

ELLIS-VAN
CREVELD SINDROM

KORESPONDENT

Danijela Jovanović
Dom Zdravlja Leposavić
Kosovska Mitrovica
danijela.ivanovic87@gmail.com

AUTORI

Danijela Jovanović¹, Snežana Marković -Jovanović², Ljiljana Vukadinović¹

¹ Dom Zdravlja Leposavić / Kosovska Mitrovica

² Medicinski Fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Uvod: Ellis-van Creveld sindrom (EVC) je redak genetski poremećaj koji se karakteriše patuljastim rastom, kratkim ekstremitetima, dodatnim prstima na rukama i/ili nogama (polidaktilija), abnormalnim razvojem noktiju i, u više od polovine slučajeva postojanjem urođene srčane mane. Motorni razvoj i inteligencija su normalni. Nasleđuje se autozomno recesivno. Kod nekih dečaka sa ovim sindromom opisana je pojava nespuštenih testisa (kriptorhizam) i anomalije mokraćnog sistema po tipu epispadije. Kod dece sa Ellis-van Creveld sindromom moguće su anomalije na torakalnom zidu, kičmi i respiratornom sistemu.

Prikaz slučaja: Dečak uzrasta 2 godine i 8 meseci, živi sa roditeljima i braćom, u dobrim životnim uslovima. Iz perinatalne anamneze dobijaju se podaci da je to treće dete iz treće kontrolisane trudnoće, porođaj završen prirodnim putem u 39. gestacijskoj nedelji, normalnih porođajnih dimenzija (3980/51/36), Apgar skor 9. Odmah po rođenju uočena je kompletna postaksijalna polidaktilija na obe šake i postaksijalna poli-sindaktilija (3,4,5,6) na levom stopalu, a ultrazvučni pregled kukova u odojačkom uzrastu je ukazivao na njihovu neobičnu morfologiju i odloženo koštano sazrevanje zbog čega je bilo neophodno dalje ispitivanje i lečenje.

Zaključak: Ellis-van Creveld sindrom je izuzetno retka bolest koja dovodi do fenotipskih i strukturalnih promena na mnogim organima i organskim sistemima sa očuvanom inteligencijom i neurološkim nalazom. Ukoliko se bolest ne dijagnostikuje intra-uretino, neophodno je postaviti dijagnozu u ranom detinjstvu radi suportivne i pravovremene kardiohirurške i ortopedске korektivne intervencije.

Ključne reči: Ellis-van Creveld sindrom, kratke patuljaste kosti, polidaktilija, urođene srčane mane, retka bolest.

ENGLISH

ELLIS-VAN CREVELD SYNDROME

Danijela Jovanović¹, Snežana Marković -Jovanović², Ljiljana Vukadinović¹

¹ The Health Centre Leposavic / Kosovska Mitrovica

² Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction: Ellis-van Creveld syndrome is a rare genetic disorder characterized by short limb dwarfism, additional fingers and/or toes (polydactyly), abnormal development of fingernails and, in over half of the cases, congenital heart defects. Motor development and intelligence are normal. This disorder is inherited as an autosomal recessive condition. Some boys with this condition have been described with undescended testicles (cryptorchidism) or an abnormally located opening of the urine canal in the penis (epispadias). Abnormalities in the chest wall, spine and respiratory system have also been reported.

Case report: The boy, aged two (2) years and eight (8) months, lives with parents and two brothers, in good living conditions. From the perinatal anamnesis, we can see that it is the third child from the third monitored pregnancy, delivered naturally at 39.gestational weeks, with normal birth parameters (3980/51/36), Apgar score 9. Immediately after birth, has been spotted complete postaxial polydactyly on both hands and postaxial poly-syndactyly (3,4,5,6) on the left foot, and ultrasound of the hips in early infancy indicated their unusual morphology and delayed bone maturation, which led to further medical investigation and treatment.

Conclusion: Ellis-van Creveld syndrome is an extremely rare disease (this is the first registered case in our country). On the basis of this case, we want to express the importance of early diagnosis in order to improve the prognosis of the disease, and necessity of careful monitoring of these patients.

