

Podejrzenie zespołu Acro-Cardio-Facial (ACFS) – opis przypadku

Acro-Cardio-Facial Syndrome (ACFS) jest rzadkim zespołem genetycznym charakteryzującym się współwystępowaniem zespołu cech: rozszczepu dłoni, rozszczepu stóp, dysmorfizmu twarzoczaszki z rozszczepem podniebienia, wargi, wad serca, niedorozwojem narządów płciowych, opóźnieniem umysłowym. Do 2010 roku wg danych z piśmiennictwa zdiagnozowano 9 przypadków na świecie, z których większość była letalna w okresie pierwszych miesięcy życia (1, 2). U pacjentów z ACFS odnotowano różnego stopnia pokrewieństwo pomiędzy rodzicami dzieci. Podstawą rozpoznania jest obraz fenotypowy, gdyż mechanizm genetyczny jest nieznan. Domniema się autosomalno-recesywny sposób dziedziczenia pomiędzy spokrewnionymi ze sobą osobami oraz mikrodelecję 6q21-22 (2-5).

Częstość występowania nie została oznaczona ze względu na zbyt małą liczbę odnotowanych przypadków.

Leczeniem z wyboru pacjentów obarczonych ACFS jest utrzymywanie prawidłowych funkcji układu oddechowego, krążenia i rozwiązania problemów z odżywianiem w okresie bezpośrednio po urodzeniu (1, 2).

Stałym elementem występującym w ACFS jest wada rozwojowa dłoni – ektrodaktylia, polegająca na całkowitym lub częściowym braku palców (jednostronnie lub obustronnie) (1, 2). W niektórych przypadkach zgłaszano rozszczep stopy i skórny zespół palców rąk oraz nóg. Wrodzone wady serca różnych typów wykryto u 2/3 pacjentów. Anomalie twarzy nie są specyficzne dla zespołu, a ekspresja kliniczna wydaje się zmienna. Najczęściej spotyka się

rozszczep podniebienia i/lub wargi (1, 2, 5). Pacjenci płci męskiej wykazują różne anomalie narządów płciowych, od mikropenisów po wnętrostwo i spodiectwo. Opóźnienie wzrostu jest częstym odkryciem prenatalnym i poporodowym. Częstość deficytu intelektualnego w ACFS jest obecnie nieznaną z powodu wczesnej śmierci większości pacjentów. W pierwszych dniach i miesiącach życia zgłaszano anomalie neurologiczne, takie jak: hipotonia, hipertonia i drgawki (1-3).

Mechanizm genetyczny nie jest do końca poznany. Mutacje w genie p 63, odpowiedzialne za zespół dysplazja ektodermalna – ektrodaktylia i zespół rozszczepu wargi podniebienia (EWG), nie zostały potwierdzone u pacjentów z ACFS przy jednoczesnym współwystąpieniu zmian fenotypowo (1-3).

Kryterium diagnostycznym jest wystąpienie grupy wad wcześniej opisanych (1, 2, 6).

Diagnostyka różnicowa obejmuje inne zespoły ektrodaktylii – wady rozszczepowe dłoni i stóp, wady rozszczepowe i wady narządów płciowych – zespół genitalno-podniebienio-sercowy, zespół EWG, zespół Rappa-Hodkina, zespół Malpuech (1, 2, 4, 5, 8).

Acro-Cardio-Facial Syndrome cechuje małą przeżywalność (1-3, 8). Okres neonatalny jest związany z trudnościami z odżywianiem (częsty brak odruchu ssania), problemami ze strony układu krążeniowo-oddechowego, hipotonią lub hipertonią układu mięśniowego, a co za tym idzie – opóźnieniem ruchowym.

Stopień niepełnosprawności umysłowej obejmuje różnego stopnia niedorozwój umysłowy oraz opóźnienie rozwoju mowy.

TITLE: Suspicion of the Acro-Cardio-Facial Syndrome (ACFS) – a case report

STRESZCZENIE: Acro-Cardio-Facial Syndrome (ACFS) to rzadkie zaburzenie genetyczne charakteryzujące się: wadami rozwojowymi dłoni i stóp, anomaliami twarzy, rozszczepem wargi/podniebienia, wrodzoną wadą serca (CHD), anomalią narządów płciowych i upośledzeniem umysłowym. Do tej pory opisano 9 pacjentów, a większość zgłoszonych przypadków nie przeżyła pierwszych dni lub miesięcy. Spektrum defektów

