

Síndrome de Adams-Oliver en dos casos clínicos

Adams-Oliver Syndrom in two clinical cases

Libertad Rivera Alés¹

Manuel Díaz Álvarez^{1*}

Yohandra Calixto Robert¹

Teresa de la Peña Torreira¹

Tamy Izaguirre García¹

¹Servicio de Neonatología. Hospital Pediátrico Universitario “Juan M. Márquez”. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mfdiaz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Adams-Oliver es una enfermedad heterogénea, caracterizada por aplasia cutis congénita y defecto transversal terminal de extremidades, con un amplio espectro fenotípico de malformaciones asociadas. Se han descrito diferentes modos de herencia en esta enfermedad. En el contexto cubano no se ha presentado ni publicado hasta el momento, casos de pacientes afectados por este síndrome

Objetivo: Aportar evidencia que demuestra la presentación de casos con síndrome de Adams-Oliver.

Presentación de casos: Se exponen dos casos de pacientes neonatales con síndrome de Adams-Oliver desde el punto de vista clínico, ambos de presentación esporádica. Además de la aplasia cutis congénita y el defecto transversal terminal de extremidades, uno de los pacientes exhibía cutis marmorata telangiectásica congénita y una anomalía de Ebstein.

Conclusiones: Se exponen dos neonatos con síndrome de Adams-Oliver, ambos de presentación esporádica y uno de estos con una cardiopatía congénita (anomalía de Ebstein) no informada hasta ahora en la literatura.

Palabras clave: síndrome de Adams-Oliver; aplasia cutis congénita; cutis marmorata telangiectásica congénita; defectos de extremidades; anomalías congénitas; cardiopatía congénita; recién nacido.

ABSTRACT

Introduction: The Adams-Oliver syndrome is a heterogenic disease characterized by aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects, with a wide phenotypic spectrum of associated malformations. Different kinds of inheritance of this disease have been described. In Cuba, any cases of patients suffering this syndrome have not been presented or published so far.

Objective: To provide evidence demonstrating the presentation of cases with Adams-Oliver syndrome.

Cases report: Two cases of neonatal patients with Adams-Oliver syndrome are presented from the clinical point of view, both of which are sporadic. In addition to the aplasia cutis congenita and the terminal transverse defect of the limbs, one of the patients presented congenital cutis marmorata telangiectatic and Ebstein anomaly.

Conclusions: Two newborns cases with Adams-Oliver syndrome, both of sporadic presentation and one of these with a congenital heart disease (Ebstein anomaly) not previously reported in the literature are presented.

Keywords: Adams-Oliver syndrome; aplasia cutis congénita; congenital cutis marmorata telangiectatic; limb's defect; congenital anomalies; congenital cardiopathy; newborn.

Recibido: 03/04/2018

Aprobado: 06/07/2018

INTRODUCCIÓN

En 1945, Adams y Oliver fueron los primeros en describir la asociación de aplasia cutis congénita (ACC) con defectos terminales transversos de extremidades.⁽¹⁾ Desde entonces, una amplia gama fenotípica ha sido descrita^(2,3,4,5) en estos pacientes conocido como síndrome de Adams-Oliver (SAO), que se presenta desde casos con defectos ligeros hasta defectos graves que puedan comprometer la vida del paciente.

La ACC se localiza principalmente en el vertex del cráneo y puede asociarse a diferentes grados de daño al periostio, al hueso y a la duramadre. Algunos informes describen anomalías severas del sistema nervioso central, además de alteraciones cardiovasculares, cutáneas, gastrointestinales y genitourinarias, lo cual ensombrece el pronóstico de estos pacientes.^(2,3,4,5) Se transmite por un patrón autosómico dominante pero también se han descrito formas autosómicas recesivas y formas esporádicas.^(2,6,7) Este síndrome es una entidad poco frecuente aunque existen publicaciones de algunos casos a nivel universal y apenas en el ámbito latinoamericano.^(8,9,10,11) En Cuba no se ha registrado pacientes afectados por este síndrome. En este trabajo se presentan dos casos con SAO, desde el punto de vista clínico, diagnosticados en la etapa neonatal, con el objetivo de aportar evidencia que demuestran la existencia de los primeros casos con este síndrome en Cuba.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1. Recién nacido masculino de 1 día de vida, primer y único hijo de padres no consanguíneos (madre de 23 años y padre de 46 años) sin antecedentes familiares patológicos relacionados con el caso. Embarazo bajo control médico que cursa con diabetes gestacional, sin otras afecciones.

