

Синдром Адамса—Оливера

Л.Г. Киселева¹, Н.А. Бессолова², М.С. Копылова², Д.А. Бабицкая², Е.Д. Селедueva¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

²Перинатальный центр ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия

Adams—Oliver syndrome

L.G. Kiseleva¹, N.A. Bessolova², M.S. Kopylova², D.A. Babitskaya², E.D. Seledueva¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

²Perinatal Center of Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Представлен случай редкого наследственного заболевания — синдрома Адамса—Оливера. У новорожденной девочки при клиническом осмотре отмечено поражение дистальных отделов конечностей в виде синдактилии проксимальных фаланг IV—V и II—III пальцев, гипоплазии ногтевых фаланг II—V пальцев левой стопы, сращения проксимальных фаланг и отсутствия средних и ногтевых фаланг II—III пальцев правой стопы, гипоплазии концевой фаланги и отсутствия ногтевой пластинки II пальца левой кисти. Кроме пороков развития конечностей, выявлены аномалии развития кожи волосистой части головы в виде участка аплазии и выростов, представленных гиперплазией потовых желез с фиброэпителиальным выростом. Кардиальная патология сопровождалась нарушением ритма сердца по типу синусовой брадиаритмии. Синдром Адамса—Оливера представляет собой сложное заболевание с фенотипической изменчивостью, что вызывает трудности клинической диагностики.

Ключевые слова: новорожденный, синдром Адамса—Оливера, аплазия кожи, поперечные дефекты конечностей.

Для цитирования: Киселева Л.Г., Бессолова Н.А., Копылова М.С., Бабицкая Д.А., Селедueva Е.Д. Синдром Адамса—Оливера. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 93–97. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–93–97

The article presents the observation of a rare hereditary disease: Adams—Oliver syndrome. In a newborn girl in the postnatal period, a lesion of the distal extremities was revealed in the form of syndactyly of the proximal phalanges of 4–5 and 2–3 fingers, hypoplasia of the nail phalanges of 2–5 fingers of the left foot, fusion of the proximal phalanges and the absence of middle and nail phalanges of 2–3 fingers of the right foot, hypoplasia of the terminal phalanx and the absence of the nail plate of the 2nd finger of the left hand. In addition to malformations of the extremities, anomalies in the development of the skin on the scalp in the form of an area of aplasia and outgrowths, represented by sweat gland hyperplasia with a fibroepithelial outgrowth, were noted. Cardiac pathology was manifested by a heart rhythm disturbance of the type of sinus bradyarrhythmia. Adams—Oliver syndrome is a complex disease with phenotypic variability, which causes difficulties in clinical diagnosis.

Key words: Newborn, Adams—Oliver syndrome, skin aplasia, transverse limb defects.

For citation: Kiseleva L.G., Bessolova N.A., Kopylova M.S., Babitskaya D.A., Seledueva E.D. Adams—Oliver syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(6): 93–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–93–97

Синдром Адамса—Оливера — редкое наследственное заболевание, основными признаками которого служат аплазия кожи и дефекты конечностей [1, 2]. Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра относится к подблoku P87 (код P87.2 «Синдромы врожденных

пороков развития с преимущественным поражением конечностей»). Первое описание заболевания в научной литературе представлено в 1945 г. американским детским кардиологом F.H. Adams и клиническим генетиком C.P. Oliver, которые наблюдали семью из 8 больных [3]. Заболеваемость составляет 0,44 случая на 100 тыс. живорожденных детей [4].

