

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E  
położnictwo

## Zespół Escobara u płodu – opis przypadku

## Fetal Escobar syndrome – a case report

Tomasz Olejniczak, Joanna Niepsuj-Biniaś, Dorota Rabeiga- Gmyrek,  
Bogna Guglas-Bochyńska, Tomasz Opala

Klinika Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

## Streszczenie

Zespół Escobara (zespół mnogich pletwistości) to rzadka jednostka chorobowa, uwarunkowana genetycznie, prowadząca do ciężkich, a czasem nawet letalnych zaburzeń u płodu. Dziedziczy się najczęściej w sposób autosomalny recesywny. Główne objawy choroby to pletwistość, ciężka artrogrypoza (przykurcze stawowe), wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrastania płodu.

Poniżej opisano sytuację kliniczną, w której zespół Escobara dał pierwsze objawy u płodu już wewnątrzmacicznie, następnie wskutek ciężkich zaburzeń doprowadził do śmierci noworodka. Pierwszym symptomem choroby było poszerzenie przezierności karkowej w I trymestrze ciąży, dalsze zaburzenia rozwoju płodu wykryto w II trymestrze w ultrasonograficznej ocenie anatomicznej. Wynik amniopunkcji genetycznej nie wykazał zaburzeń genetycznych. Ostateczne rozpoznanie potwierdzono dopiero post mortem, a badania genetyczne rodziców umożliwiły wcześniejszą diagnostykę prenatalną w kolejnej ciąży, umożliwiając urodzenie zdrowego dziecka.

Słowa kluczowe: **zespół Escobara / zespół mnogich pletwistości / artrogrypoza /  
/ przezierność karkowa /**

## Abstract

The Escobar variant of multiple pterygium syndrome (MPS) is a rare, autosomal recessive disorder which may lead to many serious or even lethal fetal abnormalities. MPS is characterized by pterygia, arthrogryposis (joint contractures), and intrauterine growth restriction (IUGR).

In the case described below, increased fetal nuchal translucency was the first abnormality diagnosed already in the first trimester of pregnancy. Other symptoms of the disease were found during the second trimester of pregnancy using ultrasonography examination. Also, genetic amniocentesis revealed no genetic disorders and the Escobar syndrome was diagnosed post mortem. Parental and maternal genetic examinations were performed and allowed for early prenatal diagnostics in the next pregnancy, resulting in the birth of a healthy newborn.

Key words: **multiple pterygium syndrome – MPS / arthrogryposis intrauterine growth  
restriction – IUGR /**

## Adres do korespondencji:

Tomasz Olejniczak  
Klinika Zdrowia Matki i Dziecka UM  
Ul. Polna 33, 60-687 Poznań, Polska  
tel.: 601 884 678  
e-mail: kasiatomeko@wp.pl

Otrzymano: 20.08.2013  
Zaakceptowano do druku: 30.09.2013

## Wstęp

Zespół Escobara, czyli inaczej zespół mnogich płetwistości, jest bardzo rzadko występującą wadą genetyczną, dziedziczącą się najczęściej w sposób autosomalny recesywny. Związany jest z mutacją w genie *CHRNA3* w locus 2q33-q34 kodującym podjednostkę  $\gamma$  receptora acetylocholiny [1]. Choroba może występować pod postacią letalną (LMPS) lub łagodniejszą, nieletalną (MPS) [2]. Pierwsza z nich objawia się wieloma zaburzeniami, z których główne to wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR), cechy mnogiej płetwistości (np. okolicy klatki piersiowej, szyi, pach, łydek), przykurcze zgięciowe prowadzące do ciężkiej artrogrypozy i wrodzonego niedowładu [3, 4]. W drugiej postaci choroby wspomniane objawy występują wybiórczo lub są słabiej wyrażone [2]. Należą do nich zwykle wielopłetwistość, artrogrypoza, dysmorfia twarzy, niski wzrost, wrodzone zaburzenia oddychania i inne anomalie rozwojowe [6, 7, 8]. Choroba należy do grupy zaburzeń FADS (*fetal akinesia deformation sequence*) wyrażonych połączeniem artrogrypozy, płodowego niedowładu, wewnątrzmacicznego zaburzenia wzrastania płodu oraz innych nieprawidłowości jak hipoplazja płuc, rozszczep podniebienia, wnetrostwo, wady serca lub jelit, obrzęk płodu czy płetwistość kończyn [5, 8, 9].

