

SINDROMUL BONNEVIE-ULLRICH

asist. dr. **Bianca Popovici**¹, dr. **Ion. Oprea**², conf. dr. **Marius. Moga**¹, șef lucr. dr. **Maria Mitrică**¹

¹Facultatea de Medicină Generală, Universitatea „Transilvania” Brașov

²Spitalul de Obstetrică și Ginecologie Brașov

Abstract

The authors present a neonate which was diagnosed with Bonnevie-Ullrich syndrome, a rare and fenotypical variant of Turner syndrome.

Key-words: newborn, Bonnevie-Ullrich syndrome.

Prezentare de caz:

Nou-născutul BMG, de sex feminin, rangul I, provenit din sarcină cu vârsta gestațională de 42 săptămâni, cu evoluție, afirmativ, normală dar nedispensarizată, se naște pe cale naturală, în prezentație craniană, cu greutate 2300g, lungime 43cm, perimetru cranian 31cm, perimetru toracic 29cm și scor Apgar 8. Imediat după naștere prezintă adaptare și evoluție bună. Din antecedentele heredo-colaterale menționăm că mama are 21 ani, este clinic sănătoasă, necăsătorită, provine din mediul rural și, afirmativ, nu a prezentat probleme de sănătate pe parcursul sarcinii; tatăl are 19 ani, provine, de asemenea, din mediul rural și este sănătos.

Examenul clinic efectuat după naștere a pus în evidență un nou-născut de sex feminin, postmatur, care prezintă următoarele caracteristici:

- extremitatea cefalică: edem al scalpului, în special în regiunea occipitală, fontanela anterioară de 1,5/2 cm, normotensivă, suturile sunt dehiscente;
- fațes: hipertelorism, edem marcat la nivelul pleoapelor superioare, care dă aspect de ptoză palpebrală; nasul este turtit, cu narine orientate anterior; prezintă urechi jos implantate, cu pavilioane alungite și lipite de scalp; cavitatea bucală are aspect normal dar bolta palatină este ogivală, prezintă micrognatism cu retrognatism;
- gâtul este scurt, iar în regiunea laterală tegumentul este lax și formează pliuri simetrice (*pterygium colli*), linia de inserție a părului în zona occipitală este jos situată (fig. 1);



Fig. 1 Aspectul de *pterygium colli*

- toracele este mult lărgit, cu aspect de „torace în platoșă”, distanța intermamelonară este crescută; la nivelul toracelui posterior, tegumentul este larg și ia aspect de „cutix laxa”; aparatul respirator și cardiovascular sunt clinic, radiologic și ecografic normale;
- abdomenul este de aspect normal, suplu, depresibil, cu tonus muscular normal, marginea inferioară a ficatului se palpează la rebord, splina nu se palpează, anusul este permeabil, iar nou-născutul a eliminat meconiu în primele ore după naștere;
- aparatul urogenital: lojele renale nu au modificări vizibile la ex. clinic, diureza este prezentă, organele genitale externe au caractere

feminine, iar labiile mari prezintă edem important;

- extremități: la nivelul fețelor dorsale ale mâinilor și picioarelor se constată prezența simetric a edemului masiv limfangiectatic (fig.2); articulațiile tuturor membrelor prezintă hiperlaxitate;



Fig. 2 Limfangioedemul plantar

- sistemul nervos central: reflexele arhaice sunt prezente, simetrice, tonusul muscular este normal, motilitatea spontană este prezentă.

Evoluția postnatală a fost bună.

Examenе paraclinice: s-a efectuat cariotipul care a evidențiat mozaicism: 45,XO/46,XX, permițând stabilirea diagnosticului de sindrom Bonnevie-Ullrich. Radiografia toracică, ECG, ecocardiografia și ecografia abdominală nu au evidențiat elemente patologice sau prezența altor malformații.

Diagnostic diferențial:

1. Sindromul Turner complet: trăsături comune dar cariotip 45,XO; asociază malformații cardiace de tipul bicuspidie aortică, coarctare de aortă, stenoză aortică valvulară, prolaps de valvă mitrală, iar ulterior, la vârsta de adult prezintă risc de hipertensiune arterială și disecție de aortă; malformații renale: rinichi în potcoavă; nevi pigmentari în exces, pavilioane auriculare proeminente, disgenezie ovariană.