Синдром Адамса—Оливера представляет собой генетически гетерогенное заболевание, которое в большинстве случаев имеет аутосомно-доминантный тип наследования с различной степенью пенетрантности (мутации в генах *ARHGAP31*, *RBPJ*, *NOTCH1*, *DLL4* — синдром Адамса—Оливера, 1, 3, 5 и 6-й типы соответственно). Однако также имеются сообщения о типах синдрома с аутосомно-рецессивным наследованием (мутации в генах *DOCK6*, *EOGT* — 2 и 4-й типы соответственно). Каждый из указанных генов играет ключевую роль в эмбриональном развитии [5, 6]. Вариабельность фенотипических признаков синдрома Адамса—Оливера может создавать трудности при проведении клинической диагностики. Основным компонентом патогенеза синдрома многие авторы считают врожденную

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Киселева Лариса Григорьевна — к.м.н., доц. кафедры неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2478–6987
e-mail: kis272@yandex.ru

Селедueva Екатерина Дмитриевна — клинический ординатор кафедры неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4231–7383

163069 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Бессолова Наталья Александровна — к.м.н., зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Перинатального центра Архангельской областной клинической больницы, ORCID: 0000–0002–4451–2695

Копылова Мария Сергеевна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Перинатального центра Архангельской областной клинической больницы, ORCID: 0000–0002–4465–5135

Бабицкая Дарья Андреевна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Перинатального центра Архангельской областной клинической больницы, ORCID: 0000–0002–6118–7126

163045 Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292

васкулопатию, приводящую к поражению конечностей, сердечно-сосудистой системы, головного мозга, печени, почек, легких, глаз и кожи [7–10]. Васкулопатия может привести к мраморности кожи (*cutis marmorata telangiectatica congenita*) [11]. У 20 % детей наблюдаются врожденные пороки сердца — дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, тетрада Фалло, коарктация аорты и двустворчатый аортальный клапан [12]. Имеются сообщения о редких симптомах заболевания в виде эпилепсии и эпилептической энцефалопатии, связанных с мутацией в гене *DOCK6*; у этих пациентов выявляют пороки развития головного мозга, аномалии органа зрения и умственную отсталость [13]. При типах синдрома с аутосомно-рецессивным наследованием в клинической симптоматике могут превалировать неврологические нарушения в виде микроцефалии, судорог, лейкопатии больших полушарий с заместительной внутренней гидроцефалией, спастического тетрапареза, выраженной задержки психомоторного и речевого развития [14]. Лечение при синдроме Адамса—Оливера, как правило, симптоматическое, но при грубых дефектах конечностей рассматривается реконструктивное хирургическое вмешательство [15].

Приводим собственное клиническое наблюдение синдрома Адамса—Оливера у девочки, рожденной в одном из родовспомогательных учреждений Архангельской области.

Клинический случай. Девочка Г. от женщины 22 лет родилась в сроке гестации 40 1/7 нед со средним физическим развитием — масса тела 3400 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 35 см. Из анамнеза известно, что данная беременность первая у женщины с умеренным снижением уровня когнитивных функций, в том числе памяти, внимания, исполнительных навыков, замедлением темпа мышления, затруднением усвоения многозадачных инструкций. Женщина окончила 9 классов коррекционной школы. В медицинской документации отсутствовали сведения о возможном психическом диагнозе, аномалий развития у женщины не отмечено. Постановка на учет в женскую консультацию поздняя — в 23 нед беременности. При ультразвуковом исследовании в левом желудочке сердца плода обнаружены два гиперэхогенных фокуса до 2,5 мм. Беременность осложнилась гепатозом, анемией легкой степени. Иммуноферментный анализ выявил высокоавидные (78,9%) иммуноглобулины G к краснухе. Роды оперативные (кесарево сечение) вследствие тазового предлежания плода. Околоплодные воды светлые. Дыхание у ребенка самостоятельное при рождении. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При клиническом осмотре новорожденной девочки выявлены множественные пороки развития:

- в лобной области справа два кожных выроста — 1,3 и 0,5 см (рис. 1);

- участок аплазии кожи над проекцией стреловидного шва диаметром 1×1 см с дефектом подлежащей костной ткани (рис. 2);

- синдактилия проксимальных фаланг IV и V, II и III пальцев, а также гипоплазия ногтей и концевых фаланг II–V пальцев левой стопы; сращение проксимальных фаланг и отсутствие средних и ногтевых фаланг II и III пальцев правой стопы (рис. 3);

- выраженная гипоплазия концевой фаланги и отсутствие ногтевой пластинки II пальца левой кисти (рис. 4).

