

Адамс–Оливеров синдром – приказ болесника

Владимир Кубуровић, Владислав Вукомановић, Јован Кошутећ, Сања Ракић,
Слободан Газиќаловић, Слободан Џудовић, Нина Кубуровић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Џупић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Адамс–Оливеров синдром се одликује конгениталном аплазијом коже на глави, оштећењем костију лобање и типичним деформитетима екстремитета.

Приказ болесника Приказана је петомесечна девојчица која је имала марморизовану кожу целог тела, с израженим венским цртежом и сплетовима вена по кожи главе. Палчеви на стопалима су били непотпуно формиран; осталих осам прстију били су патрљци. Ултразвучним прегледом срца утврђен је форамен овале апертум. Венографија је показала деформисане, проширене венске судове на поглавини и врату са десне стране. На основу клиничке слике и опсежног испитивања постављена је дијагноза Адамс–Оливеровог синдрома.

Закључак Индиќована је пренатална дијагностика у наредним трудноћама експертским ултразвучним прегледом, праћењем развоја плода и утврђивањем деформитета екстремитета и других аномалија.

Кључне речи: Адамс–Оливеров синдром; *cutis marmorata telangiectatica*; *aplasia cutis congenita*; деформитети екстремитета

УВОД

Адамс–Оливеров синдром (АОС) је ретко обољење које се одликује вишеструким конгениталним поремећајима. Најчешће се клинички испољава конгениталном аплазијом коже на глави с оштећењем костију лобање и типичним деформитетима екстремитета или без њих [1]. Синдром су први описали амерички лекари Адамс (*Adams*) и Оливер (*Oliver*) 1945. године код три генерације рођака, указујући на аутозомно доминантан начин наслеђивања с изразито променљивом клиничком сликом и непотпуном пенетрантношћу међу члановима породице [1, 2, 3]. Досад је описано око 120 случајева овог обољења [1, 4]. Осим тога, описано је и 12 болесника с највероватније аутозомно рецесивним начином наслеђивања [5, 6]. Процењује се да је инциденција овог ретког обољења 0,44 оболелих на 100.000 живорођених [7].

Засад није идентификован генетички маркер овог обољења. Објављена су два рада у којима су изложени резултати молекуларногенетичких истраживања на укупно седам гена (*ALX4*, *MSX2*, *MSX1*, *CART1*, *P63 (P73L)*, *RUNX2* и *HOXD13*) који имају значајну улогу у развоју костију лобање и екстремитета. Осим неколико полиморфизама, нису утврђене мутације које би биле одговорне за настањак овог обољења [8, 9].

Патофизиолошки механизам развоја АОС није довољно познат. Поремећена функција перицита у зидовима крвних судова и расцепи на крвним судовима који се јављају између шесте и осме недеље ембрионалног развоја (према мишљењу неких ауто-

ра, и раније) описани су као могући патофизиолошки фактори који утичу на настањак клиничких компоненти овог синдрома [10, 11].

Према нашим сазнањима, ово је први приказ болесника са АОС на српском језику. Циљ рада је био да се прикажу клиничка обележја АОС и њихово појављивање код петомесечне девојчице.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Женско одојче је било четврто дете из четврте нормалне и контролисане трудноће, од родитеља који нису у сродству, нормалне висине и здрави. Мајци су прва два детета била из претходног брака и оба здрава. Рођена сестра девојчице имала је две године и такође је била здрава. Трудноћа је завршена спонтаним порођајем у термину; дете је било тешко 2350 g (испод петог перцентила за узраст), дугачко 53 cm (на 75. перцентилу за узраст) и обима главе од 30,5 cm (испод петог перцентила за узраст); добила је оцену 9 према Апгар скору. У раном новорођеначком узрасту забележене су индиректна хипербилирубинемија, едем мозга, конвулзије и сепса изазвана бактеријом *Staphylococcus haemolyticus* (коагулаза негативним). Промене на кожи главе биле су у виду рана које су се отварале са сукрвичавим секретом. Ултразвучним прегледом централног нервног система утврђено је да је цео мозак хиперехоген са спљоштеним коморама. Према гирацији, изгледао је зрелије с наглашеним сулкусима и гирусима. Прегледом доплер техником установљено је да су дубоки