## Opis przypadku

Pacjentka I. 29 zgłosiła się do lekarza prowadzącego w ciąży I, tyg. 7. Pacjentka nie chorowała przewlekłe, nie była operowana. Ciąża jak dotąd przebiegała bez powikłań. W badaniu usg stwierdzono echo zarodka w jamie macicy z prawidłową czynnością serca. Zalecono suplementację kwasem foliowym. Podczas kolejnej wizyty w 11 tyg. ciąży w badaniu usg stwierdzono cechy poszerzenia przezierności karkowej (NT) płodu: NT 3,95 mm. W przewodzie żylnym uwidoczono prawidłowy przepływ, zobrazowano kość nosową. Z uwagi na wartość NT zalecono amniopunkcję genetyczną w Pracowni Wad Płodu Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu. W międzyczasie ciąża przebiegała bez powikłań, pacjentka nie wymagała wdrożenia innych leków poza suplementacją witaminową. W 15 tygodniu ciąży wykonano amniopunkcję genetyczną. Ocena mikroskopowa oraz analiza komputerowa chromosomów z zastosowaniem rozdzielczości 400 prążków pozwoliła rozpoznać u płodu prawidłowy kariotyp żeński (46,XX).

Podczas kolejnej wizyty kontrolnej u lekarza prowadzącego w 19 tygodniu ciąży nie zaobserwowano istotnych odchyłań w rozwoju płodu. Masa odpowiadała tygodniowi ciąży, najważniejsze organy wewnętrzne były wykształcone prawidłowo, pacjentka nie zgłaszała istotnych dolegliwości. Wyniki badań laboratoryjnych nie wykazały odchyłań od normy. Zalecono ponowną kontrolę za 4 tygodnie (23 tydzień ciąży), podczas której w obrazie usg uwagę zwracało nieprawidłowe ustawienie kończyn płodu, deformacja klatki piersiowej oraz przymusowe ułożenie płodu i zwiększony wskaźnik ilości płynu owodniowego (AFI). Zalecono ponowną konsultację w Pracowni Wad Płodu GPKS w Poznaniu oraz badanie echo serca płodu. W zaleconych badaniach potwierdzono wielowodzie (AFI 19,09 cm), deformację kończyn górnych, dolnych, klatki piersiowej; w przepływach dopplerowskich zaobserwowano obustronny NOTCH w tętnicach macicznych. Nie uwidoczono wad narządów wewnętrznych, w tym serca płodu. Zalecono konsultację genetyczną pacjentki i jej męża, która odbyła się w 27 tygodniu ciąży. Na

jej podstawie, wobec wywiadu i wcześniej przeprowadzonych badań, stwierdzono, że przyczyną obserwowanych w badaniu usg płodu nieprawidłowości nie jest aberracja chromosomowa. Stwierdzono brak możliwości jednoznacznego określenia, co jest przyczyną rozpoznanych zaburzeń i czy są one związane z konkretnym zespołem chorobowym uwarunkowanym genetycznie. Wobec powyższych, po urodzeniu dziecka zalecono szczegółowe badania pediatryczne, konsultację neurologiczną (pod kątem zaburzeń z grupy chorób nerwowo-mięśniowych: miopatii, dystrofii mięśniowej), ortopedyczną (w kierunku zespołów artrogrypotycznych) oraz genetyczną.

W kolejnych tygodniach ciąża przebiegała bez istotnych powikłań. Pacjentka odbywała regularne kontrole, podczas których w obrazie usg potwierdzano wcześniejsze odchylenia od normy. W 38 tygodniu ciąży, z uwagi na wady płodu i wielowodzie ciążę rozwiązano drogą cesarskiego cięcia. Urodzono córkę żywą, o masie 2530g, Ap w 1 min. 4, w 3, 5 i po 10 minutach odpowiednio 5,9,8 pkt. Stwierdzono prawidłowe wartości pH w naczyniach pępowinowych.

