



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Случай на синдром на Adams-Oliver, проследяван от раждането до 1-годишна възраст

Елица Валериева¹, Виктория Атанасова¹, Катя Ковачева²,
Надя Коларова-Янева³, Десислава Георгиева⁴,
Айля Асанова⁵, Ивайло Василев⁶

¹ Клиника по неонатология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

² Сектор Медицинска Генетика, Медицински университет – Плевен

³ Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

⁴ Дом за медико-социални грижи, Плевен

⁵ Медицински университет – Плевен

⁶ Отделение по образна диагностика, МБАЛ „АВИС-МЕДИКА“,
Плевен

Резюме

Синдромът Adams-Oliver е изключително рядко наследствено заболяване, което се характеризира с дефекти, разделящи се в две групи. Първа група на големи клинични белези са aplasia cutis congenita и дефекти на терминалните части на крайниците, често придружаващи се от дефекти на скалпа и черепната осификация, които могат да се различават значително сред засегнатите индивиди. Малките клинични признаци включват cutis marmorata telangiectatica congenita, вродени сърдечни и съдови малформации. Особеност на синдрома е генетична хетерогенност – описани са 6 основни типа и различен тип на унаследяване, свързани с мутации в отделни гени. Предвид полиорганното засягане лечението е мултидисциплинарно: дерматологично, ортопедично и хирургично.

Представяме случай на синдром Adams-Oliver с характерен дефект на скалпа в областта на вертекса, включващ кожна аплазия и аплазия на структурите на черепа, включително костите в тази област, както и дефекти на крайниците терминално. В конкретния случай откриваме и някои малки клинични признаци, асоцииращи се със синдрома – вродена сърдечна малформация (междупредсърден дефект), множествени хемангиоми и кожна мраморираност. Детето е проследявано до 1-годишна възраст.

Ключови думи: aplasia cutis congenita, дефекти на скалпа и черепа, cutis marmorata teleangiectatica congenita

A case of Adams-Oliver syndrome – follow up from the birth to a year of age

Elitsa Valerieva¹, Victoria Atanasova¹, Katya Kovacheva²,
Nadya Kolarova-Yaneva³, Desislava Georgieva⁴,
Aylya Asanova⁵, Ivaylo Vasilev⁶

¹ Clinic of neonatology, UMHAT, Pleven

² Section of Medical Genetics, Medical University – Pleven

³ Clinic of pediatrics, UMHAT, Pleven

⁴ Home for medical and social care, Pleven

⁵ Medical University – Pleven

⁶ Division of radiology, MHAT “AVIS-MEDICA”, Pleven

Abstract

Adams-Oliver syndrome (AOS) is an extremely rare inherited disease characterized by defects divided into two groups. The first group of major clinical signs includes aplasia cutis congenita and defects of the terminal limbs, often accompanied by scalp defects and skull ossification, which may be significantly different in the affected individuals. The group of small clinical signs includes cutis marmorata telangiectatica congenita, congenital cardiac and vascular malformations. The genetic heterogeneity is typical of this syndrome – 6 major types and different types of inheritance associated with mutations in different genes are described. Because of the polyorganic involvement, the treatment is multidisciplinary: dermatological, orthopedic and surgical.

We present a case of Adams-Oliver syndrome with a specific scalp defect in the area of the vertex, including cutaneous aplasia and aplasia of the skull structures, including bones of this area, as well as terminal defects. In this case, we also found some small clinical signs associated with the disease – congenital heart malformation (atrium septum defect), multiple hemangiomas and cutis marmorata. The child was followed up to a year of age.

Keywords: aplasia cutis congenita, scalp and skull defects, cutis marmorata teleangiectatica congenita

Кореспонденция:

г-р Елица Валериева
e-mail: daisy.eli@abv.bg

Correspondence:

Dr. Elitsa Valerieva
e-mail: daisy.eli@abv.bg

Въведение

Вродените генетични заболявания често предизвикват трудности в лекарската практика. Това се отнася в още по-голяма степен за синдромите състояния, които със своята съвкупност от симптоми, описвани при различните случаи, объркват и затрудняват диагнозата.