występujących w ACFS jest szerokie: gloszono zarówno zmienność osobniczą, jak i różnice kliniczne między rodzeństwem. Rozpoznanie opiera się na kryteriach klinicznych, ponieważ mechanizm genetyczny leżący u podstaw ACFS jest nadal nieznan.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół Acro-Cardio-Facial
SUMMARY: Acro-Cardio-Facial Syndrome (ACFS) is a rare genetic disorder characterized by split-hand/split-foot malformation, facial anomalies, cleft lip/palate, congenital heart defect (CHD),

genital anomalies, and mental retardation. Up to now, 9 patients have been described, and most of the reported cases were not surviving the first days or months of age. The spectrum of defects occurring in ACFS is wide, and both interindividual variability and clinical differences among sibs have been reported. The diagnosis is based on clinical criteria, since the genetic mechanism underlying ACFS is still unknown.

KEYWORDS: Acro-Cardio-Facial Syndrome

Opis przypadku

Poniżej przedstawiono przypadek leczenia dziecka z rozpoznaniem podejrzeniem zespołu ACFS. Dziewczynka niespełna 3-letnia (2 lata i 11 miesięcy) została skierowana do Poradni Stomatologii Dziecięcej Uniwersyteckiej Kliniki Stomatologicznej w Krakowie z rozpoznaniem ostrej próchnicy wczesnego dzieciństwa i jej powikłań. Kilka dni wcześniej pacjentka była hospitalizowana z powodu stanu zapalnego węzłów chłonnych podżuchwowych i szyjnych.

Prenatalnie u dziewczynki stwierdzono hipotrofię płodu (masa urodzeniowa: 1460 g, długość ciała: 43 cm, obwód głowy: 32 cm) i zespół wad wrodzonych. Dziewczynka urodzona metodą cięcia cesarskiego w 37. tygodniu ciąży, ciąża druga, skala Apgar: 9 pkt. Przebieg ciąży był powikłany nawrotowymi zakażeniami układu moczowego matki. Wykonane badania prenatalne z uwagi na widoczny zespół wad i dystrofię wewnątrzmaciczną wykazały prawidłowy kariotyp żeński. Po urodzeniu rozpoznano: wadę serca – kardiomegalię i niewielki ubytek VSD (który zamknął się samoistnie), rozszczep ręki prawej (ektrodaktylię) – dłoń prawa czteropalcza z rozszczepem, klindaktylia V palca ręki prawej, rozszczep rdzenia kręgowego na poziomie S1, zatokę skórą okolicy krzyżowo-guzicznej.

Współwystępujące były także wady twarzoczaszki cechy dysmorfii: wydutne guzy czołowe, duże ciemne przednie, nisko i szeroko osadzone oczy, mała szpara powiek, mały nos o spłaszczonej nasadzie, przedniopochylenie nozdrzy, zaburzone odcinki twarzy z wydłużeniem odcinka środkowego, mała szpara ust, nisko osadzone i małe uszy, cienkie rzadkie włosy, mikro- i retrognację oraz częściowy rozszczep podniebienia wtórnego z sekwencją Pierre Robin. W budowie ciała: hipotrotyczna budowa ciała, niskorosłość, względna makrocefalia. Z tego względu dziecko poddano diagnostyce w Poradni Genetycznej, gdzie po analizie mikromacierzy i genu TP63 stwierdzono podejrzenie Acro-Cardio Facial Syndrome. W późniejszym okresie rozpoznano niedorozwój umysłowy, niedorozwój mowy i wadę słuchu (fot. 1, 4).

Rodzice są niespokrewnieni. U matki rozpoznano talasemię, ojciec zdrowy. Rodzeństwo – starsza 8 lat siostra z rozpoznaną talasemią. W rodowodzie u starszych braci matki oraz ojca matki również rozpoznano talasemię, ponadto wada układu moczowego u syna brata ojca, a także zgon córki kuzynki matki z powodu wad rozwojowych (brak kończyny górnej i dolnej).

W stomatologicznym badaniu wewnątrzustnym stwierdzono liczne ubytki próchnicowe zębów mlecznych oraz zęby zgorzelinowe, będące przyczyną ropni

fot. archiwum autorów



Fot. 1. Dziecko z zespołem cech Acro-Cardio-Facial Syndrome



Fot. 2. Próchnica wczesnego dzieciństwa, liczne ubytki próchnicowe, ropnie i przetoki

- ▶ i przetok (fot. 2, 3). Ograniczone odwodzenie zuchwy spowodowane naciekiem zapalnym w jamie ustnej, jak i powiększeniem węzłów chłonnych podżuchwowych i szyjnych.