Nace de un parto distócico por cesárea a las 38,1 semanas de gestación, por la diabetes gestacional materna y cardiopatía congénita de diagnóstico prenatal del caso de estudio. Puntaje de Apgar 9/9, peso 2 700 g, talla 49 cm, circunferencia cefálica 33 cm y torácica 32 cm.

La exploración física demostró aplasia cutis y acránea parcial sobre el vértex, con afectación de ambos huesos parietales y el occipital, con encéfalo y seno venoso expuestos, cubiertos por una delgada membrana translúcida y avascular; cutis marmorata telangiectásica generalizado, acentuado a la exposición al ambiente climatizado frío, notable prominencia de red venosa en abdomen, con mayor ingurgitación al llanto (Fig. 1).



Fig. 1 - Superior: aplasia cutis yacránea parcial sobre el vertex, con encéfalo y seno venoso expuestos, cubiertos por una delgada membrana traslúcida y avascular, notable prominencia de venas rodeando la lesión. Inferior: cutis marmorata telangiectásica generalizado, y notable prominencia de red venosa en abdomen.

Ruidos cardiacos arrítmicos, de buena intensidad, soplo sistólico III-IV/VI en mesocardio; hipoplasia de falanges distales en pie derecho y ausencia de falange distal con pérdida de continuidad de la piel hacia el ápice del primer dedo de ese pie; ausencia de falanges distales en todos los dedos del pie izquierdo, con ausencia de piel hacia el ápice del primer dedo de ese pie. Hipoplasia de las falanges distales de todos los dedos de ambas manos con hipoplasia ungueal (Fig. 2).



Fig. 2 - Superior: acortamiento de falanges distales e hipoplasia ungueal de mano izquierda. Inferior: truncaciones de las falanges distales de pie izquierdo y del primer dedo del pie derecho, con hipoplasia de falanges distales e hipoplasia ungueal de los demás dedos del pie derecho y áreas necróticas en cicatrización de ambos pies.

Ecocardiografía: asimetría de 4 cavidades con rechazo del septum interventricular hacia cavidades izquierdas. Dilatación de la aurícula derecha e implantación algo baja de la válvula tricúspide displásica (anomalía de Ebstein).

Examen oftalmológico: no encontró alteraciones.

Egresó del servicio de neonatología con seguimiento por especialistas de cardiología, neonatología, genética y neuropediatría.

Caso 2. Recién nacido femenina de 1 día de vida, cuarto hijo de padres no consanguíneos (madre de 34 años hipertensa y padre de 50 años), sin antecedentes familiares patológicos relacionados con el caso. Embarazo normal bajo control médico.

Nace de parto distócico por cesárea iterada, a las 37,4 semanas de gestación, puntaje de Apgar 3/7, con un peso de 2 700 g, talla 49,5 cm, circunferencia cefálica de 31 cm y torácica de 30 cm.

Al examen físico se encontró aplasia de piel y tejido celular subcutáneo en cráneo, en la zona inter parieto-occipital de 5 a 6 cm que deja ver la duramadre con un islote óseo y otro defecto en región occipital de 2 cm de diámetro con iguales características (Fig. 3).

En las extremidades presenta polidactilia axial en ambas manos, insertados en base del 5to. dedo, sindáctilia del 3er. y 4to. dedo del pie derecho, polidactilia en ambos pies. Pliegue simiesco en mano izquierda (Fig. 4).

Algunos rasgos dismórficos fueron implantación baja de las orejas y engrosamiento y aplanamiento de la base de la nariz.

Egresó del servicio de neonatología con seguimiento por especialistas en neonatología, genética y neuropediatría.

Por los hallazgos clínicos y los complementarios realizados se orientaron ambos casos como SAO.



Fig. 3 - Aplasia de piel y tejido celular subcutáneo en cráneo, en la zona inter parieto-occipital de 5 a 6 cm. que deja ver la duramadre con un islote óseo y otro defecto en región occipital de 2 cm de diámetro con iguales características.



