

Roberts sendromu olgusu: Ultrasonografik özellikleri ve genetik tanısı

Reyhan Ayaz¹ , Emine Gökteş² , Mine Balasar³ 

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıkları Bölümü, Van

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genetik Hastalıkları Bölümü, Konya

Özet

Amaç: Roberts sendromu çok nadir bir genetik hastalık olup otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. 8. kromozomda yerleşen ESCO2 genindeki mutasyon sonucu gelişir. Çalışmamızda, 17. gebelik haftasında iskelet sistemi başta olmak üzere multipl anomalilerin eşlik ettiği Roberts sendromu saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu: On yedinci gebelik haftasında rutin gebelik muayenesi için hastanemize başvuran gebede yapılan fetal ultrasonografik değerlendirmede fetüste bilateral üst ve alt ekstremitelerde anormallik, kontrakte bacaklar, bilateral yarık damak-dudak, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve kardiyak anomali saptandı. Bu ultrasonografik bulgularla ön planda Roberts sendromu düşünüldü. Sitogenetik ve moleküler analizlerle Roberts sendromu tanısı doğrulandı. Metafaz evresinde sentromerlerin erken ayrışması ve sentromer yanındaki heterokromatik bölgelerin erken dağılımı saptandı. Sitogenetik ve moleküler analizler ile fetüste ESCO2 geninde homozigot mutasyon ve ebeveynlerde ise heterozigot mutasyon belirlendi. Ebeveynler ile genetik konsültasyon sonrası gebeliğin terminasyonuna karar verildi. Terminasyon sonrası fizik muayene bulguları ile prenatal ultrasonografik bulgular benzer saptandı.

Sonuç: Yirminci gebelik haftası öncesinde ultrasonografik olarak birçok ciddi iskelet displazisine tanı konulabilir. Erken tanı, genetik konsültasyon olanağının yanı sıra gebeliğin devamı halinde doğum açısından ve postnatal dönemde tıbbi destek için gerekli tedbirlerin alınmasını sağlar. Eğer iskelet displazisine yol açan genetik hastalık tespit edilip ebeveynlerde bu genin taşıyıcılığı saptanırsa hastalığın tekrarlamasını engellenmek için preimplantasyon genetik tanı ile normal embriyolar elde edilerek sağlıklı gebelikler oluşturulabilir.

Anahtar sözcükler: Roberts sendromu, ESCO2 geni, iskelet malformasyonları.

Abstract: A case of Roberts syndrome: its ultrasonographic characteristics and genetic diagnosis

Objective: Roberts syndrome is a very rare genetic disease, and it has an autosomal recessive inheritance pattern. It develops as a result of the mutation in ESCO2 gene located in the 8th chromosome. In our study, we aimed to present a case which was found to have Roberts syndrome coexisting with multiple anomalies, particularly skeletal system anomaly, in the 17 weeks of gestation.

Case: In the fetal ultrasonographic evaluation performed on the pregnant women who referred to our hospital for routine gestational examination in the 17 weeks of gestation, anomalies in the bilateral upper and lower extremities, contracted legs, bilateral cleft palate and lip, intrauterine growth restriction and cardiac anomaly were found in the fetus. Roberts syndrome was considered first with these ultrasonographic findings. The diagnosis of Roberts syndrome was confirmed by cytogenetic and molecular analyses. Early segregation of centromeres and early breaking up of heterochromatic regions near centromeres were found at metaphase stage. By cytogenetic and molecular analyses, homozygous mutation in ESCO2 gene of the fetus and heterozygous mutation in the parents were found. The termination of pregnancy was decided after the genetic consultation with the parents. Physical examination findings and prenatal ultrasound findings after termination were found similar.

Conclusion: Many severe skeletal dysplasia cases can be diagnosed ultrasonographically before 20 weeks of gestation. Early diagnosis ensures to take necessary actions for medical support during postnatal period and in terms of labor if pregnancy continues as well as genetic consultation opportunity. If the genetic disease that causes skeletal dysplasia can be identified and parents are found to have this gene, healthy pregnancies can be achieved by obtaining normal embryos via pre-implantation genetic diagnosis in order to prevent the relapse of the disease.

Keywords: Roberts syndrome, ESCO2 gene, skeletal malformations.