Po przeprowadzonym badaniu stomatologicznym dziecko zakwalifikowano do zabiegu sanacji jamy ustnej w znieczuleniu ogólnym w trybie pilnym. Ze względu na adenopatię, ogólny zły stan zdrowia i niską masę ciała (6,4 kg w wieku 2 lat i 11 miesięcy) po konsultacji anestetycznej zdecydowano o przeprowadzeniu leczenia w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie-Prokocimiu. W warunkach szpitalnych wykonano ekstrakcję 9 zębów zgorzelinowych będących przyczyną ropni podśluzówkowych (D. 54, 52, 62, 64, 74, 84, 71, 81, 82).

W następnym etapie leczenia ambulatoryjnie w tutejszej Poradni zaopatrzoneo ubytki próchnicowe zębów: 53, 51, 61, 62, 63, 73, 83, 72. W wyniku pojawienia się stanu zapalnego w okolicy przywierzchołkowej zębów: 51, 61, 62, na wizycie kontrolnej w znieczuleniu miejscowym usunięto zęby przyczynowe. Wdrożono intensywne działania profilaktyczne połączone z edukacją rodziców odnośnie do prawidłowych zabiegów higienicznych.

Dyskusja

Współistnienie wrodzonej wady serca (*Congenital Heart Defect*), wad rozszczepowych: rozszczepu podniebienia, rozszczepu dłoni, wad rozwojowych narządów płciowych oraz niedorozwoju umysłowego po raz pierwszy zostało opisane w 1987 roku przez Richieri-Costa i Orquizasa (1). Ta kombinacja cech znana jest jako Acro-Cardio-Facial Syndrome (ACSF). Usystematyzowanie cech zespołu zawiera praca Digilio i Dallapicola (2). Doniesienia z 2010 r. wskazują 9 pacjentów, u których stwierdzono i opisano ACSF (2). Badania Toschi i wsp. (3) wskazują 10 pacjentów objętych tym zespołem. Brak jednoznacznych badań statystycznych zespołu do 2020 r. Przypuszcza się, że brak dostępu do badań genetycznych, letalność noworodków i niemowląt dotkniętych tym zespołem genetycznym i brak sprawozdawczości zespołów genetycznych mają wpływ na skąpe dane statystyczne występowania zespołu ACSF. Najważniejsze cechy (fenotypowe) pozwalające stwierdzić zespół ACSF lub zakwalifikować pacjenta do podejrzenia zespołu ACSF to wystąpienie wrodzonej wady serca wraz z wadami rozszczepu dłoni i podniebienia oraz wadami twarzoczaszki. Fenotyp w obrębie tego zespołu może się jednak różnić i zawierać dodatkowe anomalie, jednak podstawą są wady w tych trzech obszarach. Diagnoza bazuje na klinicznych kryteriach.

We wcześniej opisanych przypadkach sugerowano występowanie zespołu ACSF u dzieci spokrewnionych ze sobą rodziców (2, 6, 7).

Biorąc po uwagę możliwość analizy genetycznej, Toschi (3) zaproponował, że ACSF może być nowym zespołem mikrodelecji opartym na usunięciu mikromacierzy 6q21-22,3, zidentyfikowanym u chorego dziecka. Digillio i wsp. (2) dokonali przeglądu zgłoszonych przypadków delecji chromosomów w regionie 6q i stwierdzili, że spektrum kliniczne anomalii było zgodne z ACSF. Drugi raport pacjenta z kliniczną diagnozą ACSF związaną z usunięciem mikromacierzy 6q21q22.1, potwierdzający możliwość, że spektrum ACSF jest spowodowane przez mikrodelecje w tym regionie, został zaprezentowany w pracy Hudson i wsp. (4), potwierdzającej profil genetyczny przy braku współwystąpienia cech fenotypowych. Hudson konkluduje, że pomimo potwierdzenia genetycznego, aby zaliczyć dany przypadek do zespołu ACSF, potrzebna jest manifestacja cech fenotypowych. W dziedzinie potwierdzenia genetycznego potrzeba dalszych badań. U opisanej pacjentki dalsze badania genetyczne muszą zostać wykonane przy obecności cech fenotypowych zespołu.

Obraz ACSF u opisywanej pacjentki jest porównywalny z cechami zespołu u wcześniej rozpoznanych pacjentów (1-12).