W neonatologicznym badaniu przedmiotowym potwierdzono u noworodka liczne wady w budowie ciała dotyczące układu kostnego. W diagnostyce obrazowej (rtg) wykazano znacznego stopnia skrzywienie kręgosłupa, wady kręgów C6 i C7 oraz zrost kręgów C7 i Th1; bardzo cienkie żebra; zmniejszoną ilość kręgów lędźwiowych; obustronne zwicnięcie stawów biodrowych oraz znacznego stopnia wady kości rąk i stóp z nieprawidłowym rozdzieleniem palców rąk i nieprawidłowym ustawieniem rąk i stóp. Uwidoczono także bardzo małą lewą połowę klatki piersiowej. Podczas kilkukrotnych konsultacji ortopedycznych potwierdzono podejrzenie ciężkiej artrogrypozy, założono łuski gipsowe na kończyny dolne noworodka, zalecając późniejsze ćwiczenia rehabilitacyjne.

W konsultacji okulistycznej nie stwierdzono odchyłań.

Podczas konsultacji genetycznych potwierdzono nieprawidłową budowę ciała noworodka: nieprawidłowe ustawienie kończyn wynikające ze sztywności stawów, tzw. stopy suszkowate, asymetryczną klatkę piersiową z szeroko rozstawionymi brodawkami sutkowymi; główkę o płaskim profilu, szeroką nasadę nosa, na powiekach i czole naczyniaki płaskie. Zaobserwowano także małą żuchwę, uszy- małe i nisko osadzone; hipoplastyczne narządy płciowe zewnętrzne. Na podstawie uzyskanych prenatalnie i pourodzeniowo badań i konsultacji stwierdzono, że w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę zespół mnogich płetwistości (zespół Escobara), amyoplasię lub zespół Pena-Shokeir. Wykluczono możliwość wykonania badań genetycznych w kierunku wspomnianych jednostek chorobowych w obrębie Polski.

Przeprowadzono również badanie usg głowy noworodka (nieznaczna asymetria), usg jamy brzusznej (bez odchyłań) i kilkakrotnie badanie echokardiograficzne serca, w którym zaobserwowano maksymalne przemieszczenie serca na lewą stronę, prawidłowe wymiary i kurczliwość serca.

Noworodek po urodzeniu wentylowany mechanicznie, następnie prowadzony drogą wsparcia oddechu metodą infant flow; karmiony parenteralnie. Od chwili przyjęcia do Oddziału Intensywnej Opieki Noworodka wprowadzono antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania, następnie antybiotykoterapię celowaną do 112 d.ż. W 123 dobie życia nastąpił zgon dziecka w obrazie niewydolności krążeniowo- oddechowej. Zabezpieczono materiał genetyczny dziecka.

Tomasz Olejniczak et al. Zespół Escobara u płodu – opis przypadku.

Po kilku miesiącach, wobec możliwości wykonania diagnostyki genetycznej w jednym z ośrodków w Polsce, wykonano szczegółowe badania zabezpieczonego materiału DNA od dziecka. Potwierdzono dwie mutacje w genie *CHRNA2*, co stanowiło podstawę do wykonania badania nosicielstwa zidentyfikowanych mutacji u rodziców dziecka. Badanie takie wykonano i potwierdzono pochodzenie wykrytych mutacji u obu rodziców. Wykazano, że taki wynik u rodziców podniósł ryzyko wystąpienia zespołu Escobara do 25% i ryzyko to jest stałe w każdej kolejnej ciąży badanej pary. W związku z powyższym zaproponowano diagnostykę prenatalną w przypadku przyszłych planów prokreacyjnych.

