

Σύνδρομο καμπτομελικής δυσπλασίας: Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά μιας σπάνιας διαμαρτίας περί τη διάπλαση σε ένα από τα δύο έμβρυα δίδυμου κυήσεως

Κόνδη-Παφίτη Α., Παπαδιάς Κ., Καϊρη-Βασιλάτου Ε., Γούλα Κ.,
Κοντογιάννη Κ., Φιλιππίδου Α.

Campomelic dysplasia in one fetus of a twin pregnancy. A case report.

Kondi-Pafiti A., Papadias K., Kairi-Vassilatou E., Goula K., Kontoyanni K., Filippidou A.
Pathology Dept. and 2nd Clinic of Obstetrics and Gynecology, Areteion-University
Hospital, Athens, Greece.

A case of campomelic dysplasia in one male fetus of a twin pregnancy is reported. This rare skeletal dysplasia is characterized by shortening and bowing of the extremities and other skeletal, extrasketal and cartilaginous lesions. These findings characterize a heterogenous group of skeletal disorders that may be sporadic or inherited by the autosomal recessive character, often showing anomalies of sexual development as well. The development of this dysplasia in one of the two fetuses of a twin monochorionic pregnancy is a unique event. Its radiological and pathological characteristics are described.

Key words: camptomelic dysplasia, osseous dysplasia

Το σύνδρομο της καμπτομελικής δυσπλασίας (ΚΜΔ) είναι μία ετερογενής ομάδα συγγενών διαμαρτιών περί τη διάπλαση, με εκδήλωση κατά το πλείστον σποραδική και ενίοτε κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από βράχυνση και κάμψη των μακρών οστών και πολλές εξωσκελετικές ανωμαλίες.

Παρουσιάζεται μοναδική περίπτωση καμπτομελικής δυσπλασίας επί του ενός εμβρύου διδύμου μονοχοριακής κυήσεως και ανασκοπούνται τα κλινικά, εργαστηριακά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της περίπτωσης.

Λέξεις-κλειδιά: Καμπτομελική δυσπλασία, Οστική δυσπλασία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καμπτομελική δυσπλασία (ΚΜΔ) είναι μία σπάνια σκελετική δυσπλασία που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Maroteaux και συν¹. Χαρακτηρίζεται από βράχυνση και κάμψη των κάτω άκρων σε συνδυασμό με άλλες σκελετικές ανωμαλίες της κεφαλής, του θώρακα, της σπονδυλικής στήλης, των χόνδρων ως και διαταραχές διάπλασης του γεννητικού συστήματος². Παρουσιάζεται στην εργασία αυτή η εξαιρετικά σπάνια περίπτωση ΚΜΔ σε ένα από τα δύο έμβρυα μονοχοριακής δίδυμης κύησης. Η περίπτωση αυτή επίσης είναι μοναδική σε σύνολο 1.250 νεκροτομών εμβρύων και νεογνών, που έγιναν στο Εργαστήριο μας κατά την τελευταία 15ετία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 31 ετών (με ιστορικό 4 κύσεων εκ των οποίων 3 αποβολές) προσήλθε στο Νοσοκομείο την 22^η εβδομάδα κύησης λόγω επίμονης κοιλιακής αιμόρροιας, από την αρχή της εγκυμοσύνης. Άμεση υπερηχογραφική απεικόνιση της μήτρας αποκάλυψε την παρουσία δύο ζώντων εμβρύων. Το πρώτο έμβρυο (Α) ήταν φυσιολογικό κατά τους υπερηχογραφικούς ελέγχους. Το δεύτερο έμβρυο (Β) είχε κοντά και κεκαμμένα μηριαία οστά, κνήμη και περόνη. Κατά την 26^η εβδομάδα της κύησης η ασθενής παρουσίασε ολιγοϋδράμνιο, επήλθε δε αυτόματη ρήξη θυλακίου και πρόωρος τοκετός κατά τη διάρκεια της 29^{ης} εβδομάδας της κύησης.

Το πρώτο νεογνό (Α) ήταν άρρεν και είχε βάρος 850 gr, και μήκος κεφαλής-πέλματος 35 cm. Ήταν αρτιμελές και έζησε 20 λεπτά μετά τον τοκετό, οπότε και κατέληξε με στοιχεία αναπνευστικής δυσχέρειας.

