

TATTON-BROWN-RAHMAN SÜNDROOM

OMIM #615879 ORPHA #404443

Ülevaade

Tatton-Brown-Rahman sündroom (TBRS) on harvaesinev multisüsteemne haigus, mida nimetatakse ka ülekasvu sündroomiks. Haigust iseloomustab lisaks ülekasvule kaasasündinud arenguanomaaliad, kerge kuni mõõdukas intellektipuue ja omapärased näojooned.

Tekkepõhjused

TBRS on põhjustatud muutusest 2. kromosoomil asuvas *DNMT3A* geenis. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisilapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

DNMT3A geen toodab valku, milleks on DNMT3A ensüüm (*DNA methyltransferase 3 alpha* ensüüm). Ensüümi funktsioon ei ole täpselt teada, kuid arvatakse, et see vastutab DNA e pärilikkusaine metülatsiooni eest. DNA metülatsioon on vajalik protsess, mille kaudu määratakse, milline geneetiline info on vaja avaldada ja milline vaigistada. *DNMT3A* geenimutatsiooni korral DNMT3A ensüüm ei toimi, mistõttu vaigistamisele kuuluv geneetiline info jääb aktiivseks (hüpometülatsioon) ja tekib TBRS-le iseloomulik kliiniline pilt.

Esinemissagedus

Tatton-Brown-Rahman sündroomi esinemissagedus ülemaailmselt ei ole teada. Alates aastast 2014 on TBRS kogukonnale teada enam kui 300 indiviidi TBRS-ga.

Kliiniline pilt

TBRS peamised tunnused on ülekasv ja kerge kuni mõõdukas intellektipuue. Ülekasv avaldub varases lapseas. Allolevas tabelis on toodud Tatton-Brown-Rahman sündroomi korral esinevad sümptomid, sulgudesse on lisatud ligikaudne esinemissagedus ^[1]. TBRS kliiniline pilt on varieeruv, mis tähendab, et igal juhul on individuaalne haiguse avaldumine ja ei pruugi olla kõiki tabelis toodud sümptome.

Ülekasv, ülekaal/rasvumine (>80%)	<p><i>Pikem kasv (pikkus > +2 SD*) võrreldes tervete samaealistega.</i></p> <p><i>Makrotsefaalia e suur pea (pea übermõõt > +2 SD)</i></p> <p><i>Ülekaal/rasvumine (kaal > +2 SD)</i></p>
Kerge/mõõdukas intellektipuu ja vaimse arengu mahajäämus (>80%)	<p><i>Vaimne võimekus varieerub indiviidide vahel. Mõni laps saab koolis hakkama tavaõppeprogrammi alusel, mõni vajab eriprogrammi.</i></p> <p><i>Harvem esineb rasket vaimset puuet, kus isik võib vajada eriõpet koolis ja märkimisväärsed toimetulekuabi ka täiskasvanueas.</i></p>
Liigeste hüpermobiilsus e üliliikuvus (~75%)	
Hüpotoonia e lihastoonuse langus, lihasnõrkus (~55%)	<i>Neuroloogiline omapära, kus lihasingutus ei ole piisav ja ei allu tahtele.</i>
Käitumuslikud/psühhiaatrilised probleemid (~50%)	<i>Sagedamini esinevad autismispektri häired. Harvem esinevad ärevus, agressioon, psühhootilised häired, bipolaarne häire, obsessiivne e sundmõtteline käitumine ja kompulsiiivne söömine (emotsionaalne liigsöömine).</i>
Küfoskolioos (~30%)	<p><i>Küfoos e kүүлselgsus</i></p> <p><i>Skolioos e vildakselgsus</i></p>
Epilepsia- ehk krambihood (~20%)	<i>Epilepsiahoogude tüübi ja avaldumisea kohta täpsed andmed puuduvad. Esineda võivad ka febrilised krambid, mis kujutavad endast kõrge palaviku foonil tekkivaid krambihooe.</i>
Krüptorhism e munandi laskumishäire (~20%)	
Südame- veresoontkonna haigused (~10%)	<p><i>Kaasasündinud südamerikked (nt kodade vaheseina defekt)</i></p> <p><i>Aordikaare laienemine</i></p>
Chiari malformatsioon (<10%)	<i>Chiari malformatsioon on koljupõhimiku defekt, mille korral väikeaju vajub seljaaju kanalisse.</i>

Sümptomite raskusaste sõltub seljaaju kompressiooni ulatusest. Malformatsioon võib olla ka sümptomitevaba.