Correspondence to:

Vladimir KUBUROVIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu majke
i deteta Srbije „Dr Vukan Ćupić“
Radoja Đakića 6-8
11070 Novi Beograd
Srbija
vanjakuburovic@yahoo.com

крвни судови мозга нормалног промера и протока крви. Ултразвучни преглед срца открио је да је атријални септални дефект у фоси овалис, док је перзистентни артеријски дуктус хемодинамски био безначајан. Кариотип је био 46, XX.

У петом месецу по рођењу девојчица је, због повраћања и повишене телесне температуре, примљена на



Слика 1. *Cutis marmorata*
Figure 1. *Cutis marmorata*



Слика 2. Сплетови дилатираних вена на кожи поглавине
Figure 2. Dilated scalp veins



Слика 3. Деформитети на доњим екстремитетима
Figure 3. Limb reduction defects

болничко лечење у регионални здравствени центар, одакле је упућена у Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду ради даљег испитивања и лечења. На пријему је била свесна, афебрилна, еупноична и нормалних виталних функција. Маса тела је била 5400 g (на петом перцентилу за узраст), дужина тела 66 cm (на 75. перцентилу за узраст), а обим главе је био 39,5 cm (изнад петог перцентила за узраст). Кожа целог тела била је мраморизована (Слика 1). Поткожно масно ткиво било је слабије развијено. По кожи главе је био изражен венски цртеж са сплетовима вена (Слика 2), а на темену се уочавала једна влажна промена. Венски цртеж је био модрољубичасте боје и у мањој мери изражен по кожи грудног коша и абдомена. Поглавина је имала сегменте суве коже, која је била храпава на додир. Кожа екстремитета је била задебљана. Глава је била четвртастог облика, лице симетрично и очуване мимике. Ушне шкољке и нос били су правилно усађени и моделирани. Деформитети на доњим екстремитетима су били у виду непотпуно формираних палчева и патрљака преосталих осам прстију (Слика 3). Аускултаторни налаз над срцем и плућима био је нормалан. Јетра и слезина су се палпирале у физиолошким границама. Спољашње гениталије женског типа, инфантилне, одговарале су узрасту. Тонус мишића осовине био је благо смањен. Остали неуролошки налаз био је нормалан.

Лабораторијским анализама су утврђени нормална крвна слика и нивои урее, креатинина, електролита, трансaminaза, лактатне дехидрогеназе и креатинфосфокиназе у серуму. Налаз рутинског прегледа урина био је нормалан, као и метаболички скрининг урина. Радиограми срца и плућа су такође били нормални.

Радиолошким испитивањем стопала запажено је да су фаланге обострано слабо развијене; уочена су само језгра окоштавања дисталних фаланги свих прстију левог и првог и петог прста десног стопала. Промене су биле у виду мекоткивних синдактилија. Кости тарзуса и метатарзалне кости биле су на оба стопала нормалног изгледа.

Ултразвучним прегледом централног нервног система нису утврђене патолошке промене паренхима мозга, нити знаци интравентрикуларног и перивентрикуларног крварења. Коморни систем није био проширен. Колор доплер прегледом крвних судова на врату нису уочене патолошке промене на магистралним крвним судовима. Налаз прегледом компјутеризованом томографијом, нативни и с интравенском применом контрастног средства, указивао је на варикозно проширене венске судове поглавине (претежно са десне стране) и десне половине врата.

ДИСКУСИЈА

АОС је ретко мултисистемско обољење које захвата коштаноглобни, кардиоваскуларни, урогенитални, хематопоезни, имунски и централни нервни систем [1]. Код приказаног женског одојчета АОС се мани-

фестовао конгениталном аплазијом коже без оштећења костију лобање и типичним деформитетима доњих екстремитета. Најчешће се описују недостатак ноктију, дисталних фаланги или целих прстију, брахидактилија и синдактилија, која може бити мекоткивна или коштана. Ређе се описују недостаци метатарзалних и метакарпалних костију или стопала и шака у целини. Деформитети екстремитета су чешћи на доњим екстремитетима и јављају се у 84% случајева [4]. Конгенитална аплазија коже се јавља код 75% болесника, а код 64% описано је и оштећење костију лобање [4]. Клинички налаз наше болеснице у складу је с налазом раније описаних болесника [1, 2, 4, 8, 9].

