

КАМПТОМЕЛИЧНА ДИСПЛАЗИЈА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Радмила КОШ¹, Биљана МЕЂО¹, Слободанка ГРКОВИЋ¹, Димитрије НИКОЛИЋ¹,
Силвија САЈИЋ¹, Јелена ИЛИЋ¹

¹Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Камптомелична (кампомелична) дисплазија је веома ретка, тешка остеохондродисплазија коју одликују вишеструке костне и неке малформације, са леталним исходом најчешће у новорођеначком периоду. Типична аномалија према којој је синдром добио име су савијене кратке и дуге кости доњих екстремитета, најчешће фемура, што се манифестује кратким и савијеним ногама. Удубљење коже на предњој страни потколенице је такође обележје овог синдрома. Најтежи облици се наслеђују аутозомно доминантно, мутацијом гена *Sox9*, који се налази на хромозому 17, са смртним исходом одмах по рођењу. Лакши облици настају балансираном транслокацијом *t(13; 17)* и најдуже описаним животним веком до треће декаде. Већина болесника са мушким кариотипом има женски фенотип. Приказујемо случај женског новорођенчета из породице без консангвинитета код које су уочени типични знаци камптомеличне дисплазије, са малом телесном дужином (46 cm), макрокранијом (обим главе 39 cm) и долихокранијом, хидроцефалусом, кратким трупом и ногама. Осим тога, грудни кош је био узак, а доњи екстремитети савијени, фаланге на рукама и ногама кратке; забележена је хипоплазија ноката. Уочени су: велика предња фонтанела, мало и равно лице, хипертелоризам очију, велико чело, угнута, шира база носа, расцеп непца, микрогнатија, уши усађене ниско и позади. На предњој страни обе потколенице је упадљиво типично удубљење коже. На рендгенограму костију уочене су следеће промене: кратки, антериорно савијени фемури, хипоплазија карлице, вратних пршљенова и лопатица, једанаест пари ребара која су уска, луксација кукова. Кариотип је био нормалан, женски, 46, XX. Од рођења дете је боловало од инсуфицијенције дисајних органа, која се постепено погоршавала и довела до смрти другог дана по рођењу, као што се описује код ових болесника.

Кључне речи: камптомелична дисплазија; кампомелична дисплазија; остеохондродисплазија; новорођенче

УВОД

Спорадични описи болесника код којих су уочене одлике камптомеличне дисплазије (КД) налазе се у литератури у првој половини двадесетог века у оквиру ентитета познатог као „конгенитална искривљеност дугих костију”. Први засебан опис су објавили Шпрангер (*Spranger*) и сарадници 1970. године [1]. Касније су објављени углавном појединачни случајеви [2]. У скорије време објављена је серија од пет болесника који су преживели новорођеначки период [3], као и случај оца и ћерке с радиолошким и генетским знацима КД [4]. Назив синдрома – камптомелична дисплазија – потиче од грчке речи *campto*, што значи кривина, и *melia*, што значи екстремитет. Синоними су: кампомелична дисплазија, кампомелична дизостоза, камптомелични синдром, камптомелични патуљаст раст (енгл. *dwarfism*).

КД је најчешће летално генетско обољење с тешким аномалијама углавном костног, али и неке костне система. Најважнија аномалија, према којој је синдром и добио име, јесте закривљеност доњих екстремитета који су обично скраћени. Описују се многе промене, пре свега на костном систему, али и осталим системима и органима:

- глава: макроцефалија, долихокранија, велика предња фонтанела, велико, високо чело, микрогнатија, мало, равно лице, хипертелоризам очију, уске *rime oculi*, ниско постављене ушне шкољке, угнута база носа, расцеп непца;
- труп: кратак и узак грудни кош звонастог облика, хипоплазија лопатица, уска ребра, изостанак минерализације грудне кости, једанаест пари ребара, хипопластични, слабо осификовани цервиксни пршљенови, кифосколиоза, уска карлица;