Yazışma adresi: Dr. Reyhan Ayaz. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul.

e-posta: drreyhanayaz@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 13 Mayıs 2020; **Kabul tarihi:** 2 Ekim 2020

Bu yazının atf künyesi: Ayaz R, Gökteş E, Balasar M. A case of Roberts syndrome: its ultrasonographic characteristics and genetic diagnosis. Perinatal Journal 2020;28(3):212-216. doi:10.2399/prn.20.0283009

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20200283009

ORCID ID: R. Ayaz 0000-0002-2617-7918; E. Gökteş 0000-0002-3635-8763; M. Balasar 0000-0002-5612-5238

Giriş

Roberts sendromu (eş anlamı: hipomeli-hipotrikozis-fasiyal hemanjiyom sendromu, psödotalidomid sendromu, Appelt–Gerken–Lenz sendromu, SC sendromu) ekstremité anomalilerinin (bilateral simetrik tetrafokomeli veya mezomelik kısalığın görüldüğü hipomeli, başparmak aplazisi veya hipoplazisi ile oligodaktili, sindaktili, klinodaktili, el bileği ve dizde fleksiyon kontraktürleri), kraniofasyal bulguların (mikrosefali ve yarık damak-dudak), prenatal ve postnatal dönemde hafiften ağıra kadar seyreden kardiyak, renal ve nörolojik gelişimsel geriliğin eşlik edebildiği otozomal resesif geçen genetik bir hastalıktır.^[1-4] Roberts sendromunun taşıyıcılık sıklığı ve hastalığın prevalansı bilinmemektedir.^[5] Bu sendrom ilk defa 1919'da John Roberts tarafından tanımlanmış olup günümüze kadar yaklaşık 150 olgu bildirilmiştir.^[4,5] Ailesel geçiş yaygındır, bu sendrom mitoz sırasında kardeş kromatidlerin kohezyonunda rol alan proteini kodlayan kohezyon kurulumu 1 homolog geni olan ESCO2 mutasyonu sonucu gelişmektedir.

İkinci trimesterde fetüsün ultrasonografik incelemesi birçok yapısal ve fonksiyonel anomalinin saptanmasını sağlar. Bu olgu sunumunda ultrasonografik, radyolojik, sitogenetik ve moleküler bulgular eşliğinde intrauterin Roberts sendromu saptanan olgu bildirilmiştir.

Olgu Sunumu

Yirmi sekiz yaşında multigravid (gravida 3 parite 1) hasta, 17 hafta 2 günlük iken kliniğimize rutin gebelik

muayenesi için başvurdu. İkinci derece akraba evliliği olup hastanın bilinen ek hastalığı yoktu. İlk gebeliğinden olan çocuğu 4 yaşında ve herhangi bir sağlık problemi bulunmamakta idi. İkinci gebeliğinde 16. gebelik haftasında alt ve üst ekstremitelerde fokomeli, hipertelorizm ve bilateral yarık damak-dudak izlenmesi üzerine gebelik termine edilmişti. Termine edilen gebeliğine ait herhangi bir genetik analize ulaşılamadı. Maternal anamnezde diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi medikal bir hastalık veya teratojen maruziyeti saptanmadı.

Ultrasonografik incelemede (Voluson E8, GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) fetal biyometrik ölçümlerin 3. persantil altında olduğu tek canlı gebelik saptandı. Her iki humerusta ileri derecede kısalık saptanırken ünilateral ulna, radius ve fibulada yokluk (**Şekil 1**), diğer ulna ve radiusta ileri derecede kısalık izlendi (**Şekil 2**). Bilateral yarık damak-dudak (**Şekil 3**), düşük yerleşimli kulaklar, kontrakte bacaklar saptandı ve bilateral femur uzunlukları 3. persantil altında ölçüldü. Penis uzunluğu 95. persantil üstünde olduğundan makropenis tanısı konuldu.

Fetal ekokardiyografik incelemede üç damar trakea kesitinde dördüncü bir damar saptandı. Doppler ultrasonografide kan akımı yönü sağ superior vena kava ile aynı olduğundan ve innominant ven izlenmediğinden dolayı bu damarın persistan sol superior vena kava olduğu görüldü.

Ultrasonografik bulgular nedeniyle Roberts sendromu ön tanısı ile genetik araştırma için amniyosentez yapıldı. Kırk adet metafaz aşamasındaki kromozom ince-



Şekil 1. Ünilateral ulna ve radius yokluğu.



Şekil 2. Ünilateral kısa humerus, ulna ve radius.



Şekil 3. Bilateral yarık dudak-damak.