Key words: Ellis-van Creveld syndrome, short limb, polydactyly, congenital heart defects, rare disease.

UVOD

Ellis-van Creveld sindrom (EVC) je redak genetski poremećaj sa incidencom javljanja 7:10 000 000 obolelih u opštoj populaciji. Do sada je u svetu zabeleženo 150 slučajeva ovog sindroma (1). Osobe sa ovim sindromom se predominantno nalaze u zajednici Amiši naroda, u Pensilvaniji i u Sjedinjenim Američkim Državama (2). U toj grupi naroda zastupljenost EVC u pedijatrijskoj populaciji je 5:10000 živorođene dece. Ellis-van Creveld sindrom spada u grupu oboljenja koje se nazivaju ciliopatije, s obzirom da su uzrokovane abnormalnošću u primarnim cilijama (vibrirajuće projekcije nalik dlakama na površini ćelija). Disfunkcija cilija kod EVC sindroma povezana je sa mutacijom gena na hromozomu 4. Mutirani geni su EVC1 i EVC2 koji igraju ulogu u razvoju cilija (2,3). Ovaj poremećaj se nasleđuje autosomno recesivno.

Fenotipske karakteristike osoba sa Ellis-van Creveld sindromom su: patuljast rast, kratki ekstremiteti, dodatni prsti na rukama i/ili nogama (polidaktilija), abnormalni razvoj noktiju i, u više od polovine slučajeva, urođene srčane mane. Ektodermalne abnormalnosti uključuju abnormalni razvoj kose, noktiju i zuba. Motorni razvoj i inteligencija su očuvani.

Dominantne karakteristike ovog sindroma odnose se na koštano-zglobni sistem. U pojedinim slučajevima osobe sa Ellis-van Creveld sindromom imaju ruke i noge koje su abnormalno kratke, dok su glava i trup normalne veličine. Radiološki se može dokazati: usporeno sazrevanje kostiju, fuzija kostiju ručnog zgloba, defekt proksimalnog dela tibije (kolena), cubitus valgus, prekomerni centar osifikacije karpalne kosti, klinodaktilija 5. prsta, fuzija 5. i 6. metakarpalne kosti, poremećaj u modeliranju metakarpalnih kostiju šake i/ili falangi. Polidaktilija je prisutna kod svih pacijenata i obično su zahvaćene obe ruke.

Više od polovine osoba sa Ellis-van Creveld sindromom rođeno je sa malformacijama srca. Najčešće je prisutan defekt srca između dve pretkomore (defekt atrijske pregrade, ASD). Opisane srčane mane su jednokomorsko srce, defekti na mitralnim i trikuspidalnim valvulama i/ili trajno otvoren arterijski duktus (3).

Spektar oralnih manifestacija je širok, uključujući malokluziju, labiogingivalne adherencije i hipertrofiju gingive, hipertrofiju labiogingivalnog frenuluma, pomoćne labiogingivalne frenule, nazubljene incizalne ivice, transpoziciju zuba, dijastemu, konične zube, hipoplaziju gleđi i hipodonciju (4).

Anomalije bubrega nalaze se u veoma retkim slučajevima (ageneza bubrega, displazija, megaureter, nefrokalcinoza i dr.). Smrtonosna nefronoftiza je prijavljena kod jednog pacijenta koji je imao kratke udove, kratka rebra, abnormalne zube i polidaktiliju.

Hematološke abnormalnosti kod osoba sa ovim sindromom opisane su u literaturi kod dve osobe, kod muškarca srednje životne dobi registrovana je diseritropoeza, a u drugom slučajupacijent je imao udruženu perinatalnu mijeloidnu leukemiju (5).

Kod dečaka je često prisustvo nespuštenih testisa (kriptorhizam) i 12 meseci po rođenju, kao i abnormalno lociran otvor mokraćnog kanala u penisu (epispadija). Česte su i abnormalnosti torakalnog zida, abnormalnosti na kičmi, kao i na respiratornom sistemu (6).