Fig. 4 - Superior: sindáctila del 3er. y 4to. dedo del pie derecho, polidactilia en ambos pies. Inferior: polidactilia axial en ambas manos, insertados en base del 5to.dedo.

DISCUSIÓN

El SAO es un trastorno descrito en 1945 por *Forrest Adams* y *C. Peter Oliver*⁽¹⁾ que se asocia a ACC, acompañado o no de defectos del cráneo de severidad variable, con un rango muy amplio de defectos en las porciones terminales transversas de las extremidades y cutis marmorata telangiectásica congénita.^(4,5,6,8,12,13) Presentan un cuadro clínico fenotípico y genotípicamente heterogéneo, con un amplio espectro de manifestaciones asociadas.⁽⁶⁾ Se estima una frecuencia de 0,44/100 000 recién nacidos vivos.⁽⁶⁾

La ACC se observa en la zona posterior de la región parietal o vertex en forma de lesiones que oscilan entre 0,5 y 10 cm asociada a dilatación de venas tortuosas^(3,5,11) y defectos en los huesos parietales. Varias anomalías intracraneales pueden acompañar a la afectación de la ACC.⁽⁴⁾

Los defectos en las porciones terminales transversas de las extremidades son malformaciones en forma de truncaciones de las falanges distales que propician su ausencia o hipoplasias. Se han descrito casos de sindactilia (ósea o cutánea) entre 2do. y 3er. dedo, reducción de las falanges proximales y medias, polidactilia, ectrodactilia, hipoplasia de metatarsos, hipoplasia ungueal, pie varo equino, ausencia de la parte distal del miembro, micromielia y braquipodia.^(4,5,6,9,12,14) De esta manera, hay una amplia variabilidad en el rango de severidad, por lo que puede presentarse desde ausencia completa de pies y manos a solo ligeras manifestaciones o apariencia normal. Por lo general, están más afectadas las extremidades inferiores.⁽¹⁵⁾

Con cierta regularidad se hallan cardiopatías congénitas como coartación aórtica y defectos de septo ventricular y atrial, estenosis subaórtica y aórtica, estenosis de las venas pulmonares, tetralogía de Fallot, válvula mitral en paracaídas, válvula aórtica bicúspide y atresia pulmonar.^(3,6,13,14,16)

Se ha asociado a anomalías neurológicas y del sistema nervioso central como meningitis secundaria a infecciones por medio del defecto cutáneo, encefalocele, quistes poroencefálicos, microcefalia, displasia cortical, paquigiria, hipoplasia asimétrica cerebelar, epilepsia, microcefalia, hipoplasias del cuerpo caloso, calcificaciones intracraneales del tipo de las infecciones TORCH, displasia de la corteza cerebral e hidrocefalia y retraso psicomotor.^(5,6,14)

Otras anomalías poco comunes incluyen hipoplasia del nervio óptico, microftalmia, alteraciones oculares, malformación del vítreo y la retina, cataratas congénitas bilaterales, defectos en los pabellones auditivos, apéndices cutáneos de los dedos de los pies, ACC de la rodilla, hiperpigmentaciones focales, hemangiomas, malformaciones arteriovenosas del cuero cabelludo, criptorquidia, politelia, retraso del crecimiento, déficit mental, baja talla, esclerosis hepatoportal, anomalías intrahepáticas, fibrosis portales, dolicocefalia y paladar hendido, aplanamiento de la base de la nariz^(4,5,8,12,17)

Snapé⁽⁴⁾ y otros, sugieren el uso de criterios mayores y menores para ayudar a alcanzar el diagnóstico de SAO. La ACC, las anomalías transversas distales de las extremidades y el antecedente familiar de SAO son considerados como signos mayores para el diagnóstico. El cutis marmorata telangiectásico congénito, los defectos cardiovasculares y el resto de las

manifestaciones son considerados signos menores. La presencia de dos signos mayores es suficiente para hacer el diagnóstico. La combinación de un criterio mayor y uno menor coloca al paciente en un alto índice de sospecha.⁽⁴⁾

Nuestros pacientes, ambos, presentaron ACC y anomalías transversas distales de las extremidades como signos mayores. El caso 1 presentaba además cutis marmorata telangiectásica y cardiopatía congénita como signos menores. La cardiopatía diagnosticada por ecocardiografía fue una anomalía de Ebstein, no publicada en la literatura revisada, aunque sí se ha señalado atresia o incompetencia de la válvula tricúspide.⁽⁵⁾