К груди приложена в операционной. Вакцинирована от гепатита В. Находилась в палате совместно с матерью. В начале 4 суток жизни отмечено ухудшение состояния вследствие угнетения витальных функций — брадикардия до 80 уд/мин, брадипноэ, серый тон кожи, снижение спонтанной двигательной активности. Для обследования и лечения переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных



Рис. 1. Кожные выросты в области волосистой части головы.

Fig. 1. Skin outgrowths in the scalp.



Рис. 2. Очаг аплазии кожи в области стреловидного шва.

Fig. 2. A focus of skin aplasia in the region of the sagittal suture.

детей Перинатального центра Архангельска с диагнозом: «множественные врожденные пороки развития. Нарушение ритма сердца по типу брадиаритмии».

При поступлении состояние расценивалось как средней степени тяжести с учетом эмбрио- и кардиопатии. На осмотр реагировала адекватно, крик эмоциональный, рефлексы орального и спинального автоматизма вызывались. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Кожа желтушная, признаки билирубиновой интоксикации отсутствовали. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, но до 9-х суток жизни выслушивались экстрасистолы максимально



Рис. 3. Синдактилия проксимальных фаланг II–III, IV–V пальцев и гипоплазия концевых фаланг II–V пальцев левой стопы. Синдактилия проксимальных фаланг и аплазия концевых фаланг II–III пальцев правой стопы.

Fig. 3 Syndactyly of the proximal phalanges of 2–3, 4–5 fingers and hypoplasia of the terminal phalanges of 2–5 fingers of the left foot. Syndactyly of the proximal phalanges and aplasia of the terminal phalanges of 2–3 fingers of the right foot.



Рис. 4. Выраженная гипоплазия концевой фаланги и отсутствие ногтевой пластинки II пальца левой кисти.

Fig. 4. Severe hypoplasia of the terminal phalanx and absence of the nail plate of the 2nd finger of the left hand.

до 4 в минуту, брадикардия до 90 уд/мин. По левому краю грудины определялся неглубокий систолический шум без проведения за пределы относительной сердечной тупости, границы сердца не расширены, пульсация на периферических артериях симметричная, насыщение (сатурация) крови кислородом более 95%. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, стул самостоятельный переходный. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтая.

Период ранней адаптации осложнился слезотечением с последующим слизисто-гнойным компонентом, воспалительными изменениями в моче, неонатальной желтухой, потребовавшей фототерапии. Неонатальный и аудиологический скрининг прошла без патологии. В рамках диагностического поиска проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований.

Общий анализ крови без воспалительных изменений, в биохимическом анализе крови отмечена гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. В общем анализе мочи выявлены воспалительные изменения — плоский эпителий сплошь, лейкоцитов 7–10 в поле зрения. При микробиологическом исследовании мочи отмечен рост *Escherichia coli* 10⁶ КОЕ/мл; на фоне лечения фурагином в возрастной дозировке бактериурия в контрольном анализе отсутствовала.

По данным рентгенографии органов грудной клетки легочные поля не имели явных инфильтративных изменений, определялось небольшое усиление легочного рисунка в прикорневых отделах; корни легких располагались за тенью сердца; диафрагма расположена обычно, купол четкий; сердце не расширено, аорта без особенностей; средостение не расширено. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечались признаки повышения электрической активности правого желудочка. При эхокардиографии выявлено функционирующее овальное окно. При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировались эпизоды синусовой брадиаритмии. По данным нейросонографии имелось незначительное повышение эхогенности перивентрикулярных тканей теменно-затылочной области, врожденные пороки развития не выявлены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (печени, селезенки, почек, надпочечников) патология не обнаружена.