2. Sindromul Kabuki: retardul creșterii dar vizibil în primul an de viață, nu de la naștere, epicantus, ptoză palpebrală dar cu fante palpebrale lungi, hiperlaxitate articulară,

urechi proeminente; cariotipul pune în evidență cromozom X inelar.

3. Menționat cu caracter teoretic, **sindromul Noonan:** afectează băieții, are aspecte comune cum sunt: statura mică evidențiable de la naștere, hipertelorism, ptoză palpebrală, urechi jos implantate, linia de implantare a părului în regiunea occipitală jos situată, gât scurt cu tegument lax [3].

4. Sindromul Ullrich unilateral, pliul tegumentar este de o singură parte.

5. Pterygoartromiodisplazia congenitală cu implicarea în grad înalt a afectării musculare și articulare.

6. Sindromul Klippel-Feil, cu gât scurt și linie de implantare joasă a părului dar caracterizat prin fuzionarea vertebrelor cervicale, limitarea mișcărilor capului, torticolis [4].

Dat fiind evoluția postnatală bună a copilului, acesta nu a necesitat intervenții terapeutice. Evoluția și dezvoltarea ulterioară a copilului trebuie dispensarizate atent de către o echipă de specialiști (pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru).

Pot fi aduse în discuție tratamente hormonale specifice:

1. hormonul de creștere pentru a ameliora talia finală; se administrează precoce, începând cu vârsta de 4-6 ani, iar rezultatele sunt satisfăcătoare, subiectul atingând înălțimea normală la vârsta de adult [7]. Tratamentul nu afectează mineralizarea osoasă dar prezintă risc crescut de otită medie și afectare articulară [2], deasemenea, hormonal de creștere scade sensibilitatea la insulină care, asociată cu tendința subiecților la îngrășare poate determina apariția diabetului zaharat tip 2 [5].

2. terapie substitutivă cu estrogen care trebuie aplicată începând cu vârsta de 12 ani sau la o vârstă corelată cu stadiul de dezvoltare pubertară. Se utilizează scheme de tratament cu administrare inițial parenteral, în doze mici, progresiv crescute a estradiolului asociate cu administrare transdermică [5].

3. administrarea testosteronului de sinteză (oxandrolon), în condițiile în care acești pacienți au deficit de androgeni, iar androgenii

joacă un rol semnificativ în dezvoltarea funcțiilor cognitive [5].

Pacientele pot beneficia la un moment dat de proceduri de chirurgie estetică pentru îndepărtarea pliurilor tegumentare. Limfangioedemul extremităților dispare în primul an de viață.

Managementul problemelor psihosociale vizează educarea pacientului în scopul cunoașterii bolii și problemelor medicale pe care le pune, antrenare în achiziționarea deprinderilor sociale, prevenirea și tratarea anxietății și depresiei, creșterea „auto-respectului și a încrederii în sine.

Discuții:

Istoric: În 1930, Ullrich a comunicat cazul unei fetițe de 8 ani care prezenta multiple anomalii congenitale: talie mică, pterzgium colli, cubitus valgus, boltă palatină ogivală, edem al pleoapelor superioare cu aspect de ptoză, urechi jos implantate și lipite de craniu, edem marcat al scalpului și la nivelul extremităților, în special la nivel plantar [1].

În 1934, Bonnevie a comunicat apariția unor anomalii la o populație anormală de cobai, datorate unor „turbulențe variabile” ale lichidului cefalo-rahidian (LCR) care se produc în stadiul embrionar [4]. Ullrich a postulat că acest mecanism ar putea fi responsabil pentru malformațiile descrise de el, pe baza observării fetușilor avortați care prezentau edem masiv la nivelul regiunii gâtului, similar cu embrionii de cobai [4]. Aceste malformații asociate au alcătuit statusul Bonnevie-Ullrich. Ulterior, Ullrich și-a revizuit teoria legată de implicarea tulburărilor de circulație a LCR în determinismul acestui sindrom.