La mayoría de los casos tienen un patrón de herencia autosómica dominante con expresión variable intra- e interfamiliar, recientemente asociada con la mutación del gen ARHGAP31 localizado en 3q13 resultando en pérdida de la actividad del CDC42 con disrupción de la estructura de actina del citoesqueleto celular, y con la mutación del gen RBPJ en 4p15. También ha sido demostrada la herencia autosómica recesiva, además, la ocurrencia de casos esporádicos. Se señala que no hay diferencias en la expresión clínica de esta afección para cualquiera de los patrones de herencia referidos. Se han identificado seis genes causales: ARHGAP31 ya mencionado, DOCK6, EOGT, RBPJ, NOTCH1, and DLL4.^(5,18,19,20)

En nuestros pacientes no se recogieron antecedentes familiares de esta enfermedad, ni hay consanguinidad, por lo que planteamos que se tratan de casos de presentación esporádicos. Varios autores relacionan la edad avanzada del padre con la presentación de este síndrome⁽⁶⁾ y en estos dos casos los padres, aunque no pueden conceptualizarse como de edad avanzada, llama la atención la diferencia de edades, pues ambos tenían más de 15 años concernientes a las respectivas madres.

La patogenia es desconocida. Inicialmente *Adams y Oliver*⁽¹⁾ sugirieron que se debía a detención del desarrollo o ausencias de ciertas partes del esqueleto y tejidos blandos. Actualmente la teoría vascular es la más aceptada, en la que se plantea una predisposición intrínseca a la interrupción del flujo sanguíneo de los pequeños vasos durante la embriogénesis. Esta anomalía vascular pudiera ser el resultado de un defecto genético que cause disminución de la estabilidad de los vasos sanguíneos embrionarios hacia las fuerzas tensoras en el período de 6 a 8 semanas de vida embrionaria.⁽⁶⁾ La presencia de cutis marmorata y de venas dilatadas y tortuosas en el vertex son considerados indicadores de una predisposición a un compromiso vascular en ciertas áreas como el vértex y los miembros.⁽⁶⁾ La presentación de un amplio espectro de manifestaciones clínicas implica la recomendación de una atención multidisciplinaria.

Debido a lo expuesto anteriormente el pronóstico es muy variable y va a depender fundamentalmente del grado de afectación del sistema nervioso central y el sistema cardiovascular.

En conclusiones podemos decir que estamos en presencia de dos pacientes con SAO, ambos de presentación esporádica y uno de estos con una cardiopatía congénita (anomalía de Ebstein) no informada hasta ahora en la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man due to arrested development. *J Hered.* 1945;39:3-7.
2. Tollefson MM. Aplasia Cutis congénita. *Neo Review.* 2012;13(5):e285-e92.
3. Zapata HH, Sletten LJ, Pierpont ME. Congenital cardiac malformations in Adams-Oliver syndrome. *Clin Genet.* 1995;47(2):80-4.
4. Snape KMG, Ruddy D, Zenker M, Wuyts W, Whiterford M, Johnson D, et-al. The spectra of clinical phenotypes in aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1860-81. Access: 2018/04/03. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.32708>
5. Hased S, Li S, Mulvihill J, Aston C, Palmer S. **Adams-Oliver** syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):790-800. Access: 2018/04/03. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.37889>.
6. Martínez-Frías ML, Arroyo Carrera I, Jiménez Muñoz-Delgado N, Nieto Conde C, Rodríguez-Pinilla E, Urioste Azcorra M, et al. Síndrome de Adams-Oliver en nuestro medio: Aspectos epidemiológicos. *An Esp Pediatr.* 1996;45:57-61. Access: 2018/04/03. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/45-1-12.pdf>
7. Tekin M, Bodurtha J, Ciftci E, Arsan S. Further family with possible autosomal recessive inheritance of Adams-Oliver syndrome [letter]. *Am J Med Genet.* 1999;86:90-1. Access: 2018/04/03. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990903\)86:1%3C90::AID-AJMG20%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990903)86:1%3C90::AID-AJMG20%3E3.0.CO;2-9)
8. González Burgos L, Di Martino Ortiz B, Lacarrubba L. Síndrome de Adams-Oliver. Presentación de un caso de expresión incompleta. *Pediatría (Asunción).* 2011;38(3):221-4. Access: 2018/04/03. Available at: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v38n3/v38n3a08.pdf>