Za prenatalno postavljanje dijagnoze ovog sindroma neophodna je fetoskopija i ultrazvuk (7).

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se prikaže pacijent sa Ellis-van Creveld sindromom, izuzetno retkim autosomno recesivnim poremećajem koji je jedini opisan pacijent sa ovim sindromom u našoj zemlji.

PRIKAZ SLUČAJA

Na pedijatrijsko odeljenje Doma zdravlja Leposavić roditelji dovode dečaka uzrasta 2 godine i 8 meseci, zbog površne povrede desnog kolena nakon udarca u igračku. Površina kože blago oštećena, nema otoka, stranog tela niti drugih značajnih nalaza. Pri pregledu se uočavaju ožiljci nakon operativnih zahvata na obe šake. Prisutna poli-sindaktilija na levom stopalu, kraći donji i gornji ekstremiteti, kao i ožiljak na grudnom košu nakon operativnog zahvata na srcu zahteva našu dalju pažnju i neophodnost daljeg pedijatrijskog praćenja.

IZ ŽIVOTNE ANAMNEZE dobijaju se podaci da je to treće dete iz treće kontrolisane trudnoće. Porođaj u terminu, u bolnici u Kragujevcu, završen prirodnim putem, normalnih porođajnih dimenzija (3980/51/36), Apgar skor 9. Odmah po rođenju uočava se polidaktilija na obe šake i polidaktilija sa sindaktilijom levog stopala. Rutinski urađene hematološke i biohemijske analize (KKS, glikemija, CRP) su bile u granicama referentnih vrednosti za dob. Ultrasonografski nalazi centralnog nervnog sistema i abdomena su uredni.

Zbog prisutne polidaktilije urađena je citogenetička analiza limfocita periferne krvi koja je pokazala u 22 analizirane metafaze, tehnikom G traka, prisustvo normalnog muškog kariotipa (46, XY). Zbog prisutne polidaktilije na obe šake, kao i udružene polidaktilije sa sindaktilijom levog stopala, novorođenče je pregledano od strane specijaliste dečije i plastične hirurgije koji su zakazali rekonstruktivni zahvat nakon navršene trećeg meseca života (slika 1).



Slika 1. Izgled levog stopala i desne šake deteta po rođenju

U drugom mesecu života tokom redovnog ehosonografskog pregleda kukova dijagnostikovana je abnormalnost oba acetabuluma karličnih kostiju koji su relativno neproporcionalni veličini glavica femura, kao i nedovoljno dobro prikazani u njihovom medijalnom segmentu. Glavice femura su u visini acetabuluma sa formiranim centrima osifikacije. S obzirom na specifični ehosonografski nalaz kukova, polidaktiliju

šaka, prenatalno zapažanje o relativno kraćem femuru obostrano, dete se upućuje dečijem ortopedu radi dalje dijagnostike i lečenja.

Radiološki izveštaj prezentuje displaziju karlice sa hipoplastičnim ilijačnim krilima i kukasto ispučenje medijalnog aspekta acetabulum nadole, preuranjeno okoštavanje epifiza glave femura (slika 2).



Slika 2. Radiološki nalaz male karlice u drugom mesecu života

Dečak je u više navrata imao lakše oblike bronhopneumonije. Nije alergičan na hranu i lekove. Rani psihomotorni razvoj je uredan.

U uzrastu od 9 meseci je zbog pojačanog znojenja, ubrzanog disanja i zamora pri fizičkoj aktivnosti pregledan od strane kardiologa koji je nakon urađenog ehokardiografskog pregleda srca ustanovio postojeću urođenu srčanu manu: Defectus septi atrioventriculorum koja je hirurški korigovana u UDK - Tiršova, u Beogradu, sa 11 meseci života. Operativni zahvat je protekao uredno. Pacijent je bio hemodinamski stabilan i u sinusnom ritmu. Klinički nalaz nakon operacije: ritam pravilan, tonovi jasni, sistolni šum 2-3/6 na bazi srca. Femoralni pulsevi se uredno i simetrično palpiraju. Ukupan nalaz odgovara za stanje posle operacije AV kanala sa blagom do umerenom mitralnom regurgitacijom bez volumnog opterećenja levog srca.

