

La sindrome da pterigio multiplo letale

Due casi consecutivi in una famiglia, diagnosticati nel I trimestre di gravidanza

Vincenzo Suma*, Alberto Marini*, Pasquale Suma*, Chiara Infantolino*, Roberto Salmaso**

*Unità Operativa Semplice di Ecografia e Medicina Fetale, Azienda Ospedaliera di Padova

**Unità Operativa Semplice di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera di Padova

Riassunto

Riportiamo due casi consecutivi nella stessa famiglia di Sindrome da pterigio multiplo letale (LMPS), diagnosticati nel primo trimestre di gravidanza. La LMPS è una rara alterazione autosomica recessiva, anche se alcuni Autori ne hanno descritto casi X-linked. Sugeriamo che tale patologia possa essere fortemente sospettata nel primo trimestre qualora al controllo ecografico il feto presenti ridotta mobilità, igroma cistico, idrope ed il cariotipo risulti normale.

Parole chiave

Sindrome da pterigio multiplo letale
Diagnosi del primo trimestre, Igroma cistico, Idrope fetale, Membrane

Summary

Lethal Multiple Pterygium Syndrome: two consecutive cases in a family, diagnosed in the first trimester of pregnancy

We report on two consecutive cases of Lethal Multiple Pterygium Syndrome (LMPS) in a family, diagnosed in the first trimester of pregnancy. LMPS is a rare autosomal recessive disorder, but some Authors have described X-linked recessive cases. We suggest that LMPS can be strongly suspected in the first trimester when, by ultrasound, fetus has decreased movements, cystic hygroma, hydrops and his karyotype results normal.

Key words

Lethal multiple pterygium syndrome, First trimester diagnosis, Cystic hygroma, Fetalis hydrops
Webs

INTRODUZIONE

La sindrome da pterigio multiplo letale (LMPS), descritta per la prima volta da Gillin e Pryse-Davis (1), è una rara alterazione autosomica recessiva, anche se ne sono stati descritti casi X-linked (2,3).

La sindrome è caratterizzata da pterigio (membrana) attorno a numerose articolazioni, da contratture gravi e diffuse degli arti e da un vasto corredo di anomalie associate, quali igroma cistico, idrope, malformazioni scheletriche e facciali, ipoplasia polmonare e cardiaca, ritardo di crescita intrauterino (IUGR) (4,5,6,7,8).

Mentre sono stati pubblicati diversi lavori sulla diagnosi prenatale ecografica di questa anomalia nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, ben poche sono le segnalazioni per quanto riguarda il primo trimestre, tra la 12ª e la 13ª settimana gestazionale (SG).

Descriviamo un caso di diagnosi prenatale precoce, alla 12ª SG, di LMPS in una pazien-

te che aveva già avuto un figlio affetto dalla stessa patologia, riscontrata alla 13ª settimana di gravidanza.

DESCRIZIONE DEL CASO

Una donna di 30 anni, secondigravida, viene inviata alla nostra Unità Operativa Semplice di Ecografia e Medicina Fetale alla 12ª settimana di amenorrea per effettuare un'indagine prenatale invasiva in quanto nella precedente gravidanza, interrotta volontariamente, l'esame ecografico da noi effettuato alla 13ª S.G., aveva evidenziato un feto corrispondente alla 12ª settimana, immobile, con igroma cistico retronucleare, idrope ed artrogripposi. Alla villocentesi il cariotipo era risultato normale: 46,XY. L'esame autoptico rilevando alcune membrane a carico degli arti inferiori e confermando le anomalie ecografiche aveva portato alla diagnosi di sindrome da pterigio multiplo letale.