Dwa lata później pacjentka zaszła w drugą ciążę. W 11 t.c. wykonano diagnostykę genetyczną na podstawie materiału pobranego podczas biopsji kosmówki. Wskazaniem był wywiad i nosicielstwo mutacji w genie *CHRNA2*. Badanie molekularne polegało na identyfikacji mutacji *IVS4+2T>C* i *c.478delIG*. Nie wykryto badanych mutacji w żadnym allelu genu *CHRNA2*. W wyniku stwierdzono prawidłowy kariotyp męski płodu, nie wykazano obecności aberracji chromosomowej. W 40 tyg. ciąży pacjentka urodziła zdrowy płód płci męskiej drogą cesarskiego cięcia.

## Dyskusja

Pierwszym symptomem sugerującym nieprawidłowy rozwój płodu była poszerzona przezierność karkowa w badaniu prenatalnym wykonanym w 11 tyg. ciąży. Jest to badanie rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, a jego odchylenia stanowią podstawę do poszerzenia diagnostyki, tak jak to miało miejsce w opisanym przypadku. Według Kornackiego i wsp., u ponad 66% płodów, u których wykazano poszerzenie NT, stwierdza się później prawidłowy kariotyp [10]. Opisana przez nas sytuacja kliniczna stanowi jednak wyraźną wskazówkę, że nie wolno tracić czujności po uzyskaniu prawidłowego wyniku amniopunkcji genetycznej, ponieważ wiele ciąż nadal może mieć nieprawidłowy przebieg, w związku z czym ocena anatomii takiego płodu powinna być zawsze bardzo uważna i szczegółowa.

Pierwsze symptomy wskazujące na zaburzenia rozwojowe układu kostnego rozpoznano stosunkowo późno, bo w 23 tygodniu ciąży. Należy jednak pamiętać, że opisywany zespół może mieć bardzo różnorodną postać. W opisie letalnych postaci choroby (LMPS) wg Froster u jednego z płodów objawy choroby pojawiły się pod postacią uogólnionego obrzęku w 13 tyg. ciąży, ale już w drugim przypadku dopiero w 20 tygodniu ciąży zaobserwowano pierwsze symptomy choroby, takie jak wodobrzusze, płyn w opłucnej, mikrocefalię, bezwodzie [4]. Kilka przypadków zespołu opisał również Robinson i wsp. W pierwszym z nich objawy choroby uwidocznił w badaniu usg w 24 tygodniu ciąży i były one analogiczne do tych opisanych przez nas – przymusowe, nieprawidłowe ułożenie kończyn oraz podwyższony wskaźnik płynu owodniowego. W dwóch innych przypadkach Robinson opisuje jedynie odmienny charakter ruchów płodów zgłaszany przez pacjentki [1]. Choroba może więc wyrażać się na różnych etapach czasu trwania ciąży, stąd pierwsze podejrzenia mogą być wysunięte stosunkowo późno. Sygnały widoczne w usg sugerujące artrogrypozę to: brak ruchów dystalnych części kończyn, nieprawidłowe ustawienie kończyn, brak ruchów mimicznych twarzy, wielowodzie, hipoplazja płuc, krótka pępowina, IUGR, poszerzona przezierność karkowa czy obrzęk płodu [11].

Opisane objawy mogą być zdiagnozowane na różnych etapach ciąży, w zależności od tego, które z nich występują w konkretnym przypadku. W opisanym przez nas przypadku klinicznym poszerzenie przezierności karkowej było stosunkowo niewielkie (poniżej 4 mm). Według piśmiennictwa im większe jest odchylenie od normy w zakresie grubości fałdu karkowego, tym większe ryzyko poważnej wady genetycznej [10]. W zespole Escobara również częściej opisuje się wodniaki karku płodów, choć wydaje się, że częściej objaw ten dotyczy letalnej postaci choroby [4, 11]. Przyczyny płodowego niedowładu (artrogrypozy) to szeroki wachlarz wielu schorzeń, nie tylko o podłożu genetycznym. Mogą być to defekty ośrodkowego układu nerwowego, rozszczep kręgosłupa, uszkodzenia obwodowego unerwienia płodu, uszkodzenia naczyń krwionośnych, ograniczenie przestrzeni wewnątrzmacicznej, wpływ czynników teratogennych, niedotlenienie płodu, choroby matki [12]. Oprócz MPS i LMPS podobne objawy mogą pojawiać się w zespole Pena-Shokeir, również zaliczanego do zaburzeń z grupy FADS [11]. Wspomniany zespół był brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej w opisanym przez nas przypadku klinicznym, zanim wykonano szczegółową diagnostykę genetyczną.