Синдромът на Adams-Oliver (АОС) е изключително рядко срещано заболяване, засягащо и двата пола [1-2]. Честотата му е все още неизвестна, като до момента в литературата са описани 125 пациенти. Интерес представлява фактът, че може да се проявява както като изолиран спорадичен случай, така и с фамилна изява, сред родственици от различни поколения на едно семейство [3-4].

Известно е, че синдромът на Adams-Oliver е наследствено заболяване, резултат от възникнали мутации най-често в гените ARHGAP31, DLL4, DOCK6, EOGT, NOTCH1, и RBPJ. Заболяването може да се унаследява както автозомно-доминантно (ARHGAP31, DLL4, NOTCH1 или RBPJ), така и автозомно-рецесивно (DOCK6 или EOGT) в зависимост от засегнатите гени [5-6]. От друга страна, отсъствието на мутации в тези гени при част от описаните в някои изследвания случаи на синдрома, насочва към търсенето и на други евентуално засегнати гени.

До момента са известни част от засегнатите гени, но не и факторите, действащи през ембрионалния период, които причиняват мутации в тях. Някои от учените, изследващи заболяването смятат, че причина за появата му е прекъсване на кръвния поток през феталните пълни артерии в ранния етап на бременността.

Клиничен случай

Доносено момиче, родено по нормален механизъм в АГО-Луковит. Детето е от втора рискова бременност: с данни за прием на антипсихотичен медикамент (Реламакс В6 – съдържащ растителен екстракт от маточина, вит В6 и магнезий), контакт с болни от варицела; коремна травма месец преди раждането. Новороденото е с ниско тегло (2450 грама), в увредено състояние с аномалия на черепа, поради което е консултирано с републикански консултант по неонатология и преведено в УМБАЛ – Плевен за диагностично уточняване и лечение.

При постъпването детето е в задоволително състояние, стабилни жизнени показатели, нормален белодробен и сърдечен статус. Антропометричните показатели – тегло под 3-ти перцентил, ръст и главична обиколка ~ 10ти перцентил (Fenton Growth Chart, 2013), говорят за асиметрична хипотрофия и фетално страдание, възникнали през последните месеци от бременността.

Налице са следните аномалии:

- дефект на върховата част на черепа с недоразвитие

на париеталните и окципиталната кости, аплазия на скалпа в същия участък с проминиране на големи мозъчни съдове, включително и сагитален синус;

- дисморфични, ниско разположени ушни миди;
- върху латералната повърхност на лява подбедрица – ливидно петно с окръглена форма и диаметър ~ 2 см, суспектно за хемангиом;
- в сакралната област, където се проектира краят на гръбначния стълб – снопче от косми без видим синус;
- възседнал V върху IV пръст на ляв крак.

През първите дни от хоспитализацията в клиничната картина доминират симптоми на неврологична дисфункция: епизоди на десатурация (съмнение за субклинични гърчове), снижен мускулен тонус, спонтанни клонуси на крайниците, бързо изчерпващ се сукателен рефлекс. Обективният статус се допълва от иктерична кожа с livedo reticularis, аускултация на систоличен шум с интензитет 2/6 и punctum maximum във второ ляво междуребрие, акцентуирани тонове, подчертано за втори тон. Терапевтичният подход включваше антибиотик, седатива, прокагулант в терапевтична доза, парентерално хранене.

Предвид наличния комплекс от множествени малформации, при детето е направен цитогенетичен анализ, с резултат – 46, XX нормален женски кариотип, без данни за системни бройни и структурни аномалии, както и мозайка.

В края на първата седмица беше налице трайна тенденция към стабилизиране на общото състояние. Персистираше дискретна неврологична находка, сниженият аксиален тонус и по-мудният сукателен рефлекс, но вече е възможно хранене с биберон в покачващи се дози с паралелна редукция на парентералните инфузии до пълното им преустановяване. Кожният колоритет се подобри – иктерът и мрамораността избледняват. Сърдечната шумова находка остана непроменена, но не се наблюдава сърдечна декомпенсация. Инфекция не се доказва и антибиотичната терапия е прекратена. Под влияние на редовно локално третиране на диспластичния участък на скалпа с дефламон се наблюдава начална епителизация в периферните зони.