- екстремитети: сублуксација кукова, кратке фаланге шаке и стопала, искривљени фемур, тибиија (антериорно) и скраћена фибула, еквинорус положај стопала; изостанак осификације проксималног дела тибиије и дисталне епифизе фемура; заостајање зона епифизног раста;
 - унутрашњи органи, хрскавица, мека ткива: урођене мане срца (отворен *ductus arteriosus*, вентрикуларно септално оштећење, коарктација аорте), хипоплазија плућа, бронхомалација; генитални тракт: мушки кариотип код фенотипски женског детета (развој јајника, Милерових канала, вагине и материце); урински тракт: хидронефроза, хидроуретери, медуларне цисте бубрега, гломерулоцисте; цереброспиналне аномалије: хидроцефалус, полигирија, изостанак олфакторног тракта или булбуса, хипотонија, улегнуће („рупица”) на предњој страни потколеница;
 - опште промене: мала телесна дужина на рођењу (35-49 cm), патуљаст раст, често мала телесна маса на рођењу, полихидрамнион код 30% оболелих.
- Наслеђивање КД је аутозомно доминантно, с инцидентом 1:10.000 живорођене деце [2]. Узрок је мутација гена *Sox9* на хромозому 17 (*17q24,3-q25,1*) [5]. Пошто овај ген кодира развој тестиса, због хипоинсуфицијенције, код 75% генетски мушке деце развијају се женске гениталије [6, 7]. Протеин *Sox9* такође директно регулише *COL2A1* (колаген тип II), који је неопходан за диференцијацију хондроцита и формирање хрскавице [6-8]. Код малог броја болесника настаје балансирана транслокација *t(13;17)*, када су фенотипске одлике знатно блаже, а прогноза боља [3]. Објављен је приказ болесника са тешким обликом КД који је умро неколико дана по рођењу са *de novo* реципрочном транслокацијом, 46, XX, *t(5;17)(q15;q25)* [9].

КД се сматра тешком костном дисплазијом која доводи до смрти болесника. Главна компликација је инсуфицијенција дисајних органа због малог грудног коша, трахеобронхомалације, хипоплазије плућа и дисајних путева. Она је узрок смрти најчешће у новорођеначком периоду. Међутим, 5-10% новорођенчади преживи, а најдужи описани животни век био је 20 година [3], мада се верује да има доста преживелих болесника с лакшим обликом КД који није дијагностикован и да је преживљавање веће. Код ових болесника јављају се проблеми са дисањем, узимањем хране, аспирацијом, инфекцијама дисајних органа. Чести су и кондуктивно оштећење слуха, одложен психомоторни развој и каријес зуба. Ортопедске компликације су прогресивна, тешка кифосколиоза, еквиноварус положај стопала, сублуксација или дислокација кукова, кратки искривљени екстремитети, који захтевају лечење.

Диференцијалну дијагнозу чине танатофорична и мезомелична дисплазија, хипофосфатазија, Робертсов синдром и *osteogenesis imperfecta*. Дијагноза се поставља на основу типичних анормалија костију које се уочавају на рендгенограму, улегнућа на потколеницама и осталих описаних морфолошких одлика. Дијагноза се може поставити и пре рођења детета помоћу ултразвука [10, 11]. Уколико је већ забележено оболевање неког члана породице од КД са доказаном мутацијом гена *Sox9*, пренатална дијагноза је могућа амниоцентезом и биопсијом хорионских чушица.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо женско новорођенче рођено у термину које је пребачено из регионалне болнице пет сати по рођењу. Њени родитељи – млади, здрави, без ви-



СЛИКА 1. Рендгенски снимак костију трупа новорођенчета са камптомеличном дисплазијом.

FIGURE 1. X-ray of the neonatal trunk with camptomelic dysplasia.

дљивих анормалија и просечне интелигенције – негирали су консангвинитет; старији брат новорођене девојчице био је узраста од четири године и здрав. Дете је из друге неконтролисане трудноће, порођај је завршен царским резом, полихидрамнион. Параметри на рођењу: телесна тежина 3,2 kg, телесна дужина 46 cm, обим главе 39 cm, обим грудног коша 31 cm, обим абдомена 30 cm, Апгар скор 5/7/7. Уочени су: долихокранија, велико, високо чело са малим заравњеним лицем, микрогнатијом. Велика фонтанела била је величине 5×5 cm, *rime oculi* су биле уске и размакнуте, база носа је била утнута и широка, уши су биле лоше моделиране, позади и ниско усађене, на задњем делу нешца уочен је расцеп, врат је био кратак и дебео, а цео труп, посебно грудни кош, веома узак и кратак. Дисање је било чујно, али отежано, уз употребу помоћне дисајне мускулатуре. Гениталије су биле нормалне. Уочена су мала, типична улегнућа коже с обе стране претибијално. *Pes equinovarus* обострано. Изражена хипотонија.

Уобичајене анализе биохемијских параметара, крвне слике и урина биле су у границама нормалних вредности. У гасним анализама крви на почетку је утврђена мешовита, а потом респирациона ацидоза са тенденцијом погоршања. Кариотип: нормалан женски, 46, XX. Ултразвучни налаз је указао само на хидроцефалус са благо проширеним латералним коморама; није забележена морфолошка анормалија висцералних органа. Рендгенски снимци трупа (Слика 1) и екстремитета (Слика 2) су потврдили дијагнозу КД: мали и узак грудни кош са 11 пари уских ребра. Скапуле и вратни пршљенови су хипопластични. Карлица је уска, хипопластична. Луксација кукова. Кости доњих екстремитета су краће, оба фемура су савијена напред.