Поред видних дилатираних венских судова поглавине, врата, грудног коша и абдомена, код приказане девојчице нису утврђене никакве друге васкуларне промене. Ултразвучним прегледом срца установљен је интератријални дефект септума на рођењу који се спонтано затворио, док других структурних аномалија срца није било. Инциденција урођених срчаних аномалија код пацијената са АОС је 13,4-20% [4, 7]. У литератури су приказани болесници с плућним артерио-венским малформацијама, што поткрепљује значај васкулопатија у патогенези [11].

Код болесника са АОС спорадично се описују различити неуролошки поремећаји, а њихово појављивање је чешће код аутозомно рецесивног начина наслеђивања овог обољења [5, 12]. Међу 12 описаних болесника с аутозомно рецесивним обликом, код осам су утврђене мултипле и комплексне аномалије централног нервног система, које су подразумевале: идиопатске интракранијалне калцификације, полимикририју, дилатацију коморног система, перивентрикуларну леукомалацију, агенезију или хипоплазију корпуса калосума. Осим тога, осам болесника имало је епилептичке нападе, седам микроцефалију, а шест успорен психомоторни развој [3, 5]. Недавно су у литератури описана и два болесника код којих су дилатација обе бочне коморе и хипоплазија корпуса калосума запажене током антенаталног периода прегледом магнетном резонанцијом [3]. Иако је код наше болеснице на рођењу дијагностикована микроцефалија, обим главе је био испод петог перцентила за узраст, док је при

пријему на лечење у нашој установи у узрасту од пет месеци обим главе девојчице био изнад петог перцентила, што се сматра да је у границама нормалног. Неуролошким прегледом и опсежним радиолошким испитивањем нису уочени већи неуролошки поремећаји осим благе хипотоније.

Изузев поменутих, спорадично се описују и друге клиничке одлике: расцеп непца, микроофталмија, спина бифида окулта, прекобројне мамиле, крипторхизам, аномалије бубрега, склероза хепатопортног система [1, 8, 13]. Пател (*Patel*) и сарадници [7] су приказали два детета са додатним клиничким одликама, као што су интраутерусно заостајање у расту, плућна хипертензија и остеопенија.

Иако без идентификованог генетичког маркера, пренатална дијагностика је могућа експертским ултразвучним праћењем развоја плода и установљавањем деформитета екстремитета и других аномалија. Први описи пренатално ултразвучно утврђених аномалија плода с овим ретким клиничким синдромом забележени су у три узастопне трудноће код супружника који су били у сродству [14]. Описано је и неколико случајева с тешким инфекцијама, сепсом и менингитисом, где су промене на кожи биле улазно место инфекцији [1].

Због могућих инфекција и крварења из улцерација на кожи поглавине, родитељима приказане девојчице са АОС саветована је редовна тоалета коже уз очекивање да ће се описане промене спонтано повлачити и зацељивати. У погледу деформитета на доњим екстремитетима, очекује се да девојчица нормално прохода. Прогноза код ње је повољна с обзиром на то да нису утврђени тешки неуролошки и кардиоваскуларни поремећаји. Родитељи су упућени у генетичко саветовалиште уколико буду желели да имају још деце.