По време на целия престой основен проблем създаваше наличният дефект на капилицума – апластичният кожен участък на главата с проминащи съдове с неправилен ход. Липсата на нормална кожа бе предпоставка за суперфициране на мекотъканна инфекция. Това доведе до влошаване в общото състояние – фебрилитет, дисколоритет, мускулна хипотония. Микробиологичната проба доказа инфекция с *Klebsiella pneumoniae*, а параклиничните изследвания – системна възпалителна активност. Терапевтичният план си разшири с широкоспектърни антибиотици, трансфузия на биопродукти (донорска кръв и плазма) и вливане на глюко-електролитни разтвори. Локалното третиране на

апластичният кожен участък с антибактериална мрежа оказва добър ефект. Състоянието на новороденото постепенно се стабилизира, инфекцията се овладя, като към края на периода по-голяма част от дефекта си покри със свежа съединителна тъкан. Систоличният сърдечен шум се диагностицира като резултат на междупредсърден дефект, който не бе хемодинамично значим и не доведе до декомпенсация.

По време на хоспитализацията в неонатологичното отделение последователно са извършени консултации с детски кардиолог, дерматолог, неврохирург и генетик. Всяко едно от мненията насочи към различни диагнози и спомогна за сформиранието на диференциалната диагноза по случая.

Извършеното образно изследване КАТ на глава визуализира множествени вродени малформации в областта на мозъчния череп, интрацеребеларен кръвоизлив вляво капсулолатерално и лезии, характерни за хипоксично исхемична енцефалопатия.

На 28-я постнатален ден детето се изписа от неонатологичното отделение в стабилно състояние, приемаше добре с биберон и нагдаваше.

Медицинските грижи продължиха в Дом за медико-социални грижи, гр. Плевен, където по повод на повтарящи се инфекции на засегнатия кожен участък (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*) бе проведено неколккратно системно антибиотично лечение на фона на продължаваща локална обработка. На възраст 2 месеца бе изписано вкъщи.

На 5-месечна възраст бе хоспитализирано в Детска клиника, Плевен след направен в дома си фебрилен гърч и поредна възпалителна активност в зоната на главата – гноевидна секреция и хиперемия. Диагностицира се бронхопневмония, която се повлия добре от приложеното лечение.

Ранната неврологична симптоматика, съчетана с фебрилния гърч, изразената мускулна хипотония и забавеното невро-мускулно развитие (не задържане на глава) мотивират контролен КАТ на глава. Описва се постинфарктна киста в басейна на лява средна мозъчна артерия и наличие на калцификати в мозъчното вещество.

По отношение на апластичния дефект в продължение на 1 година се отбеляза значителна динамика в кожния статус. Под влияние на редовното му локално третиране с дефламол и антибактериална мрежа постепенно по-голямата му част се покри със свежа съединителна тъкан до пълното му епителизиране.

До края на първата година не настъпи компенсация на забавеното неврологично и моторно развитие – персистира мускулна хипотония, детето не може да седи и ходи. Визуализираните патологични мозъчни дефекти явно са причина за абнормна мозъчна активност, която се изяснява чрез периодични тонично-клонични гърчове, на фона

на поддържаща антиконвулсивна терапия. Последващото развитие и оценка на невро-психическото състояние са обект на проследяващия детски невролог.

Обсъждане

Синдромът на Adams-Oliver е рядко наследствено заболяване със специфична морфологична констелация:

Главни клинични белези:

- Aplasia cutis congenita
- Дефекти на терминалните части на крайниците, често придружаващи се от дефекти на скалпа и черепната осификация, вариращи по тежест при различните клинични фенотипове [7]

Малки клинични белези:

- Cutis marmorata telangiectatica congenita
- Вродени сърдечни и съдови малформации [8]

Анатомичните аномалии, асоцииращи се със заболяването, са разнообразни и индивидуални при различните пациенти. Засегнатите новородени имат от един до множество участъци – безкосмени, най-често на върха на черепа, а дълбочината и диаметърът на лезиите може да е различен [9-10]. Откритата рана може да оздравее спонтанно дори без лечение в рамките на няколко месеца, да кърви от оголени кръвоносни съдове, да се превърне в голяма улцерация с насложена тежка инфекция и дори менингит [11-13]. В тежки случаи скалпът и съдовите дефекти, описани по-горе, могат да бъдат свързани с основен костен дефект, включително отсъствие на кост в определени области на черепа.