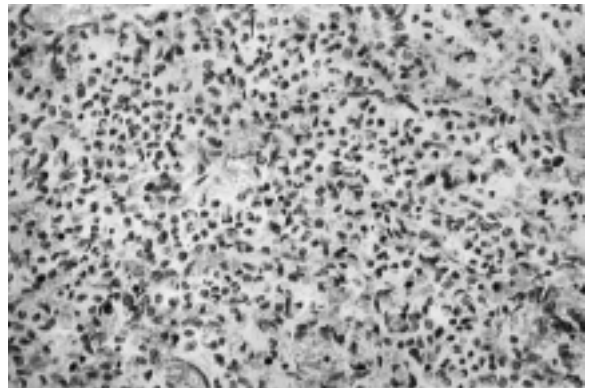
Το δεύτερο έμβρυο (Β) γεννήθηκε νεκρό, ήταν επίσης άρρεν, βάρους 800 gr και μήκους 26 cm. Ο ακτινολογικός έλεγχος των εμβρύων (Εικ. 1) έδειξε ότι το έμβρυο Α ήταν κατά φύση, ενώ το έμβρυο Β παρουσίαζε πολλές διαμαρτίες διαπλάσεως, κεκαμμένα μηριαία οστά, κεκαμμένες κνήμες και περόνες άμφω, εξάρθρωση του ισχίου και υποπλασία ωμοπλάτης άμφω και ανωμαλίες σπονδύλων με απουσία πυρήνων οστεοποίησης κατά τα σώματα των σπονδύλων. Υπήρχαν 11 ζεύγη πλευρών.

Η όλη εικόνα, ακτινολογικά, αντιστοιχεί σε σύνδρομο καμπτομελίας-ΚΜΔ.

Η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε τα εξής:
Έμβρυο Α: Απουσία συγγενών διαμαρτιών περί τη διάπλαση. Παρουσία εκτεταμένης ενδοκυψελιδικής αιμορραγίας, εισρόφησης αμνιακού υγρού και λευκοκυτταρικής διήθησης των πνευμόνων (Εικ. 2). Εγκεφαλική αιμορραγία. Αιτία θανάτου θεωρείται η ανοξία επί εδάφους ενδομητρίου λοιμώξεως (πνευμονίτις).



Εικόνα 1. Ακτινολογικός έλεγχος εμβρύων διδύμου κύησης 29^{ης} εβδομάδας. Έμβρυο Α (Δεξιά) κ.φ., Έμβρυο Β (Αριστερά) υπολειπόμενη ανάπτυξη, κεκαμμένα κάτω άκρα, υποπλασία ωμοπλάτης, 11 ζεύγη πλευρών, ανωμαλίες σπονδύλων.



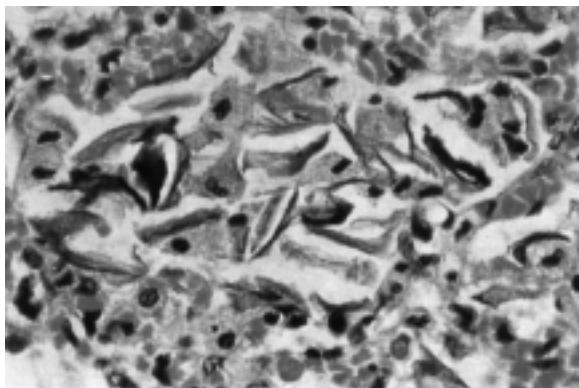
Εικόνα 2. Ιστολογική τομή πνευμόνων εμβρύου Α με εκτεταμένη λευκοκυτταρική διήθηση (πνευμονίτις) και υπεραϊμία (A&H x100).

Εμβryo Β: Παρουσίαζε πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες: επίπεδη ρινική γέφυρα, σύνδρομο καμπτομελίας τύπου των μακρών μελών, βραχυμελία και καμπτομελία κνήμης-περόνης, μικροστομία, ατελής σύγκλειση υπερώας. Διάταση των πλαγίων κοιλιών εγκεφάλου στοιχεία εγκεφαλικής αιμορραγίας. Εισρόφηση αμνιακού υγρού στους πνεύμονες (Εικ. 3), υπεραϊμία των σπλάχνων. Εξωτερικά γεννητικά όργανα άρρενος: όρχεις στο στόμιο των βουβωνικών πόρων. Η εξέταση μετά από κατάλληλη επεξεργασία του χονδρικού ιστού από τα κάτω άκρα δεν έδειξε παθολογικές αλλοιώσεις.