НАПОМЕНА

Приказ болесника с Адамс–Оливеровим синдромом је усмено саопштен на стручном састанку „40. Педијатријски дани са међународним учешћем”, који је одржан у Нишу септембра 2007. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Bethesda: Johns Hopkins University; c1966-2011 [updated 2010 Oct 1; cited 2008]. Adams–Oliver Syndrome; AOS. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/100300>.
2. Kuster W, Widukind L, Kaariainen H, Majewski F. Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams–Oliver syndrome). *Am J Med Genet.* 1988; 31:99-115.
3. Papadopoulou E, Sifakis S, Raissaki M, Germanakis I, Kalmanti M. Antenatal and postnatal evidence of periventricular leukomalacia as a further indication of vascular disruption in Adams–Oliver syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2008; 146A:2545-50.
4. Al-Sanna'a N, Adatia I, Teebi AS. Transverse limb defects associated with aorto-pulmonary vascular abnormalities: vascular disruption sequence or atypical presentation of Adams–Oliver Syndrome? *Am J Med Genet.* 2000; 94(5):400-4.
5. McGoey RR, Lacassie Y. Adams–Oliver syndrome in siblings with central nervous findings, epilepsy, and developmental delay: refining the features of a severe autosomal recessive variant. *Am J Med Genet Part A.* 2008; 146A:488-91.
6. Klingler Gil, Merlob P. Adams–Oliver syndrome: autosomal recessive inheritance and new phenotypic-anthropometric findings. *Am J Med Genet.* 1998; 79:197-9.
7. Patel MS, Taylor GP, Bharya S, Al-Sanna'a N, Adatia I, Chitayat D, et al. Abnormal pericyte recruitment as a cause for pulmonary hypertension in Adams–Oliver syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2004; 129A:294-99.
8. Verdyck P, Holder-Espinasse M, Van Hul W, Wuyts W. Clinical and molecular analysis of nine families with Adams–Oliver Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11:457-63.
9. Verdyck P, Blaumeiser B, Holder-Espinasse M, Van Hul W, Wuyts W.

- Adams-Oliver Syndrome: clinical description of a four-generation family and exclusion of five candidate genes. *Clin Genet.* 2006; 69:86-92.
10. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, de Laurentiis G, Verde R, Molese V, et al. Association of Adams-Oliver syndrome with pulmonary arterio-venous malformations in the same family: a further support to the vascular hypothesis. *Am J Med Genet Part A.* 2005; 136A:269-74.
 11. Swartz EN, Sanatani S, Sandor GG, Schreiber RA. Vascular abnormalities in Adams-Oliver syndrome: cause or effect? *Am J Med Genet.* 1999; 82:49-52.
 12. Piazza AJ, Blackston D, Sola A. A case of Adams-Oliver syndrome with associated brain and pulmonary involvement: Further evidence of vascular pathology? *Am J Med Genet Part A.* 2004; 130A:172-5.
 13. Girard M, Amiel J, Fabre M, Pariente D, Lyonnet S, Jacquemin E. Adams-Oliver syndrome and hepatoportal sclerosis: Occasional association or common mechanism? *Am J Med Genet Part A.* 2005; 135A:186-9.
 14. Becker R, Kunze J, Horn D, Gasiorek-Wiens A, Entezami M, Rossi R, et al. Autosomal recessive type of Adams-Oliver syndrome: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20:506-10.

Adams–Oliver Syndrome: Case Report

Vladimir Kuburović, Vladislav Vukomanović, Jovan Košutić, Sanja Rakić, Slobodan Gazikalović, Slobodan Džudović, Nina Kuburović

Mother and Child Health Care Institute of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Adams–Oliver syndrome is characterized by congenital aplasia of the vertex skin of the skull in combination with skull and transverse limb defects.

Case Outline We presented a 5-month old female infant with Adams–Oliver syndrome manifested as cutis marmorata, dilated scalp veins and limb reduction defects. Clinical manifestation also included thumb hypoplasia and extreme hypoplasia of other fingers, with agenesis of all toes on both feet. Echocardiogram revealed foramen ovale apertum. Venography

showed dilated malformed scalp and neck veins, predominantly on the right side. On the basis of the clinical features and extended investigation we confirmed Adams–Oliver syndrome in the presented patient.

Conclusion We recommended prenatal diagnosis in case of future pregnancies, ultrasound examination, and follow-up of foetal anomalies.

Keywords: Adams–Oliver syndrome; cutis marmorata telangiectatica; aplasia cutis congenita; transverse limb defects

Примљен • Received: 22/09/2009

Прихваћен • Accepted: 28/12/2010