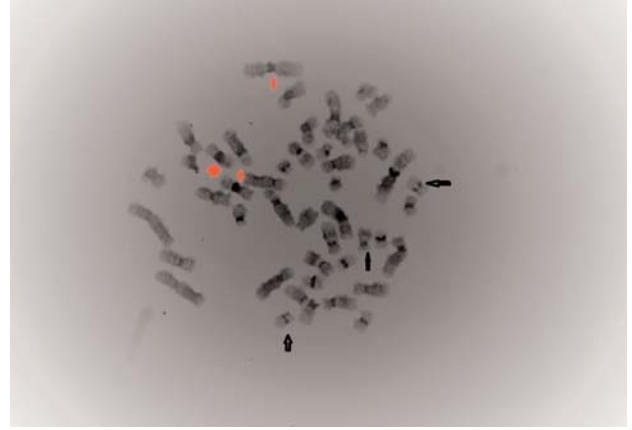
lendiğinde 30 metafaz 46XY (normal erkek fetüs) olarak saptandı, 10 metafazda ise anöploidi görüldü. Tüm metafaz incelemelerinde Roberts sendromu için karakteristik bulgu olan erken sentromer ayrılması ve heterokromatin itme bulgusu gözlemlendi (Şekil 4). Amniyositlerden elde edilen DNA, polimeraz zincir reaksiyonu ve direkt ESCO2 geninin sekanslaması ile incelendi. Ekzona özgü primerler ESCO2 gen sekanslaması için kullanıldı. Altıncı intronda ekleme yerinde değişikliğe yol açan homozigot mutasyon c.1131+1G>A (g.16055 G>A) belirlendi.

Ayrıntılı genetik konsültasyon ardından gebelik 19 hafta 5 günlük iken termine edildi. Aile postnatal otopsi ve manyetik rezonans görüntülemeyi reddetti. Postnatal fizik muayene yapıldı ve uzun kemiklerdeki defektler X-ray ile belirlendi ve prenatal dönemde saptanan ultrasonografik bulgularla benzerdi (Şekil 5).

Gelecek gebeliklerdeki olası Roberts sendromu gelişme riskinin belirlenmesi için ebeveynler ESCO2 geni açısından taşıyıcılık belirlenmesi amacıyla genetik inceleme altına alındı. Bu inceleme sonucunda hem maternal hem de paternal c.1131+1G>A heterozigot taşıyıcılıkları saptandı. Bu taşıyıcılık nedeniyle gelecek gebeliklerde bu sendromun tekrarlama ihtimalinin %25 olduğu aileye anlatıldı.

Tartışma

Roberts sendromu otozomal resesif kalıtım paternine sahip, multipl konjenital malformasyona yol açan, çok nadir görülen bir genetik hastalıktır. Prevalansı ve taşıyıcılık sıklığı bilinmemekle birlikte literatürde yakla-



Şekil 4. Erken sentromer ayrılması (siyah ok) ve heterokromatin bölgeler (kırmızı ok).

sık 150 olgu bildirilmiştir.^[4,5] Roberts sendromu intrauterin ve doğum sonrası gelişme geriliği, bilateral yarık damak-dudak, kraniofasyal anomaliler, bilateral simetrik tetrafokomeli veya hipomeli (üst ekstremitelere göre daha fazla etkilenmekte), mental retardasyon ve kardiyovasküler anomalilerle karakterize bir sendromdur.

Ekstremitte tomurcukları 8. gebelik haftasında görülürken, 11. gebelik haftasına kadar ekstremitte eklemleri ve parmaklar görülmeye başlar.^[6] Daha önceki gebeliklerinde Roberts sendromlu çocuk öyküsü olan kadınlarda prenatal ultrasonografi ile Roberts sendromuna ait spesifik birtakım bulgular saptanıp erken dönemde tanı konulan bazı olgu sunumları mevcuttur.^[2,7-11] Roberts sendromu tanısında fetal yüz, genital organlar, ekstremiteler, parmaklar ve ayak parmakları bakılması gere-



Şekil 5. Postnatal ekstremitte kontraktürleri, bilateral yarık dudak-damak, oligodaktili.

ken ana yapılarıdır. İskelet sistemi anomalilerinde kardiyak anomali prevalansı yüksek olduğu için fetal ekokardiyografi tüm iskelet sistemi anomalilerinde yapılması gereken bir tetkiktir.^[12]