Pahaloomulised kasvaja (~5%)

Suurenenud risk hematoloogiliste kasvaja tekkeks. Sagedasem on akuutne müeloidne leukeemia.

Iseloomulikud näojooned

Ümar nägu

Tihedad horisontaalsed madalalasetsevad kulmud

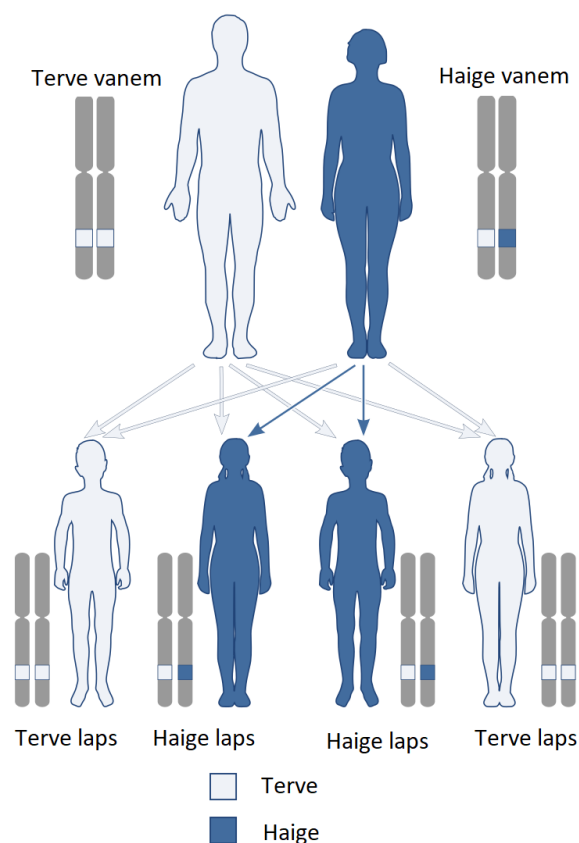
Kitsad palpebraalsed lõhed

*SD (standard deviation) lapse kasvugraafikute iseloomustab kasvu hajuvust samaealiste laste keskmise ümber. 97%-l samaealistel lastel jääb kasv -2 SD...+2 SD kasvuvahemikku.

Pärandumine

TBRS on autosoom-dominantse pärandumisega (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes *DNMT3A* geeni alleelis. Enamikel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kanna. Harvematel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab TBRS oma järglasele 50% tõenäosusega.

Autosoom-dominantne



Joonis 1. Autosoom-dominantse pärandumine.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Jälgimine ja ravi

TBRS ei ole ravitav ning käsitus keskendub sümptomite leevendamisele ja arengu toetamisele. Multisüsteemse haaratuse tõttu on vajalik nii perearsti kui ka mitme eriarsti jälgimine. Oluline on tavapärase lapse arengu ja kasvu hindamine perearsti poolt, et tuvastada ülekasv ja arengu mahajäämus. Vajadusel võimalikult vara alustada füsio-, kõne- ja tegevusteraapiaga või teraapiatega vastavalt vajadusele. Epilepsia ravi määrab ja vajadusel korrigeerib lasteneuroloog. Psühhiaatriliste häirete korral peab indiviid olema psühhiaatri jälgimisel, kardiovaskulaarse haaratuse korral kardioloogi ja liigesprobleemide või skolioosi korral ortopeedi jälgimisel.

Kasulikud lingid

TBRS kogukond - <https://www.tbrsyndrome.org/>

Child Growth Foundation leheküljel on erinevate sündroomide, ka TBRS sündroomi, ingliskeelsed infolehed - <https://childgrowthfoundation.org/conditions/tatton-brown-rahman-syndrome/>

TBRS kogukonna Facebooki grupp - <https://www.facebook.com/dnmt3aovergrowthsyndrome/>

Kasutatud allikad

1. Ostrowski, P. J., Tatton-Brown, K. 2022. Tatton-Brown-Rahman Syndrome. GeneReviews
2. Tatton-Brown-Rahman Syndrome. 2022. NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/tatton-brown-rahman-syndrome/?filter=ovr-ds-resources>)