In questa seconda gravidanza all'esame eco-

FIGURA 1. Sezione longitudinale (a) e trasversa (b) dell'addome del feto, con le quali si evidenzia il diffuso edema sottocutaneo

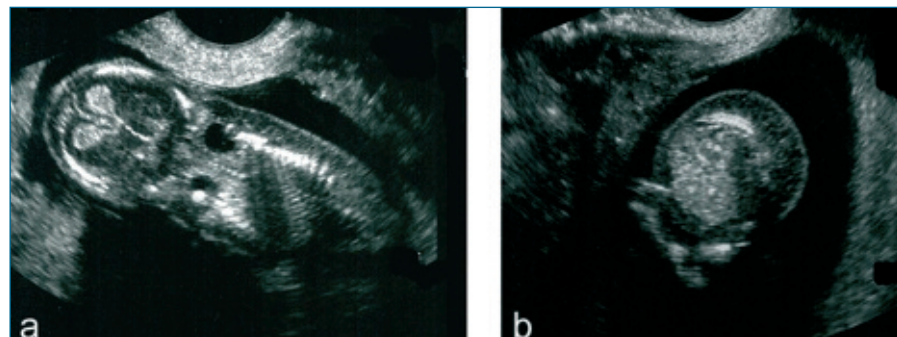


grafico preliminare il feto, singolo, con lunghezza cranio-caudale (CRL) di 5 cm (pari a 12 settimane) presenta un'edema sottocutaneo diffuso, assenza dei movimenti spontanei (MAF) e qualche lieve movimento degli arti superiori ed inferiori indotto dalla stimolazione dell'addome materno con la sonda ecografica (Figura 1). Il cariotipo risulta normale: 46,XY.

Un ulteriore controllo ecografico, la settimana successiva, rileva un igroma cistico retro-nucale (Figura 2), idrope, assenza di movimenti spontanei ed indotti, arti superiori flessi ed incrociati sul torace, arti inferiori flessi e deformi (Figura 3).

La paziente chiede ancora una volta di effettuare l'interruzione volontaria della gravidanza.

Prima di essere esaminato dall'anatomopatologo, il feto viene sottoposto ad un esame radiologico (Figura 4) che evidenzia la contrattura degli arti ma non rileva alcuna fusione ossea.

L'autopsia conferma la deformazione delle mani e dei piedi, una modesta micrognazia, la presenza dell' igroma cistico e quella di sottili pterigi a carico di alcune articolazioni.

DISCUSSIONE

La sindrome da pterigio multiplo letale è una condizione rara caratterizzata da pterigi multipli gravi e da diffuse contratture delle articolazioni associate a diverse anomalie che riguardano lo scheletro, la faccia, il polmone, il cuore. Fra queste spiccano l'igroma cistico e l'idrope (Tabella 1).

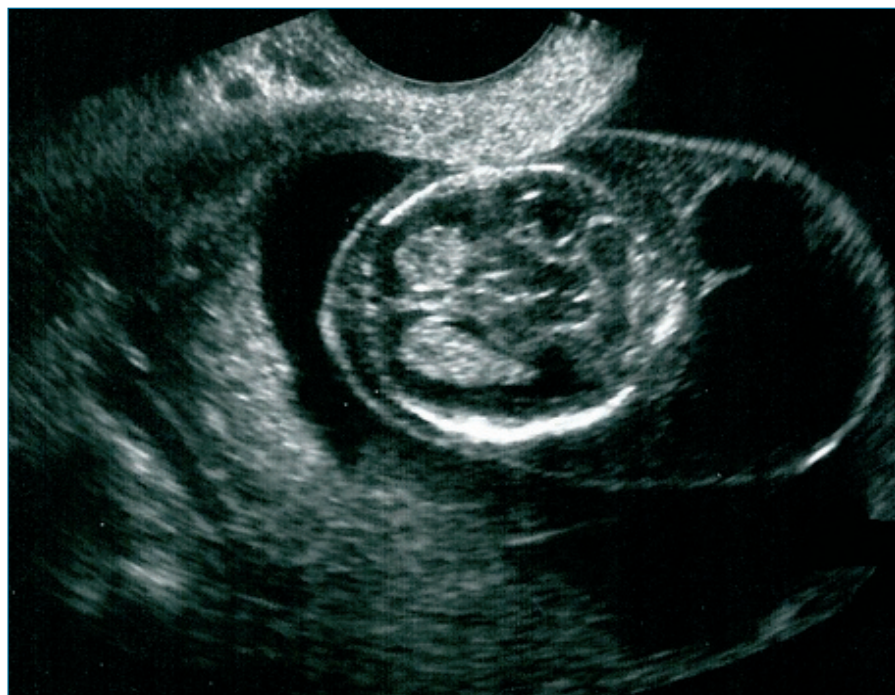
Hall e coll. (8) hanno suddiviso nel 1982 le sindromi da pterigio in forme autosomiche dominanti e recessive (Tabella 2). Lo stesso Autore (9) due anni dopo ha proposto una nuova classificazione in tre gruppi basata su:

- momento della comparsa del ritardo di crescita intrauterino
- entità dell'edema retronucale
- presenza o assenza di fusioni ossee vertebrali e delle ossa lunghe.

Più recentemente Die-Smulders e coll. (1990) (10) hanno suggerito un'altra suddivisione in tre gruppi: il tipo precoce, il tipo tardivo e il tipo finnico, caratterizzato quest'ultimo da contratture multiple senza igroma cistico.

L'incidenza e la prevalenza della LMPS sono sconosciute.

FIGURA 2. Igroma cistico settato retronucale



Benché la maggioranza dei casi appaia sporadica, con modalità di trasmissione autosomica dominante o recessiva, è stato documentato anche un modello di trasmissione X-linked.

La maggior parte dei feti affetti muore in utero o alla nascita. In quasi tutti i casi descritti nel primo trimestre di gravidanza sono presenti igroma cistico ed idrope.

Dal momento che questa associazione sembra essere un elemento caratteristico della sindrome tra la 12ª e la 13ª settimana, si suggerisce all'ecografista che rileva tali alterazioni di porre una particolare attenzione allo studio del feto.

Diversi Autori (5,11,12) ritengono che più precoci sono le limitazioni dei movimenti fetali più estesi sono gli pterigi e più gravi le contratture.

Gli studi condotti sul sistema neuromuscolare di feti con LMPS hanno portato Moerman e coll. (1990) (11) a ritenere che questa sindrome sia una combinazione tra la sequenza da ostruzione linfatica giugulare ed una precoce e grave sequenza da acinesia fetale che si verificherebbe tra la 7ª e l'11ª settim-

na di gravidanza.

L'ostruzione linfatica giugulare sarebbe responsabile dell'edema e dell'igroma cistico mentre la precoce sequenza da acinesia fetale, a causa di un insulto genetico biochimico, provocherebbe l'arresto dello sviluppo dei muscoli le cui fibre verrebbero rimpiazzate da tessuto adiposo con conseguente arresto dei movimenti, formazione degli pterigi e contratture.

In presenza di un cariotipo normale la diagnosi differenziale va posta con la sindrome dello pterigio popliteo letale, la sindrome di Escobar e la sindrome di Pena-Shokeir tipo 1 (Tabella 3).

Molti dei casi di LMPS presentano quadri simili ad altre condizioni con sequenza deformativa da acinesia fetale (sindrome di Pena-Shokeir tipo 1) e formazione di pterigi multipli e contratture.

Elemento caratterizzante la LMPS (e differenziante nei confronti di altre sindromi simili) è certamente l'associazione delle contratture e degli pterigi multipli con l'igroma cistico retronucale e l'idrope fetale.

Nel caso che stiamo presentando la presen-

FIGURA 3. (A) gli arti superiori appaiono incrociati sul torace con grave flessione delle mani a livello del polso; (b) gli arti inferiori mostrano i piedi in equino varo