Roberts sendromu tanısı sitogenetik ve moleküler analizlerle konulur. Erken sentromer ayrışması ve sentromer yakınındaki heterokromatin itme bulgusu Roberts sendromunda görülen karakteristik kromozomal anomalilerdir. Bu anomalilere ek olarak erken sentromer ayrışmasına bağlı rastgele kromozomal kayıplar ve farklı kromozomları içeren sporadik aneuploidiler de görülebilir.^[11,13] Fakat literatürdeki olguların bir kısmında normal karyotip izlenmektedir. Bu sendrom kardeş kromatidlerin S fazında birbirine yapışmasında gerekli olan asetil transferaz aktivitesini sağlayan proteini kodlayan ESCO2 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır.^[7-9] Günümüzde Roberts sendromuna yol açan ESCO2 geninde yaklaşık 30 farklı mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonların farklılığına bağlı olarak fenotipik özellikler değişmektedir.^[14]

1969'da ilk defa Herrmann ve ark.; ekstremitte defektlerinin, eklemlerde fleksiyon kontraktürlerinin, gelişme geriliğinin ve mental retardasyonun daha hafif seyrettiği SC fokomeli sendromunu tanımlamışlardır. Bu sendrom da otozomal resesif kalıtım paterninde ve prenatür sentromer ayrışması sonucunda gelişir. Roberts sendromu ve SC fokomeli sendromu ESCO2 genindeki defektin ortaya çıkardığı farklı spektrumdaki hastalıklar olup Roberts sendromu bulguların daha ağır seyrettiği hatta intrauterin veya postnatal ölümle sonuçlanan bir klinik sergilerken, SC fokomeli sendromu ise bireylerin erişkin yaşlara kadar hayatta kaldığı hafif formunu temsil eder.^[15] Vega ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, korneal opasitesi olanlarda kardiyak defekt daha az saptarken, daha sıklıkla mental retardasyon görülmüştür. İskelet deformitesi ile yarık damak-dudak birlikteliği bizim olgumuzda olduğu gibi daha sık saptanmıştır. Yarık dudak-damak olmayan olgularda oligodaktininin nadir olarak eşlik ettiği görülmüştür.^[14]

Roberts sendromu genellikle ailesel geçiş gösterir. Hastamızın bir önceki gebeliğinde fokomeli ve bilateral yarık damak-dudak saptanması üzerine terminasyon öyküsü mevcuttu. Termine edilen gebelikte anomalinin sebebi için herhangi bir genetik analiz yapılmamıştı. Mevcut bu gebeliğinde ekokardiyografide persistan sol superior vena kava, ultrasonografik anatomik taramada bilateral üst ve alt ekstremitelerde kısalık, ekstremiteler-

de farklı derecelerde kemik eksikliği, bilateral oligodaktili, kontrakte alt ekstremiteler, yarık damak-dudak, makropenis saptanması üzerine Roberts sendromu ön planda düşünüldü ve amniyosentez yapılarak sitogenetik analiz uygulandı. Terminasyon sonrası yapılan fizik muayene bulguları prenatal anomaliler ile benzer saptandı. Yapılan karyotipik incelemede 40 metafaz değerlendirilmesi sonucunda karyotip 46,XY saptanırken 10 metafaz değerlendirmesinde ise kromozomal aneuploidi saptandı, ancak kromozom sayılarında artış ve azalışlar tekrarlayıcı nitelikte değildi. Roberts sendromunda erken sentromer ayrışması nedeni kromozomal aneuploidiler sık görülür fakat bu aneuploidiler her hücrede aynı kromozomun aneuploidisi ve tekrarlayan aneuploidi olmadığından dolayı Roberts sendromundaki bulgulardan farklı ek bulgulara yol açmaz.^[14]

Tüm metafazlarda erken sentromer ayrışması ve heterokromatin itme bulgusuna rastlandı. Amniyositlerden fetal DNA ayrıştırıldı ve bu DNA direkt sekanslaması ile ESCO2 genindeki mutasyon görüldü. Altıncı introndaki ayrışım noktasında değişikliğe neden olan homozigot mutasyon c.1131+1G>A (g.16055 G>A) belirlendi. Maternal ve paternal sitogenetik incelemede ESCO2 geninde heterozigot mutasyon saptandı. Aileye gelecekte planlanan gebelikler için preimplantasyon genetik tanı veya koryonik villüs örnekleme yapılması önerildi.