У даљем току болести дошло је до погоршања функције дисајних органа и смрти детета другог да-



СЛИКА 2. Рендгенски снимак костију доњих екстремитета новорођенчета са камптомеличном дисплазијом.

FIGURE 2. X-ray of the neonatal lower extremities with camptomelic dysplasia.

на по рођењу. С обзиром на многе аномалије и прогносту болести, нису предузете агресивне мере реанимације. Обдукција је потврдила дијагнозу.

ДИСКУСИЈА

Први пут у нашој земљи објављујемо случај новорођенчета са КД. Код њега су утврђене све типичне фенотипске одлике синдрома који се описују у литератури [2, 3]. То су тешке малформације костног система главе, трупа и екстремитета. Најтипичнији и најпрепознатљивији знак, по чему је синдром и добио име, јесте савијеност кратких доњих екстремитета заједно са дугим костима. *Pes equinovarus* је такође забележен. На предњој страни обе тибије уочено је типично улегнуће коже. Горњи екстремитети су такође били кратки, са кратким фалангама и хипоплазијом ноката. Дете је имало и остале знаке КД [2-4] на глави, трупу и екстремитетима. То су: макрокранија и долихокранија, велика предња фонтанела, велико чело на рачун малог равног лица с размакнутим и веома уским очним прорезима, угнутом базом носа, слабо развијеном мандибулом, расцепом непца; лоше моделиране ушне шкољке усађене ниско и позади, као што се описује у овом синдрому. Вратни пршљенови су били хипопластични.

На рендгенским снимцима трупа и екстремитета наше болеснице, што је кључно за постављање дијагнозе, лако се уочавају типичне костне лезије овог синдрома: узак и кратак грудни кош, 11 пари веома уских ребара. Скапуле су хипопластичне. Луксација кукова. Кости доњих екстремитета су кратке. Оба фемура су савијена антериорно. Стопала су у еквиноварус положају.

Новорођенче је имало нормалну телесну масу за узраст; описи из литературе говоре да она може бити нормална или снижена [2]. Са подацима из литературе у складу је и смањена телесна дужина на рођењу од 46 *cm*, која је код новорођенчади са КД 35-49 *cm* [2, 3]. Обдукциони налаз није потврдио структурне аномалије централног нервног система болеснице, као што су полигирија, изостанак олфакторног булбуса, док је потврђен хидроцефалус, који је откривен ултразвуком. Насупрот томе, уочена је изражена хипотонија, која се може јавити код КД. Иако се она описује као манифестација овог синдрома, вероватно јој је допринела перинатална асфиксија будући да је дете имало низак Апгар скор на рођењу (5/7/7). Према подацима из литературе, једна трећина новорођенчади има ману срца типа вентрикуларног и атријалног септалног оштећења и отворен *ductus arteriosus* [2, 3]. Код наше болеснице нису утврђене аномалије у том смислу, као ни аномалије генитоуринског система (хидронефроза, хидроуретер, хипоплазија бубрега).

Код наше болеснице је забележен фенотипски изглед нормалних женских гениталија, са нормалним женским кариотипом (46, XX). То, према подацима из литературе, значи да припада трећини болесника који немају поремећај диференцијације пола [4-9]. У досад највећој описаној серији која је обухватила 36 испитаника [3], 73% болесника са мушким кариотипом имало је женске или амбивалентне гениталије.

Нажалост, нисмо били у могућности да урадимо сложенија генетска испитивања.

Поремећај формирања хрскавице, тј. ларинготрахеомалација, уз хипоплазију плућа, грудног коша и микрогнатија су главни разлог настанка респирационог дистреса, који се јавља неколико сати по рођењу и који представља примарни узрок смрти. Наведени проблеми су уочени и код наше болеснице од рођења. Инсуфицијенција дисајних органа се постепено погоршавала и довела до смрти два дана по рођењу. Будући да је реч била о синдрому са тешким аномалијама и лошом прогнозом, нису предузете агресивне мере реанимације. И у напред поменутом испитивању [3] 77% деце умрло је у новорођеначком периоду, а већина у првих неколико сати.

Индикувана је пренатална дијагноза помоћу амниоцентезе или биопсијом хорионских чупица у наредној трудноћи мајке наше болеснице [10].