Η εξέταση του πλακούντα έδειξε διαμνιακό-μονοχοριακό πλακούντα με έντονες αλλοιώσεις χοριοαμνιονίτιδος, πλακουντίτιδος και ομφαλίτιδος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καμπτομελική δυσπλασία είναι μία σπάνια μορφή νανισμού χαρακτηριζόμενη από κοντά και κεκαμμένα άκρα. Η συχνότητά της αναφέρεται ως 0.05-0.09/10.000 γεννήσεις³. Περιγράφεται εμφάνιση σποραδική και κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομικότητα⁴, συνδυαζόμενη με φυλετική αντιστροφή (sex-reversal) που εκδηλώνεται σαν 46ΧΥ καρυότυπος με φαινότυπο δήλεος. Οι ασθενείς έχουν γεννητικά όργανα δήλεος, κόλπο, μήτρα και σάλπιγγες. Παθολογοανατομικές μελέτες περιγράφουν ατελώς διαφοροποιημένο ωοθηκικό ιστό ή γοναδικό ιστό με ορχική διαφοροποίηση⁵. Η καμπτομελική δυσπλασία και η αυτο-



Εικόνα 3. Ιστολογική τομή πνευμόνων εμβρύου Β με εισρόφηση αμνιακού υγρού, υπεραϊμία και αιμορραγική διήθηση (A&H x250).

σωματική ΧΥ φυλετική αναστροφή φαίνεται ότι οφείλονται σε μετάλλαξη του SRY-συνδεδεμένου γονιδίου SOX9 στην περιοχή 17q⁵⁻⁹.

Η κλινική εικόνα της ΚΜΔ, όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες^{4,10,11}, χαρακτηρίζεται συνήθως από βάρος εμβρύου υπολειπόμενο για την ηλικία ή και φυσιολογικό, με μικροκεφαλία, δυσανάλογα βραχύ δώρακα, κοντά άκρα και έντονη υποτονία των νεογνών. Το πρόσωπο και η ρινική γέφυρα είναι επίπεδα. Οι βλεφαρικές σχισμές είναι στενωμένες και δίνουν την εντύπωση του υπερτελορισμού. Υπάρχει συχνά μικροστομία, σκολίωση της σπονδυλικής στήλης, ενώ οι χείρες μπορεί να παρουσιάσουν βραχυδακτυλία. Τα κάτω άκρα είναι κοντά και κεκαμμένα με εντυπώματα στο δέρμα. Συνυπάρχει συχνά εξάρθρωση του ισχίου και ραιβοϊπιποδία.

Βάσει της ακτινολογικής εικόνας διακρίνονται τρεις τύποι ΚΜΔ: 1) ο τύπος της κρανιοστενώσεως μετά βραχέων οστών, 2) ο τύπος της νορμοκεφαλίας μετά βραχέων οστών, και 3) ο τύπος μετά μακρομελίας, χαρακτηριζόμενος από μικρού βαθμού βράχυνση και γωνίωση των μακρών οστών και πολλαπλές άλλες σκελετικές και εξωσκελετικές ανωμαλίες^{10,12}. Τα έμβρυα πεθαίνουν ενδομητρίως ή κατά τη νεογνική περίοδο, λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας οφειλόμενης στη βραχεία και στενωμένη δωρακική κοιλότητα.

Σήμερα, η προγεννητική διάγνωση είναι επιτυχής μετά τη 18^η εβδομάδα κύησης με τη χρήση υπερήχων υψηλής ανάλυσης. Ο υπολογισμός του μήκους και της μορφολογίας των μηριαίων οστών των εμβρύων με υπερήχους (real-time) επιτρέπει την ακριβή ανίχνευση της δυσπλασίας αυτής.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης μπορούν να διαγνωστούν η παρουσία βράχυνσης των άκρων, σχισμής στην υπερώα, η υποπλασία της ωμοπλάτης, ο υπερτελορισμός, η μικροκεφαλία, η υδρονέφρωση και ο υδροκέφαλος⁵. Τα προσβεβλημένα έμβρυα γεννιούνται νεκρά ή αποθνήσκουν άμεσα μετά τη γέννηση ή του πρώτους μήνες της ζωής λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας και σπάνια κάποιο επιβιώνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το μεγαλύτερο σε ηλικία αναφερόμενο παιδί έζησε μέχρι ηλικίας 17 ετών¹¹. Στην περίπτωση μας μόνο το ένα από τα δύο έμβρυα της διδύμου κυήσεως είχε ΚΜΔ και από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η δεύτερη περίπτωση που περιγράφεται στη βιβλιογραφία^{13,14}.