În 1938, Turner a descris un sindrom caracterizat prin triada: infantilism genital, tegument lax, în falduri, la nivelul gâtului și cubitus valgus, ca urmarea unei tulburări endocrine.

În final, Ullrich a ajuns la concluzia că forma simetrică a sindromului Bonnevie-Ullrich și sindromul Turner ar trebui să fie clasificate în aceeași grupă. În 1949, Ullrich a definit sindromul Bonnevie-Ullrich astfel:

1. tegument lax, care formează falduri simetrice la nivelul gâtului; edem marcat al extremităților la naștere care după resorbție dă aspectul de exces tegumentar;

2. dismorfism moderat, hipoplazie mamelonară;

3. linie de inserție joasă a părului în regiunea occipitală, urechi jos implantate și malformate;

4. epicantus, narine anterior situate, aspect de gură „triunghiulară” datorită comisurilor bucale jos situate;

5. malformații osoase: cubitus valgus și boltă palatină ogivală;

6. disgenezie gonadală.

Sindromul Bonnevie-Ullrich este acceptat ca o variantă fenotipică a sindromului Turner. Din punct de vedere genetic este caracterizat de pierderea unuia dintre cei doi cromozomi X, iar cariograma evidențiază mozaicism cu formula 45,XO/46,XX. Cromozomul X posedă pe brațul scurt „p”, gene care asigură dezvoltarea somatică armonioasă a individului, în timp ce, pe brațul lung „q” sunt situate genele care asigură diferențierea gonadei feminine. Trăsăturile fenotipice variază în funcție de originea maternă sau paternă a cromozomului X absent. Pierderea cromozomului X de proveniență paternă are impact fenotipic mult mai puternic, inclusiv varianta extremă de avort spontan, incidență crescută a malformațiilor oculare, a malformațiilor renale, tendință la hipercolesterolemie. Originea cromozomului X absent nu afectează coeficientul de inteligență, dar subiecții cu cromozomul X-patern absent au abilități verbale și achiziții motorii mai bune comparativ cu subiecții cu cromozomul X-matern absent [8].

Nou-născutul provine de obicei dintr-o sarcină cu vârstă gestațională peste 40 săptămâni și are greutate mică la naștere, fiind dismatur.

Diagnosticul de certitudine este susținut pe baza cariogramei. Mai pot fi utile analiza dermatoglifelor și dozările hormonale care pun în evidență insuficiența ovariană preiferică: niveluri foarte scăzute ale estrogenului și progesteronului și nivel urinar scăzut al metabo-

liților acestor hormoni, precum și niveluri serice foarte crescute ale gonadotrofinelor.

Cazul prezentat însumează toate trăsăturile din lista lui Ullrich, cele mai impresionante și bine reprezentate fiind limfangioedemul masiv plantar și faldurile tegumentare simetrice de la nivelul gâtului. Nu s-a putut identifica nici un factor ereditar determinant și nici prezența modificărilor clinice la genitori. De menționat că nu s-a efectuat cariotipul la părinți. Cu toate că prezența pliurilor tegumentare și a limfangioedemului extremităților ca urmare a obstrucției limfatice fetale se corelează cu existența malformațiile cardiace cum sunt coarctația de aortă [6, 8], la cazul prezentat acestea nu au fost identificate.

Bibliografie:

1. Barlow J.B., Levin S.E. - The symmetrical Form of Status Bonnevie-Ullrich (Turner Syndrome). *British Medical Journal*, 1955, 890-892.
2. Gravholt C.H. - Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005, 1(1): 41-52.
3. Jones K.L. - Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th Edition, Saunders, 1997, 81-83.
4. Keay A.J., Lewis I.C. - The Bonnevie-Ullrich Syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 1954, 424-426.
5. Kesler S.R. - Turner Syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N A*, 2007 July, 16(3): 709-722.
6. Loscalzo M.L., Van P.L., Ho V.B., Bakalov V.K., et al. - Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics*, 2005, 115: 732-735.
7. McCarthy K., Bondi C.A. - Turner syndrome in childhood and adolescence. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2008, 3(6): 771-775.
8. Sagi L., Zuckerman-Levin N., Gawlik A., Ghizzoni L. et al. - Clinical Significance of the Parental Origin of the X Chromosome in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 846-852.