üst ekstremitelerde grafisinde, radius ve ulnada kısalık, radius başında dislokasyon izleniyor. B) Vertebra AP grafide, torakal vertebrada malsegmentasyon (hemivertebra), kostalarda asimetric füzyon görünümü

tem oluşumunda etkilidir (10). ROR2 geni 9q22 kromozom üzerindedir (11,12). İnsanlardaki mutasyonunda RRS ve dominant brakidaktili tip B gelişmektedir. Mutasyona uğramış ROR2 proteininin endoplazmik retikulumda birikip plazma membranına ulaşımında sorunlar olduğu olası mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir (10). Memelilerde ROR2 Wnt5a için reseptör veya koreseptör özelliği taşır. Farelerde ROR2 veya Wnt5a sinyal aktivitesindeki bozuklukların iskelet sisteminde deformasyonlarla seyrettiği saptanmıştır (13).

Sonuç olarak, RS çok nadir görülen, tipik yüz görünümü ve radyolojik bulgularıyla tanısı konulabilen nadir bir sendromdur.

Teşekkür

Prof. Dr. Ercan Tuncel'e katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Al Kaissi A, Bieganski T, Baranska D, Chehida FB, Gharbi H, Ghachem MB et al. Robinow syndrome: report of two cases and review of the literature. *Australas Radiol* 2007;51:83-6.
2. Robinow M, Silverman FN, Smith HD. A newly recognized dwarfing syndrome. *Am J Dis Child* 1969;117:645-51.
3. Teebi AS. Autosomal recessive Robinow syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35:64-8.
4. Kantaputra PN, Gorlin RJ, Ukarapol N, Unachak K, Sudasna J. Robinow (fetal face) syndrome: report of a boy with dominant type and an infant with recessive type. *Am J Med Genet* 1999;84:1-7.
5. Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, Richieri-Costa A, Ae Kim C, Brunoni D et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:320-5.
6. Kulkarni ML, Reddy S. Robinow syndrome. *Indian Pediatr* 2004; 41:89.
7. Butler MG, Wadlington WB. Robinow syndrome: report of two patients and review of literature. *Clin Genet*. 1987;31:77-85.
8. Eronat N, Cogulu D, Ozkinay F.A case report on autosomal recessive Robinow syndrome. *Eur J Paediatr Dent* 2009;10:147-50.
9. Duran S, Yücelgölçek S, Günaydın E. Sprengel Deformitesi ve Omovertebral Bandın Eşlik Ettiği Klippel-Feil Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:118-20.
10. Ali BR, Jeffery S, Patel N, Tinworth LE, Meguid N, Patton MA, Afzal AR. Novel Robinow syndrome causing mutations in the proximal region of the frizzled-like domain of ROR2 are retained in the endoplasmic reticulum. *Hum Genet* 2007;122:389-95.
11. Patton MA, Afzal AR, Robinow syndrome. *J Med Genet* 2002;39:305-10.
12. Schwarzer W, Witte F, Rajab A, Mundlos S, Stricker S. A gradient of ROR2 protein stability and membrane localization confers brachydactyly type B or Robinow syndrome phenotypes. *Hum Mol Genet* 2009;18:4013-21.
13. Minami Y, Oishi I, Endo M, Nishita M. Ror-family receptor tyrosine kinases in noncanonical Wnt signaling: their implications in developmental morphogenesis and human diseases. *Dev Dyn* 2010;239:1-15.