Zbog postojeće polidaktilije na šakama i levom stopalu, konsultovan je genetičar u UDK - Tiršova (dr. M. Mijović). Na osnovu sveukupnih analiza i citogenetike, kao i kariotipa, postavljena je dijagnoza Ellis-Van Creveld sindroma. Predlaže se sekvenciranje EVC1 i EVC2 gena čija bialelna disfunkcija dovodi do ovog retkog sindroma.

Odrađeno je sekvenciranje celog egzomanakona čega je potvrđeno prisustvo dve heterozigotne varijante u EVC genu, obe klasifikovane kao jasno patogene varijante (klasa 5). Bialelna disfunkcija EVC gena potvrdila je sumnju na Ellis-Van Creveld sindrom, što je i bila klinička dijagnoza.

Od strane genetičara objašnjeno je da je rizik za ponavljanje oboljenja u narednim trudnoćama visoko povišen i iznosi najverovatnije 25% u svakoj trudnoći, jer je način nasleđivanja autozomno-recesivan. Očekivano je da je svaki od roditelja heterozigotni nosilac po jedne varijante u EVC genu. Indikovana je prenatalna dijagnostika u svakoj narednoj trudnoći. U uzrastu nakon 16 godina (poštujući etičke kodekse struke) indikovano je i testiranje dva starija zdrava brata na status nosioca varijante u EVC genu, a u sklopu planiranja njihovog potomstva. I sam naš pacijent se o svojim reproduktivnim rizicima (blago povišeni) i potrebi testiranja njegove partnerke treba informisati u uzrastu od 16 godina.

U uzrastu od 20 meseci izmerena je TD 84 cm (P25 - 50).

S obzirom na prisutne anomalije na ekstremitetima detetu se u 22. mesecu života operativno koriguju prsti na obe šake (slike 3, 4 i 5).



Slika 3. Izgled prstiju šaka pre operativnog zahvata



Slika 4. Izgled prstiju levog stopala



Slika 5. Izgled šake posle operativnog zahvata

IZ PORODIČNE ANAMNEZE saznajemo da u porodici nema izolovane poli/sindaktilije, urođenih srčanih oboljenja, kao i bolesti od genetičkog značaja. Negiraju konsagvinitet.

IZ STATUSA: Pri pregledu dečak uzrasta 2 8/12 meseci, svestan, afebrilan, eupnoičan, euhidričan, eutrofičan, normokardičan, normalno prebojene kože. Površina kože desnog kolena lako oštećena, bez otoka i bez prisustva stranog tela. Samostalno hoda i normalnog je longitudinalnog rasta, izmerene telesne visine 93 cm (R25-50) i telesne mase 16 kg (R75).

Glava je normalnog oblika i veličine (OG= 48,3cm (R50-75)). Na licu je prisutna blaga facijalna dismorfija sa naglašenim frontalnim regionom i širim korenom nosa. Ušne školjke normalno usađene. Spoljašnji ušni kanali bez vidljivog stranog sadržaja. Skrining sluha kod dečaka je uredan. Postoji hipoplazija/parcijalni defekt alveolarnih lukova. Odložena je mlečna denticija i postoji nepravilan rast zuba, tipičan za ovaj sindrom (slika 6).