Sonuç

Sonuç olarak, uygun olmayan prekonsepsiyonel ve prenatal bakım çok sayıda kromozomal anomalili gebelikte sonuçlanmaktadır. İlk trimesterde birçok iskelet displazisinin sonografik bulguları saptanabilir. Eğer aile öyküsü yoksa iskelet dispazilerinin genetik tanısında zorluklar yaşanabilir. İskelet displazisi saptandığında ve aile terminasyon isteminde bulunduğu aileye terminasyon sonrasında ayrıntılı patolojik ve radyolojik incelemeler için gerekli danışmanlıkların verilmesi gerekir. Prenatal tanı sonrasında aile gebeliğin devamı kararı verirse aileye sosyal ve emosyonel destek sağlanmalı ve yenidoğan döneminde malforme bebek için yeterli bakım ve destek sağlanması için uygun önlemler alınmalıdır. ESCO2 gen mutasyonu gibi otozomal resesif geçen hastalıklarda aile bireylerinde taşıyıcılık saptanırsa preimplantasyon genetik tanı yapılarak sağlıklı embriyolar elde edilip hastalığın tekrarlaması engellenebilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Goh ESY, Li C, Horsburgh S, Kasai Y, Kolomietz E, Morel CF. The Roberts syndrome/SC phocomelia spectrum – a case report of an adult with review of the literature. *Am J Med Genet A* 2010;152A:472–8. [PubMed] [CrossRef]
2. Stioui S, Priviteria O, Brambati B, Zuliani G, Lalatta F, Simoni G. First-trimester prenatal diagnosis of Roberts syndrome. *Prenat Diagn* 1992;12:145–9. [PubMed] [CrossRef]
3. Zhou J, Yang X, Jin X, Jia Z, Lu H, Qi Z. Long-term survival after corrective surgeries in two patients with severe deformities due to Roberts syndrome: a case report and review of the literature. *Exp Ther Med* 2018;15:1702–11. [PubMed] [CrossRef]
4. Roberts JB. A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of the upper jaw and imperfect development of the bones of the four extremities. *Ann Surg* 1919;70:252–3.
5. Vega H, Gordillo M, Jabs EW. ESCO2 spectrum disorder. Roberts syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, et al., editors. *GeneReviews*®. [Internet]. Seattle, WA: University of Washington. [updated 2013 November 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1153/> [PubMed]
6. Koskimies E, Lindfors N, Gissler M, Peltonen J, Nietosvaara Y. Congenital upper limb deficiencies and associated malformations in Finland: a population-based study. *J Hand Surg Am* 2011;36:1058–65. [PubMed] [CrossRef]
7. Otano L, Matayoshi T, Gadow EC. Roberts syndrome: first-trimester prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1996;16:770–1. [PubMed] [CrossRef]
8. Feingold M. History of C-Patient with SC-Roberts/pseudothalidomide syndrome. *Am J Med Genet* 1992;43:898–9. [PubMed] [CrossRef]
9. Gruber A, Rabinerson D, Kaplan B, Ovidia Y. Prenatal diagnosis of Roberts syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:511–2. [PubMed] [CrossRef]
10. Benzacken B, Savary JB, Manouvrier S, Bucourt M, Gonzales J. Prenatal diagnosis of Roberts syndrome: two new cases. *Prenat Diagn* 1996;16:125–30. [PubMed] [CrossRef]
11. Schulz S, Gerloff C, Ledig S, Langer D, Volleth M, Shirmeshan K, et al. Prenatal diagnosis of Roberts syndrome and detection of an ESCO2 frameshift mutation in a Pakistani family. *Prenat Diagn* 2008;28:42–5. [PubMed] [CrossRef]
12. Pajkrt E, Cicero S, Griffin DR, van Maarle MC, Chitty LS. Fetal forearm anomalies: prenatal diagnosis, associations and management strategy. *Prenat Diagn* 2012;32:1084–93. [PubMed] [CrossRef]
13. Sezer A, Kayhan G, Zenker M, Percin EF. Hypopigmented patches in Roberts/SC phocomelia syndrome occur via aneuploidy susceptibility. *Eur J Med Genet* 2019;62:103608. [PubMed] [CrossRef]
14. Vega H, Trainer AH, Gordillo M, Crosier M, Kayserili H, Skovby F, et al. Phenotypic variability in 49 cases of ESCO2 mutations, including novel missense and codon deletion in the acetyltransferase domain, correlates with ESCO2 expression and establishes the clinical criteria for Roberts syndrome. *J Med Genet* 2009;47:30–7. [PubMed] [CrossRef]
15. Herrmann J, Feingold M, Tuffli G, Opitz J. A familial dysmorphic syndrome of limb deformities, characteristic facial appearance and associated anomalies: The “pseudothalidomide” or “SC syndrome”. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1969;5: 81–9.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.