Результаты цитогенетического анализа: нормальный женский кариотип — 46, XX. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось ввиду отсутствия диагностических возможностей лаборатории.

Ребенок осмотрен специалистами Перинатального центра, тактика обследования и лечения согласована. Заключение дерматолога: аплазия кожи в области волосистой части головы; папилломы в области волосистой части головы (?). Рекомендована обработка кожного дефекта водным антисептиком для профилактики инфицирования

и препаратом, улучшающим трофику и регенерацию тканей. Кардиологом установлен диагноз: «нарушение ритма сердца по типу синусовой брадиаритмии. Открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 степени». Рекомендован контроль частоты сердечных сокращений, диуреза, прибавок массы тела, средство для коррекции метаболических процессов сердечной мышцы. Ортопедом констатировано наличие врожденных аномалий развития обеих стоп в виде синдактилии. Рекомендован плановый осмотр ортопедом в 6 мес для решения вопроса о дальнейшей тактике. Офтальмологом диагностирован острый конъюнктивит на фоне непроходимости слезных путей обоих глаз. Рекомендована местная антибактериальная терапия на фоне массажа области слезного мешка; эффект положительный.

В возрасте 3,5 нед жизни ребенку в плановом порядке хирургом выполнено оперативное вмешательство по удалению образования в лобной области волосистой части головы, восстановительный период протекал без осложнений. Результаты гистологического исследования образования показали наличие кожи с придатками, среди которых преобладали потовые железы с выступающим фиброэпителиальным выростом. Заключение: порок развития кожи с гиперплазией потовых желез.

Ребенок получал смешанное вскармливание из-за гипогалактии у родильницы. С помощью медицинского персонала женщина освоила базовые элементы ухода, получен положительный ответ из отдела опеки и попечительства о возможности выписки девочки домой. За первый месяц жизни ребенок прибавил в массе 1034 г, рост увеличился на 3 см, окружность головы на 2 см. В 1 мес неврологический статус соответствовал хронологическому возрасту. На осмотр реагировала адекватно, коммуникабельность сохранена. Крик громкий, рефлексы новорожденного вызывались, нормальной длительности. Мышечный тонус физиологический. Кожа розовая, послеоперационная рана на голове под корочкой, без признаков воспаления. Участок аплазии кожи сухой с эпителизацией по краям. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные,

ритмичные до 140 уд/мин. По левому краю грудины выслушивался мягкий систолический шум без проведения за пределы относительной сердечной тупости, границы сердца не расширены. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, стул самостоятельный желтый. Мочеиспускание свободное, моча от бесцветной до светло-желтой.

На 39-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии девочка выписана домой из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей под наблюдение участкового педиатра, врачей отделения катамнеза Перинатального центра и врача-генетика Областной детской поликлиники Архангельска с решением вопроса о возможности молекулярно-генетического исследования. Дифференциальный диагноз проводился с эмбриофетопатией, вызванной вирусом краснухи, но иммуноферментный анализ крови ребенка выявил высокоаavidные иммуноглобулины G (78,9%).

Основной диагноз при выписке: синдром Адамса—Оливера (фенотипически) — тотальная синдактилия обеих стоп, аплазия кожи волосистой части головы, порок развития кожи с гиперплазией потовых желез в лобной области волосистой части головы (оперативное удаление кожных образований). Сопутствующие диагнозы: инфекция мочевой системы, вызванная *Escherichia coli*, первый эпизод, реконвалесцент. Нарушение ритма сердца по типу синусовой брадиаритмии. Открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 степени. Неонатальная желтуха неуточненная. Непроходимость слезных путей обоих глаз, осложненная конъюнктивитом, реконвалесцент.

После выписки из стационара рекомендовано молекулярно-генетическое исследование для уточнения варианта синдрома и в последующем правильного медико-генетического консультирования.