Wszyscy pacjenci byli dotknięci jednostronną lub obustronną wadą rozszczepową dłoni i brakiem palca lub paliczków centralnych, podobne zaburzenie było również obserwowane u opisywanej pacjentki (jednostronna wada rozszczepowa ręki lewej) (fot. 4). Większość pacjentów cierpi z powodu wrodzonej wady serca, która także występuje u badanej pacjentki. Wady twarzoczaszki manifestują się poprzez wystąpienie: wysokiego czoła, hiperteloryzmu, szerokiej i płaskiej podstawy nosa o retrognacji. Anomalie uszu występują u wszystkich opisywanych pacjentów: niskie osadzenie, dotylna rotacja małżowin usznych niewykształcony płatek ucha i zaburzenie kształtu małżowiny usznej. U opisywanej pacjentki występują wada małżowiny usznej w postaci niedorozwoju płata ucha i niskie osadzenie, towarzyszy im również wada słuchu (wykryta podczas badania stomatologicznego).

We wszystkich opisanych przypadkach ACSF występowało zaburzenie wagi w postaci niskiej masy urodzeniowej i atrofii płodu (1-3, 5, 8, 12). Opisywana pacjentka słabo przybiera na wadze i w wieku 3,5 lat waży 8 kg.

W przeważającej części pacjentów długość życia to zaledwie kilka dni lub miesięcy. Wyjątkami są żyjący 25-letni pacjent płci męskiej i opisywana tutaj pacjent-

ka – obecnie czteroletnia. Jednakże 25-letni mężczyzna opisany przez Krminjead (8) nie miał wady serca, która należy do podstawowych w rozpoznaniu syndromów ACSF, a więc w świetle obecnych badań Hudson (4) nie powinien być klasyfikowany do tego zespołu.

Biorąc pod uwagę całą dostępną literaturę, obecny przypadek jest prawdopodobnie jedenastym, u którego wystąpił zespół cech ACSF. U części rodziców występowało pokrewieństwo między ojcem i matką (6, 7), w opisywanym przypadku pokrewieństwa nie stwierdzono (tak jak i w opisywanych przypadkach w literaturze) (3, 5, 8).

U części opisanych przypadków występowały wady narządów płciowych (1, 3, 6, 9). U badanej dziewczynki wad takich nie stwierdzono, ale wystąpiła u niej zatoka skórna w okolicy krzyżowej.

U pacjentki występuje niedorozwój umysłowy, który odnotowano w różnym stopniu u większości przypadków (1-12).

Badanie genetyczne wskazuje, że u opisanych przypadków mikrodelecje genu *6q* są odpowiedzialne za wystąpienie cech ACSF (3, 4, 6, 9, 11).

U opisywanej pacjentki w opinii genetycznej w poszukiwanych eksonach genu *TP 63* nie stwierdzono mutacji w żadnym allelu, jednakże wskazano konieczność wykonania badania metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS), którego (do tej pory) nie wykonano. W opinii genetyka obraz kliniczny sugeruje ACSF, a brak wskazania mutacji nie wyklucza choroby. Ponieważ choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, wskazane jest ustalenie rozpoznania, gdyż w przypadku potwierdzenia molekularnego ryzyko powtórzenia się choroby u kolejnego dziecka w tej rodzinie wynosi 25%. Pacjentka ma zdrową siostrę, starszą o 8 lat. Rodzice oczekują na dalsze badania genetyczne.

Opisana pacjentka z cechami zespołu ACSF pozostaje pod kontrolą lekarską wielospecjalistyczną. Z punktu widzenia lekarza dentystry wyzwanie stanowi leczenie stomatologiczne ze względu na: intensywność próchnicy, mniejsze zmineralizowanie tkanek zębów, podatność na stany zapalne, trudność w utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej (spożywanie leków doustnie zawierających cukier), trudności natury anatomicznej z intubacją oraz trudności w komunikacji z dzieckiem (dziecko z wadą słuchu i niedorozwojem umysłowym).

Dziewczynka stanowi rzadki przypadek przeżycia dziecka obciążonego zespołem wad ACSF przy średniej przeżywalności pozostałych znanych przypadków na świecie nieprzekraczających pierwszych miesięcy życia.



Fot. 3. Próchnica wczesnego dzieciństwa w trakcie leczenia



Fot. 4. Rozszczep ręki prawej, jedna z charakterystycznych cech zespołu Acro-Cardio-Facial Syndrome

Wnioski

Pacjenci z zespołem ACSF stanowią wyzwanie terapeutyczne dla lekarza stomatologa i wymagają indywidualnego podejścia. Konieczna jest stała opieka zespołu wielospecjalistycznego: pediatry, neurologa, okulisty, laryngologa, stomatologa dziecięcego. Ponadto konieczna jest dalsza analiza genetyczna w celu postawienia ostatecznej diagnozy. ■

Piśmiennictwo dostępne na stronie dentalmaster.pl

- ▮ Pracownia Stomatologii Dziecięcej
Instytut Stomatologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Anna Jurczak