Новорођенчад с описаним аномалијама се збрињавају и лече у јединицама неонаталне интензивне неге, најчешће захтевајући механичку вентилацију.

ЗАКЉУЧАК

Иако је КД редак, урођен, генетски синдром и с обзиром на то да је инциденција 1:10.000 живорођене деце, вероватно је да је доста случајева код нас који нису откривени, односно препознати. Због тога је важно упознати се с основним знацима ове болести. Ретки преживели болесници имају респирационе, ортопедске и проблеме храњења, слуха, неуролошке поремећаје, одложен психомоторни развој. Осим тога, у највећем броју случајева постоји поремећај диференцијације пола. Све ово показује да је КД мултидисциплинаран проблем који захтева ангажовање неонатолога, гинеколога, генетичара, ендокринолога, неуролога, пулмолога и дечјег хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ray S, Bowen JR. Orthopedic problems associated with survival in campomelic dysplasia. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 185:77-82.
2. Mansour S, Hall CM, Pembey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet* 1995; 32:415-20.
3. Mansour S, Offiah AC, McDowall S, Sim P, Tolmie J, Hall C. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *J Med Genet* 2002; 39:597-602.
4. Savarirayan R, Robertson SP, Bankier A, Rogers JG. Variable expression of campomelic dysplasia in father and his 46, XY daughter. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003; 22(1):37-46.
5. Kwok C, Weller PA, Guioli S, et al. Mutations in SOX9, the gene responsible for campomelic dysplasia and autosomal sex reversal. *Am J Hum Genet* 1995; 57(5):998-1001.
6. Lefebvre V, de Crombrughe B. Toward understanding SOX9 function in chondrocyte differentiation. *Matrix Biol* 1998; 16:529.
7. Bell DM, Leung KK, Wheatley SC, et al. SOX0 directly regulates the type-II collagen gene. *Nat Genet* 1997; 16:174-8.
8. Bi W, Deng JM, Zhang Z, et al. SOX9 is required for cartilage formation. *Nat Genet* 1999; 22:85-9.
9. Savarirayan R, Bankier A. Acampomelic campomelic dysplasia with de novo 5q;17q reciprocal translocation and severe phenotype. *J Med Genet* 1998; 35(7):597-9.
10. Redon JY, Le Grellec JY, Marie F et al. Prenatal diagnosis of campomelic dysplasia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1984; 13(4):437-41.
11. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Prenatal three-dimensional ultrasound diagnosis of a campomelic dysplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(2):142-4.

CAMPTOMELIC DYSPLASIA – A CASE REPORT

Radmila KOŠ, Biljana MEDO, Slobodanka GRKOVIĆ, Dimitrije NIKOLIĆ, Silvija SAJIĆ, Jelena ILIĆ
University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Campomelic/camptomelic dysplasia is a very rare, severe osteochondrodysplasia characterised by severe skeletal and nonskeletal malformations and lethal outcome mainly in neonatal period. Characteristic abnormality by which the syndrome got its name is short, bowed long bones of lower extremities, most often of femur, manifested by short and bowed legs. Skin dimpling on tibial anterior side is another prominent characteristic of this syndrome. Severe cases are inherited by autosomal dominant trait, by mutation Sox9 gene on chromosome 17, with lethal outcome in the first days of life. Less severe forms of the disease are due to balanced translocation t(13;17) with life span up to the third decade of life. A majority of karyotypic males present as phenotypic females. We report a case of a female neonate, without consanguinity between parents, with characteristic signs of camptomelic dysplasia with short birth length of 46 cm, macrocephaly (head circumference 39 cm), dolichocephaly, hydrocephalus, short trunk and legs. Narrow rib cage, bowed lower extremities, short hand and foot phalanges, nail hypoplasia were noticed. Anterior fontanelle was

enlarged, high forehead, face small and flat, hypertelorism, low nasal bridge, micrognathia, low set ears, cleft palate, were found. Characteristic skin dimpling on anterior side of tibia was present on both legs. Bone X-ray studies presented the following changes: anterior bowing of shortened femurs, hip dislocation, cervical vertebrae, scapulas, eleven pairs of slender ribs. Hip luxation. Karyotype was normal for a female, 46 XX. Respiratory insufficiency was present since birth, exacerbated, and led to lethal outcome in the second day of life, as described in the majority of these patients.

Key words: camptomelic dysplasia; campomelic dysplasia; osteochondrodysplasia; newborn

Radmila KOŠ
Gospodar Jevremova 56, 11000 Beograd
Tel.: 011 324 3250
Faks: 011 268 4672
E-mail: radmilakos@yahoo.com