Slika 6. Hipoplazija alveolarnih lukova

Grudni koš cilindričan, respiratorno obostrano simetrično pokretan. Na koži grudnog koša u predelu srca vidljiv ožiljak nakon hirurške intervencije na srcu. Auskultatorno nad plućima normalan disajni šum bez propratnih fenomena. Na srcu: ritam pravilan, radnja normokardična, tonovi jasni, čujan sistolni šum 2-3/6 na bazi srca. Femoralni pulsevi se uredno i simetrično palpaju. Abdomen u ravni grudnog koša, palpatorno mek, bolno neosetljiv. Jetra i slezina u fiziološkim granicama. Bubrežne lože neosetljive na sukusiju. Ekstremiteti su skraćeni (kraće duge kosti), na nivou gornjih ekstremiteta po tipu rizomelije, a na donjim ekstremitetima se uočava skraćanje simetrično proksimalno i distalno. Stopala i kolena su u valgusu. Zbog navedenih promena na ekstremitetima dete je na svakodnevnom fizičkom tretmanu i ide na tromesečne kontrole provere funkcionalnosti. Prisutan ožiljak na obe šake nakon operativnog zahvata urođene polidaktilije. Genitalije muškog tipa, infantilne. Testisi u skrotumu. Prisutna epispadija. Meningealni znaci negativni. Grub neurološki nalaz uredan.

DISKUSIJA

U radu je prikazan dečak sa Ellis-van Creveld sindromom. Još po rođenju kod dečaka su uočene anomalije na prstima šaka i stopala po tipu polidaktilije na obe šake i polisindaktilije (3,4,5,6) na levom stopalu. Skraćeni ekstremiteti (kraće duge kosti) na gornjim ekstremitetima po tipu rizomelije, a na donjim simetrično skraćanje proksimalno i distalno, kao i neobična morfologija kukova i odloženo koštano sazrevanje zahtevali su dalje ispitivanje. U uzrastu od 9 meseci je zbog pojačanog znojenja, ubrzanog disanja i zamora pri fizičkoj aktivnosti ispitivan od strane kardiologa koji je ustanovio postojanje urođene srčane mane parcijalnog AV kanala. Sa 11 meseci hirurški korigovana srčana mana. U 21. mesecu života izvršena hirurška korekcija polidaktilije na obe šake. Kako dečak raste primećuje se blaga facijalna dismorfija sa naglašenim frontalnim regionom i širim nosom. Uočava se hipoplazija, parcijalni defekt alveolarnih lukova, odložena je mlečna denticija i postoji nepravilan rast zuba. Testisi su u skrotumu, moguća epispadija. Nalaz po ostalim sistemima i organima uredan.

Sve navedene anomalije sugerisale su na postojanje Ellis-van Creveldovog sindroma koji je nakon učinjenog molekularnog testiranja, na bazi sekvenciranja naredne generacije (egzonsko sekvenciranje) i potvrđen.

Ellis-Van Creveld sindrom može da se dijagnostikuje prenatalno ultrazvučnim pregledom. Povezanost nekoliko strukturnih fetalnih defekata u kasnom prvom tromesečju, uključujući uski grudni koš, kratke i savijene duge kosti, zaobljene metafize, postaksijalnu polidaktiliju i srčani defekt može sugerisati dijagnozu EVC. Povećana debljina nugalne translucencije je opisana u literaturi i povezana sa EVC (8).

Prenatalna dijagnoza je indikovana kod porodica kod kojih postoji povećan rizik za dobijanje potomstva sa ovim pore-

mećajem (prvorođeno dete sa EVC sindromom ili drugom hromozomopatijom). Prenatalna dijagnoza se srovi primenom molekularno genetskih tehnika na osnovu DNK ekstrahovane iz uzoraka horionskih resica.

Lečenje EVC sindroma je multidisciplinarno. Simptomatsko lečenje je uglavnom potrebno u neonatalnom periodu, uključujući lečenje respiratornog distresa zbog uskog grudnog koša i srčane insuficijencije. Kod našeg pacijenta, respiratorne infekcije gornjih i donjih respiratornih puteva imale su blag klinički tok i nisu zahtevale hospitalnu negu i terapiju.

Neonatalne zube treba ukloniti jer mogu ometati hranjenje. U detinjstvu i ranom odraslom dobu, opšte i specijalizovano pedijatrijsko praćenje je takođe potrebno: nizak rast se smatra rezultatom hondrodisplazije nogu, a mogući tretman hormonom rasta smatra se neefikasnim. Korekcija koštano zglobnih poremećaja (polidaktilija, sindaktilija) urađena je u 22. mesecu života, što odgovara preporukama najvećeg broj autora koji smatraju da je 16 meseci života optimalan uzrast za ovaj operativni zahvat (9).