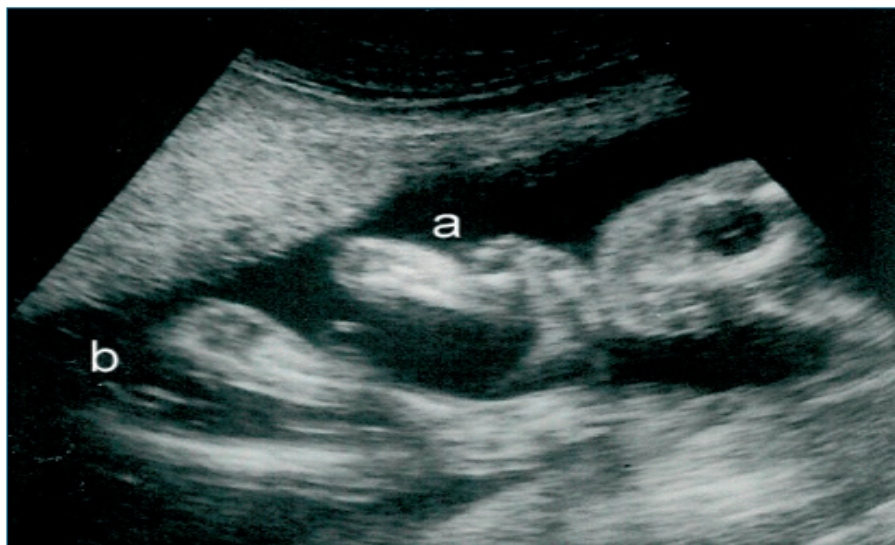


FIGURA 4. Radiogramma in sezione laterale che mostra l'assenza di fusioni ossee e la contrattura degli arti

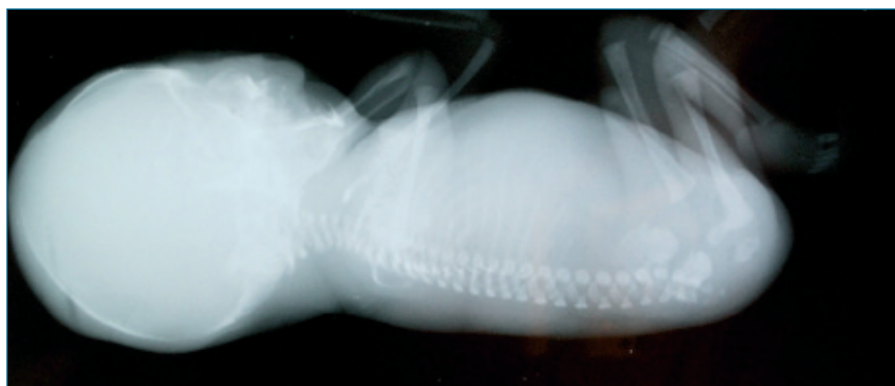


FIGURA 5. Immagine del feto dopo l'aborto, con l'igroma cistico retronucleare, la deformazione delle mani e dei piedi, sottili pterigi alle articolazioni e modesta micrognazia



TABELLA 1. Anomalie associate

Anomalie muscolo-scheletriche

- atresia muscolare
- piedi equino vari
- marcata ipoplasia dei muscoli scheletrici
- ipoplasia toracica
- collo corto

Anomalie facciali

- ipertelorismo
- micrognazia
- inserzione bassa delle orecchie
- ponte nasale piatto

palatoschisi

Ipoplasia cardiaca

Igroma cistico

Idrope non immunologica

za di due eventi consecutivi nella stessa famiglia pone il problema di una possibile esistenza di un sottotipo di pterigio multiplo letale X-linked, così come viene suggerito da alcuni Autori (2,3,4,12).

Per quanto non sia facile distinguere le altre sindromi da quelle X-linked, nei nostri due casi l'assenza di fusioni ossee e la mancanza di un adeguato albero genealogico della famiglia in questione, fanno pensare alla possibilità di una condizione sporadica, autosomica recessiva.