Η απουσία παθολογικών αλλοιώσεων κατά την ιστολογική εξέταση του χόνδρου στην περίπτωση μας συνηγορεί με την άποψη ότι η ΚΜΔ οφείλεται βασικά σε διαταραχές των κινητικών μυών που προσφύονται στα μακρά οστά και όχι σε πρωτογενή διαταραχή της χονδρικής ανάπτυξης^{10,11}.

Τελευταία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ΚΜΔ χωρίς εμφανή καμπτομελία¹⁵.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι πολύτιμος στην ανίχνευση των σκελετικών ανωμαλιών σε έμβρυα με ΚΜΔ και ο ρόλος του στην περαιτέρω εξέλιξη της εγκυμοσύνης είναι αποφασιστικός.

Οι μητέρες πρέπει να καθοδηγηθούν εγκαίρως σε προγεννητικό έλεγχο ώστε να υπάρχει ο σωστός σχεδιασμός και επιμελής παρακολούθηση μετέπειτα κυήσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maroteaux P, Spranger J, Opitz JM et al. Le syndrome campomelique. *Presse Med* 79:1157, 1971.
2. Hall BD, Spranger J. Campomelic dysplasia: further elucidation of a distinct entity. *Am J Dis Child* 134:285, 1980.
3. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 35:88, 1989.
4. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 11th ed, The John Hopkins University Press, Baltimore, 1994.
5. Mansour S, Hall CM., Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet* 32(6):415, 1995.
6. Chen H, Mirkin D, Nang S. A de novo 179 paracentric inversion mosaicism in a patient with Beemer-Langer type short rib polydactyly. *Am J Med Genet* 53:165-169, 1994.
7. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex-reversal caused by mutations in a SRV-related gene. *Nature* 372:525, 1994.
8. Savarirayan R, Robertson SP, Bankier A, Roger JC. Variable expression of campomelic dysplasia in a father and his 46, XY daughter. *Pediatr Pathol Mod Med* 22(1):37-46, 2003.
9. Argentaro A, Sim H, Kelly S. A SOX9 defect of calmodulin-dependent nuclear import in campomelic dysplasia/autosomal sex reversal. *Biol Chem* 278(36):33839-33847, 2003.
10. Gilbert-Barnes E. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Mosby, St. Louis, 1997:1452-1453.
11. Austin GE, Gold RH, Mirra JM et al. Long-limbed campomelic dwarfism: a radiologic and pathologic study. *Am J Dis Child* 134:1035, 1980.
12. Balear I, Bieber FR. Sonographic and radiologic findings in campomelic dysplasia. *Am J Radiol* 141:481, 1983.
13. Moedjono SJ, Crandall BF, Sparkes RS et al. The campomelic syndrome in a singleton and monozygotic twins. *Clin Genet* 18:397-401, 1980.
14. Baldwin VJ. *Pathology of multiple pregnancy*. Springer-Verlag, New York, 1994:170-172.
15. Friedrich U., Schaefer E., Meinecke P. Campomelic dysplasia without overt campomelia. *Clin Dysmorphol* 1(3): 172, 1992.

Corresponding author

Dr A. Kondi-Pafiti
 Assoc. Professor University of Athens
 Director, Dept. of Pathology,
 Areteion Hospital,
 V. Sofias 76, 11528 Athens
 Tel. 210 7286150, Fax: 210 6457206,
 e-mail: akondi@med.uoa.gr

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Dr A. Κόνδη - Παφίτη
 Αναπληρ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών
 Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου
 Αρεταίειο Νοσοκομείο
 Β. Σοφίας 76,
 11528, Αθήνα.
 Τηλ.: 210 7286150, Fax: 210 6457206,
 e-mail: akondi@med.uoa.gr