I kod našeg pacijenta je intelektualni razvoj normalan, uključujući kognitivne funkcije, što se slaže sa izvodima EVC sindroma u literaturi. Prognozu finalne telesne visine je teško predvideti. Kod našeg pacijenta trenutna visina nalazi se u rasponu optimalne vrednosti (P25-50), i kreće se ka nižim percentilnim vrednostima u odnosu na izmerenu TD sa 20 meseci koja je odgovarala R50. Prema izvodima iz literature (10,11), finalna visina dece sa ovim sindromom je u rasponu od 119cm do 160cm.

Nije potvrđen pozitivan efekat hormona rasta na definitivnu visinu ispitivane dece sa EVC sindromom.

Neophodno je redovno praćenje deteta od strane kardiologa, ortopeda i dečjeg stomatologa. Očekuje se normalna inteligencija deteta, jer se i tokom pregleda stiče utisak normalnog kognitivnog razvoja.

ZAKLJUČAK

Ellis-Van Creveld sindrom je izuzetno retka bolest. Stoga je značaj praćenja i prikazivanja ovakvog slučaja od izuzetne važnosti u cilju poboljšanja prognoze bolesti i neophodnosti praćenja ovakvih stanja.

Lečenje Ellis-Van Creveld sindroma usmereno je na specifične simptome koji su očigledni kod svakog pojedinca. Takav tretman može zahtevati koordinirane napore tima medicinskih stručnjaka, kao što su pedijatri, hirurzi, kardiolozi, stomatolozi, pulmolozi, ortopedi, urolozi, fizioterapeuti i radni terapeuti i/ili drugi zdravstveni radnici. Prognozu konačne telesne visine i krajnjeg ishoda ovakvih pacijenata je teško predvideti.

LITERATURA

1. Baujat, G., Le Merrer, M. Ellis-Van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2, 27 (2007). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-27>
2. Kamal R, Dahiya P, Kaur S, Bhardwaj R, Chaudhary K. Ellis-van Creveld syndrome: A rare clinical entity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013 Jan;17(1):132-5. doi: 10.4103/0973-029X.110716. PMID: 23798848; PMCID: PMC3687170.
3. Venkat-Raman N, Sebire N, Murphy K: Increased first-trimester fetal nuchal translucency thickness in association with chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005, 25: 412-414. 10.1002/uog.1849.
4. Ruiz-Perez VL, Tompson SW, Blair HJ, Espinoza-Valdez C, Lapunzina P, Silva EO, et al. Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003;72:728-32.
5. Scurlock D, Ostler D, Nguyen A, Wahed A: Ellis-van Creveld syndrome and dyserythropoiesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2005, 129: 680-682.
6. Atasu M, Biren S. Ellis-van Creveld syndrome: Dental, clinical, genetics, and dermatoglyphic finding of a case. *J Clin Paediatr Dent*. 2000;24:141-5.
7. Venkat-Raman N, Sebire N, Murphy K: Increased first-trimester fetal nuchal translucency thickness in association with chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005, 25: 412-414. 10.1002/uog.1849.
8. Kay S, McCombe D, Kozin SH. Deformities of the hand and fingers. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH editors. *Green's operative hand surgery*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1303.
9. Renier JC, Larget-Piet L, Boasson M, Berthelot J, Fouillet L: Dysplasie chondroépidermique d'Ellis-van Creveld: deux cas dans une même fratrie. *Revue du rhumatisme*. 1975, 42: 417-422.
10. Oliveira da Siva E, Janovitz D, Cavalcanti de Albuquerque S: Ellis-van Creveld syndrome: report of 15 cases in an inbred kindred. *J Med Genet*. 1980, 17: 349-356.
11. Tompson SW, Ruiz-Perez VL, Blair HJ, et al. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. *Hum Genet*. 2007;120:663-670