9. Cordisco MR, Velasquez F, Lanoel A, Lim I, Persico S. Un caso de síndrome de Adams-Oliver con venas congénitas, dilatadas y persistentes en el cuero cabelludo. *Dermatol Pediatr Latinoam.* 2012;10(3):102-5. Acceso: 24/03/2018. Disponible en: http://www.revista-sladp.com/sites/default/files/3.1.Comunicacion_de_casos.AdamsOliver.pdf
10. Soares JA, Ramirez C, Ferreira Ventura LA, Ingraci Barbosa MA. Síndrome de Adams-Oliver – descrição clínica e acompanhamento da evolução de um caso. *Rev Inst Ciênc Saúde.* 2009;27(2):136-9. Acceso: 24/03/2018. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0104-1894/2009/v27n2/a007.pdf>
11. Sevilla-Montoya R, Ríos-Flores B, Moreno-Verduzcoc E, Domínguez-Castro M, Rivera-Pedroza CI, Aguinaga-Ríos M. Fenotipo grave en dos medio hermanas con síndrome de Adams Oliver. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(3):e108-e12. Acceso: 24/03/2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v112n3/v112n3a17.pdf>
12. Zakanj Z, Bedek D, Kotrulja L, OzanicBulic S. **Adams-Oliver** syndrome in a newborn infant. *Int J Dermatol.* 2014;55(2):215-7. Access: 2018/04/03. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ijd.12469>
13. Dehdashtian A, Dehdashtian M. **Adams-Oliver** syndrome: A case with full expression. *Pediatr Rep.* 2016;8(2):6517. Access: 2018/04/03. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933813/pdf/pr-2016-2-6517.pdf>.
14. Pérez-García C, Martín YR, del Hoyo AA, Rodríguez CM, Domínguez MC. **Adams-Oliver** syndrome with unusual central nervous system findings and an extrahepatic portosystemic shunt. *Pediatr Rep.* 2017;9(2):7211. Access: 2018/04/03. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494440/pdf/pr-9-2-7211.pdf>
15. Salvador J, Casas J. Catálogo de síndromes polimalformativos congénitos con anomalías oculares. Barcelona: Instituto Municipal de Salud Pública y Ayuntamiento; 2015. Acceso: 03/04/2018. Disponible en: <http://docplayer.es/31217-Catalogo-de-sindromes-polimalformativos-congenitos-con-anomalias-oculares.html>
16. Uyeda T, Echizenya T, Eto S, Ohtani K, Sato T, Takahashi T, et al. Adams–Oliver syndrome and familial MYH9 mutation. *Pediatr Int.* 2012;54:407-09. Access: 2018/04/03. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1442-200X.2011.03466.x>
17. Van Geyzel L, Gribbon C, Bradley S, Duffy D. **Adams-Oliver** syndrome associated with gastrointestinal malformations. *BMJ Case Rep.* 25 Nov 2016. doi:10.1136/bcr-2016-217959. Access: 2018/03/26. Available at: <http://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-217959.full.pdf>

18. Jones KM, Silfvast-Kaiser A, Leake D, Diaz LZ, Levy ML. **Adams-Oliver** syndrome type 2 in association with compound heterozygous DOCK6 mutations. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(5):e249-e53. Access: 2018/03/26. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/pde.13239>
19. Cohen I, Silberstein E, Perez Y, Landau D, Elbedour K, Langer Y, et al. Autosomal recessive Adams–Oliver syndrome caused by homozygous mutation in EOGT, encoding an EGF domain-specific O-GlcNAc transferase. *Eur J Hum Gen.* 2013:1-5. Access: 2018/03/26. Available at: <http://www.nature.com/articles/ejhg2013159.pdf>
20. Shaheen R, Faqeih E, Sunker A, Morsy H, Al-Sheddi T, Shamseldin HE, et al. Recessive mutations in DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams-Oliver syndrome. *Am J Human Gen.* 2011;89:328-33. Access: 2018/04/03. Available at: <http://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297%2811%2900303-X.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses, tanto en la realización de este trabajo como en la redacción del documento.