Possiamo affermare, non solo alla luce della nostra esperienza ma anche da quanto emerso dalla letteratura internazionale in questo ultimo decennio, che la diagnosi prenatale di questa anomalia sia possibile già nel primo trimestre di gravidanza e possa essere di grande aiuto per le coppie a rischio, per le quali l'informazione precoce (a 12-13

TABELLA 2. Tipi di Sindromi

Dominanti

- Sindrome dello pterigio popliteo
- Sindrome dello pterigio multiplo + ptosi + anomalie scheletriche

Recessive

- Sindrome da pterigio multiplo
- Sindrome da pterigio multiplo letale
- Sindrome dello pterigio popliteo letale + schisi facciale (Sindrome di Bartsocas-Papas)
- Sindrome dello pterigio popliteo + displasia ectodermica
- Sindrome di Roberts
- Sindrome di Mietens
- Sindrome di Kuskokwin
- Sindrome di Weyers
- Sindrome di Escobar
- Altre condizioni con pterigi degli arti

TABELLA 3. Diagnosi differenziale

Sindrome	Differenze
Sindrome dello pterigio popliteo letale	<ul style="list-style-type: none"> •Pterigio solo negli arti inferiori •Labiopalatoschisi con fossette labiali •Anomalie genitali •Sindattilia •Spina bifida occulta
Sindrome di Escobar	<ul style="list-style-type: none"> •Pterigio del collo, ginocchia, gomiti •Palatoschisi •Anomalie di segmentazione delle vertebre •Grave scoliosi
Sindrome di Pena-Shokeir tipo 1 (sequenza deformativa da acinesia fetale)	<ul style="list-style-type: none"> •Contratture degli arti ma i pterigi multipli sono assenti •Anomalie facciali, IUGR •Polidramnios e Idrope

settimane di gestazione) riveste certamente un ruolo cruciale.

In conclusione riteniamo che in futuro sarà possibile formulare un numero maggiore di diagnosi precoci di LMPS se l'ecografista porrà particolare attenzione a tutti i casi in cui i feti dovessero presentare una ridotta mobilità, igroma cistico retronucleare, idrope ed avessero un cariotipo normale. Da non trascurare il ruolo dell'esame autoptico, fondamentale per confermare la diagnosi e dirimere i dubbi di quella differenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Gillin ME, Pryse-Davis J. Pterygium syndrom. J Med Genet 1976;13:249-251
2. Tolmie JL, Patrick A, Yates JR. Multiple pterygium syndrome with apparent X-linked

recessive inheritance. Am J Med Genet 1987; 27:913-919

3. Cohen JM, Dillon A, Pai GS, Conradi S. Lethal multiple pterygium syndrome in four male fetuses in a family: Evidence for an X-linked recessive subtype? Letter Am J Med Genet 1999; 82:97-99
4. Aslan Y, Erduran E, Kutlu N. Autosomal recessive multiple pterygium syndrome: a new variant? Am J Med Genet 2000; 93:194-197
5. Chen M, Chan G.S.W, Lee C. P, Taug M,H,Y. Sonographic features of lethal multiple pterygium syndrome at 14 weeks. Prenat Diagn 2005; 25: 475-478
6. Suma V, Marini A, Bellitti F, Serpotta G, Saia R. Pterygium syndrome, multiple letal. The Fetus; 1994; volume 4:1
7. Izquierdo A. L, Castellano T. M, Clericuzio C. L, Nevils G.B, Maciulla J, Curet L.B.

Pterygium syndrome, multiple lethal. The Fetus; 1993;volume 3:5

8. Hall JG, Reed AD, Rosenbaum KL. Limb pterygium syndrome. A review and report of eleven patients. AM J Med GENET 12:377-407, 1982
9. Hall JG. Editorial comment: the lethal multiple pterygium syndrome. Am J Med Genet 1984; 17:803-807
10. Gundogan M, Fong K, Keating S, Pierre-Louis, Chitayat D. First trimester ultrasound diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome. Fetal Diagn Ther 2006; 21:466-470
11. Moerman P, Fryns J-P, Cornelis A. Pathogenesis of the lethal multiple pterygium syndrome. Am J Med Genet 1990; 35:415
12. Martin NJ, Hill JB, Cooper DH. Lethal multiple pterygium syndrome: three consecutive cases in one family. Am J Med Genet 1986; 24:295