Заключение

Диагностика синдрома Адамса—Оливера затруднена в связи с низкой распространенностью в популяции и недостатком сведений об этом заболевании у неонатологов. Представленный случай позволяет обратить внимание врачей на клинические признаки редкой наследственной патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Joshi A., Karnawat B., Jangid M. Adams — Oliver Syndrome. J Nepal Paediatr Soc 2015; 35(2): 168—171. DOI: <http://dx.doi.org/10.3126/jnps.v35i2.12409>
- Lehman A., Wuyts W., Patel M. Adams—Oliver S. In: GeneReviews®. Editors Adam M., Ardinger H., Pagon R., Wallace S., Bean L., Stephens K. Seattle: University of Washington; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355754/> / Ссылка активна на 2.11.2022.
- Adams F., Oliver C. Hereditary deformities in man: due to arrested development. J Hered 1945; 36: 3—7
- Martinez-Frias M., Arroyo Carrera I., Munoz-Delgado N. The Adams—Oliver syndrome in Spain: the epidemiological aspects. An Esp Pediatr 1996; 45: 57—61
- Stittrich A., Lehman A., Bodian D. Mutations in NOTCH1 cause Adams—Oliver syndrome. Am J Hum Genet 2014; 95: 275—284. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.07.011
- Meester J., Southgate L., Stittrich A. Heterozygous loss-of-function mutations in DLL4 cause Adams—Oliver syndrome. Am J Hum Genet 2015; 97: 475—482. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.015

7. Alwaleed M., Hamad M., Ahmad A., Sulaiman A. Adams—Oliver syndrome: A mimicker of familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 19: 100715. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100715
8. Suarez E., Bertoli M., Eloy J., Shah S. Case report and review of literature of a rare congenital disorder: Adams—Oliver syndrome. *BMC Anesthesiol* 2021; 21:117 DOI: 10.1186/s12871-021-01339-0
9. Chen C., Han I., Tian J., Muñoz B., Goldberg M. Extended follow-up of treated and untreated retinopathy in incontinentia pigmenti analysis of peripheral vascular changes and incidence of retinal detachment. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 542–548. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.22
10. Lehman A., Stittrich A., Glusman G. Diffuse angiopathy in Adams—Oliver syndrome associated with truncating DOCK6 mutations. *Am J Med Genet A* 2014; 164a(10): 2656–2662. DOI: 10.1002/ajmg.a.36685
11. Dedania V., Moinuddin O., Lagrou L. Ocular manifestations of cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(9): 791–801. DOI: 10.1016/j.oret.2019.03.025
12. Zapata H., Sletten L., Pierpont M. Congenital Cardiac Malformations in Adams—Oliver Syndrome. *Clin Genet* 2008; 47: 80–84. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1995.tb03928.x
13. Pisciotto L., Capra V., Accogli A., Giacomini T., Prato G., Tavares P. et al. Epileptic Encephalopathy in Adams—Oliver Syndrome Associated to a New DOCK6 Mutation: A Peculiar Behavioral Phenotype. *Neuropediatr* 2018; 49: 217–221. DOI: 10.1055/s-0038-1639372
14. Маркова Т.В., Акимова И.А., Чухрова А.Л., Шагина О.А., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики нового аллельного варианта синдрома Адамса—Оливера 2 типа. *Медицинская генетика* 2018; 17(8): 43–47. [Markova T.V., Akimova I.A., Chuhrova A.L., Shhagina O.A., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics of a new allelic variant of Adams—Oliver syndrome type 2. *Meditinskaya genetika* 2018; 17(8): 43–47. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.43-47
15. 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* 2017; 173: 790–800. DOI: 10.1002/ajmg.a.37889

Поступила: 26.08.22

Received on: 2022.08.26

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Информированное согласие:

У законного представителя ребенка было получено письменное информированное согласие на публикацию клинического случая и анонимную публикацию фотографий.

Informed Consent:

Written informed consent was obtained from the child's legal representative for the publication of the clinical case and the anonymous publication of photographs.