Вторият главен белег при пациентите със синдром на Adams-Oliver са малформации на пръстите на ръцете и / или краката. В някои случаи са налице необичайно къси пръсти – брахидактилия, поради недостатъчно развитие (хипоплазия) или отсъствие на определени кости в ръцете и / или краката (метакарпални и / или терминални фаланги) [14-16]. При тежките случаи пръстите могат частично или напълно да отсъстват, да има синдактилия или хипопластични нокти. Обикновено голните крайници са по-силно засегнати.

Приблизително 20% от кърмачетата със синдром на Adams-Oliver могат да имат съпътстваща сърдечна аномалия, която се изяснява още след раждането, като най-чести са дефектите на камерната преграда. Други описани вродени сърдечни дефекти при синдром на Adams-Oliver са дефекти на предсърдния септум, двояна изходна гясна камера, Тетралогия на Фало както и белодробна хипертония [17-18]. В зависимост от тежестта на аномалията се развива или не сърдечна недостатъчност.

Втората патологична нокса от страна на сърдечно-съдовата система – cutis marmorata telangiectatica congenita (СМТС), се отнася към групата на малките клинични белези. СМТС се характеризира с необичайни обезцветени петна по

кожата, причинени от дилатирани повърхностни кръвоносни съдове (livedo reticularis telangiectasia). В резултат на това кожата има лилаво или синьо мрамориране [19-20].

При много от засегнатите индивиди се наблюдават и големи лезии (язви) или пълно отсъствие на кожата в засегнатите области. Кожните аномалии на СМТС могат да се подобряват с възрастта. Повече от 50% от засегнатите индивиди имат други свързани аномалии, включително червени до червено-лилави хемангиоми [21].

В някои случаи на синдрома на Adams-Oliver се описват дефекти в мозъчни структури, неврологични проблеми като забавено нервно-психическо развитие и нарушена способност за учене.

Дългосрочната прогноза за индивидите със синдром на Adams-Oliver варира в зависимост от степента на тежест на изявените специфични признаци и симптоми. Леките форми (например тези, които имат само кожни и/или скелетни аномалии) са свързани с по-добра прогноза и нормална продължителност на живота. Хемодинамично значимите сърдечни дефекти и перинаталните церебрални увреди са предпоставка за лоша дългосрочна прогноза.

При нашия пациент веднага след раждането се открива комплекс от аномалии: абнормно развитие на тъканите в областта на вертекса на главата (аплазия на меки тъкани и черепни кости), cutis marmorata telangiectatica congenita и сърдечна шумова находка, насочваща към вродена сърдечна малформация, доказана по-късно (междупредсърден дефект). В хода на заболяването детето е консултирано с различни специалисти, които помагат за изграждането на диференциалната диагноза по случая. От първата консултация с дерматолог се предполага, че се касае за първично абразио при раждането със съдова компонента и насложена вторична инфекция. Мнението на неврохирурга е за вероятна генетична аномалия кранио-ключична дизостаза, която не налага хирургична намеса, а само локална терапия на дефекта. От генетичната консултация първоначално е изказаното мнение за малформативен синдром с възможна тератогенна етиология или хромозомна аномалия, като последната е изключена след нормалния резултат от кариограмата.

Разнообразната клинична картина със съвкупност от аномалии и симптоми засягащи различни системи предизвиква по-задълбоченото и комплексно обсъждане на случая. Оказа се, че описаната клиника при нашия пациент, включва повечето от симптоми на синдром на Adams-Oliver, но липсва един от големите признаци – дефекти на терминалните части на крайниците. Извършена беше рентгенография на пръстите на ръцете и ходилата, при която се установи липса на терминални фаланги. Този факт окончателно потвърди диагнозата синдром на Adams-Oliver.

В нашия случай е диагностицирана интрацеребрална

хеморагия, която може да е следствие или на вазопатия, на друг тип мозъчна дисплазия в този регион или на анамнестичната коремна травма на бременната месец преди раждането. Описаната хипоксично-исхемична енцефалопатия обаче свидетелства за перинатално мозъчно страдание със сигнификантна мозъчна дисфункция, което предполага утежнена неврологична прогноза.