We wspomnianych w literaturze przypadkach zespołu MPS jedno z dzieci dożyło 27 roku życia [1] w momencie, kiedy przedstawiano jego sytuację. W terapii noworodków i dzieci z MPS opisuje się najczęściej leczenie chirurgiczne, rehabilitację. Wspomniano również o podawaniu preparatów pirydostygminy, jednak tylko w jednym przypadku i bez szerszego opisu skuteczności leczenia [1]. W przedstawionej przez nas sytuacji klinicznej, ze względu na ciężki stan noworodka, wdrożono leczenie objawowe, bez możliwości podjęcia ewentualnych działań chirurgicznych.

## Wnioski

1. Poszerzenie przezierności karkowej w I trymestrze ciąży, nawet przy prawidłowym wyniku punkcji genetycznej, powinno być wskazówką do szczegółowej diagnostyki płodu.
2. Zespół Escobara, ze względu na różnorodność współwystępujących objawów, może być trudny do zdiagnozowania w okresie prenatalnym bez szczegółowej diagnostyki genetycznej.

## Oświadczenie autorów

1. Tomasz Olejniczak – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu, autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Joanna Niepsuj-Biniaś – zebranie materiału, współautor tekstu pracy, przygotowanie piśmiennictwa.
3. Dorota Rabięga-Gmyrek – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
4. Bogna Guglas-Bochyńska – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
5. Tomasz Opala – korekta, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Tomasz Olejniczak et al. Zespół Escobara u płodu – opis przypadku.

#### Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

#### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Robinson KG, Viereck MJ, Margiotta MV, [et al.]. Neuromotor synapses in Escobar Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013, 161A, 3042-3048.
2. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, [et al.]. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNA3) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet*. 2006, 79, 390-395.
3. Hall JG. The lethal multiple pterygium syndromes. *Am J Med Genet*. 1984, 17, 803-807.
4. Froster UG, Stallmach T, Wisser J, [et al.]. Lethal multiple pterygium syndrome: suggestion for a consistent pathological workup and review of reported cases. *Am J Med Genet*. 1997, 68, 82-85.
5. Escobar V, Bixler D, Gleiser S, [et al.]. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child*. 1978, 132, 609-611.
6. Rajab A, Hoffmann K, Ganesh A, [et al.]. Escobar variant with pursed mouth, creased tongue, ophthalmologic features, and scoliosis in 6 children from Oman. *Am J Med Genet A*. 2005, 134 (2), 151-157.
7. Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, [et al.]. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet*. 2006, 79, 303-312.
8. Ramer JC, Ladda RL, Demuth WW. Multiple pterygium syndrome. An overview. *Am J Dis Child*. 1988, 142, 794-798.
9. Teebi AS, Daoud AS. Multiple pterygium syndrome: a relatively common disorder among Arabs. *J Med Genet*. 1990, 27, 791.
10. Kornacki J, Ziółkowska K, Goździewicz T, Skrzypczak J. Wyniki badań cytogenetycznych u płodów z poszerzeniem przezierności karkowej. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 189-193.
11. Chen CP. Prenatal diagnosis and genetic analysis of fetal akinesia deformation sequence and multiple pterygium syndrome associated with neuromuscular junction disorders: a review. *Tai J Obstet Gynecol*. 2012, 51, 12-17.
12. Rink BD. Arthrogryposis: a review and approach to prenatal diagnosis. 2011, 66, 369-377.

Polish Gynaecology

# Ginekologia Polska

## Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali Ginekologię Polską po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2014 rok wynosi 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”

Małgorzata Skowrońska

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465

e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu

**www.ginekolpol.com**

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

**Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: [www.ginekolpol.com](http://www.ginekolpol.com)**

Redakcja