Заклучение

Диагнозата на синдрома на Adams-Oliver може да се подозира още при раждането след идентифицирането на характерните дефекти на скалпа и черепа, малформации на пръстите на ръцете и / или краката в съчетание с вродени сърдечни аномалии и cutis marmorata telangiectatica congenita. Откриването на повечето от аномалиите е възможно дори пренатално чрез фетална морфология. Задължителна при засегнатите семейства е генетичната консултация с цел детайлна оценка за откриване на симптоми, които могат да бъдат свързани със синдрома на Adams-Oliver, семейната анамнеза с генеалогичен анализ и определяне на риска за следващи бременности. Лечението на синдрома е насочено към специфичните симптоми и изисква координирани усилия от екип от специалисти – неонатолози, педиатри, ортопеди, пластични хирурзи, кардиолози, физиотерапевти, невролози.

Библиография

1. Beford HM, Teebi AS. Adams-Oliver Syndrome. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2003;148.
2. Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co. 1997;314.
3. ML, ed. *Birth Defects Encyclopedia*. Dover, MA: Blackwell Scientific Publications; For: The Center for Birth Defects Information Services Inc. 1990;1056.
4. Verdyck P, Holder-Espinasse M, Hul WV, Wuyts W. Clinical and molecular analysis of nine families with Adams-Oliver syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:457-63.
5. Unay B, Sarici SU, Gül D, Akin R, Gökçay E. Adams-Oliver syndrome: further evidence for autosomal recessive inheritance. *Clin Dysmorphol*. 2001;10:223-5.
6. Bamforth JS, Kaurah P, Byrne J, Ferreira P. Adams Oliver syndrome: a family with extreme variability in clinical expression. *Am J Med Genet*. 1994;49:393-6.
7. Toriello HV, Graff RG, Florentine MF, Lacina S, Moore WD. Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita: Adams-Oliver syndrome? *Am J Med Genet*. 1988;29:269-76.
8. Zapata HH, Sletten LJ, Pierpont ME. Congenital cardiac malformations in Adams-Oliver syndrome. *Clin Genet*. 1995;47:80-4.
9. Dyal-Smith D, Ramsden A, Laurie S. Adams-Oliver syndrome: aplasia cutis congenita, terminal transverse limb defects and cutis marmorata telangiectatica congenita. *Australas J Dermatol*. 1994;35:19-22.
10. Koiffmann CP, Wajntal A, Huyke BJ, Castro RM. Congenital scalp skull defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome – Mckusick 10030): further suggestion of autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*. 1988;29:263-8.
11. Beekmans SJ, Wiebe MJ. Surgical treatment of aplasia cutis in the Adams-Oliver syndrome. *J Craniofac Surg*. 2001;12:569-72.

12. Chitayat D, Meunier C, Hodgkinson KA, Robb L, Azouz M. Acrania: a manifestation of the Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44:562-6.
13. Bork K, Pfeifle J. Multifocal aplasia cutis congenita, distal limb hemimelia, and cutis marmorata telangiectatica in a patient with Adams-Oliver syndrome. *Br J Dermatol.* 1992;127:160-3.
14. Arand AG, Ball WS, Crone KR. Congenital scalp defects: Adams-Oliver syndrome. A case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 1991-92;17:203-7.
15. Whitley CB, Gorlin RJ. Adams-Oliver syndrome revisited. *Am J Med Genet.* 1991;40:319-26.
16. David A, Rozé JC, Melon-David V. Adams-Oliver syndrome associated with congenital heart defect: not a coincidence (letter). *Am J Med Genet.* 1991;40:126-7.
17. Patel MS, Taylor GP, Bharya S, et al. Abnormal pericyte recruitment as a cause for pulmonary hypertension in Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet.* 2004;129A:294-9.
18. 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.* 2004;130A:172-5.
19. Jaeggi E, Kind C, Morger R. Congenital scalp and skull defects with terminal transverse limb anomalies (Adams-Oliver syndrome): report of three additional cases. *Eur J Pediatr.* 1990;149:565-6.
20. Küster W, Lenz W, Kääriäinen H, Majewski F. Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome): report of ten cases and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1988;31:99-115.
21. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology.* 5th ed. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications. 1992;519-22.