

MARDEN-WALKEROV SINDROM – PRIKAZ BOLESNICE

MARDEN-WALKER SYNDROME – A CASE REPORT

MIROSLAV DUMIĆ, NATAŠA ROJNIĆ-PUTAREK, SNJEŽANA ŠKRABLIN-KUČIĆ,
TONI MATIĆ, JASENKA ILLE, ANA RADICA*

Deskriptori: Višestruke anomalije; Blefarofimoza; Kontrakture – prirođene; Zglobovi – patologija; Izgled

Sažetak. Marden-Walkerov sindrom (MIM # 248700) do sada je opisan u 36 bolesnika. Njegova etiologija nije jasna, no pretpostavlja se da se radi o poremećaju u razvoju središnjega živčanog sustava koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Osnovni kriteriji za postavljanje dijagnoze uključuju tri glavna klinička znaka – blefarofimozu, kongenitalne kontrakture zglobova i bezizražajno lice, a u ovih se bolesnika može naći i niz drugih anomalija. Prikazujemo djevojčicu s kliničkim karakteristikama Marden-Walkerova sindroma koji do sada u nas nije opisan. Uz tri glavna znaka i niz drugih koji potvrđuju dijagnozu, naša bolesnica ima i vezikoureteralni refluks i umbilikalnu herniju, koji dosad nisu nađeni u ovih bolesnika.

Descriptors: Abnormalities, multiple; Blepharophimosis; Contracture – congenital; Joints – pathology; Facies

Summary. Up to now 36 cases of Marden Walker syndrome (MIM # 248700) have been reported. The underlying pathological mechanism has not yet been clearly established, but it is assumed that it is a developmental disorder of the central nervous system which is inherited in an autosomal recessive manner. Three main diagnostic criteria are blepharophimosis, congenital joint contractures and mask-like face, but numerous other anomalies have been described in these patients. We present a girl with clinical characteristics of Marden Walker syndrome, which has not yet been reported in our literature. Together with three major and many other clinical signs which confirm the diagnosis, our girl also has a vesicoureteral reflux and umbilical hernia, which have not yet been described in these patients.

Liječ Vjesn 2009;131:203–206

Marden-Walkerov sindrom prvi put je opisan 1966. godine u ženskog dojenčeta koje je umrlo u dobi od tri mjeseca.¹ U kliničkoj slici bili su izraženi postnatalni zastoj u rastu, psihomotorna retardacija, bezizražajno lice, blefarofimoza, mikrognatija, rascjep nepca, deformacija prsnog koša, kifoskolioza i kontrakture zglobova. Od tada je opisano 36 bolesnika (24 dječaka, 11 djevojčica i jedan ženski fetus) s ovim autosomno recesivno nasljednim multimalformacijskim sindromom (MIM # 248700).^{2–28}

Prikazujemo djevojčicu s kliničkim karakteristikama Marden-Walkerova sindroma koji do sada u nas nije opisan.

Prikaz bolesnice

Djevojčica je prvo dijete mladih i zdravih roditelja koji nisu u krvnom srodstvu. Rođena je iz prve uredne i kontrolirane trudnoće, spontanim porodom, bez komplikacija u 38. tjednu gestacije. Rodna težina bila je 2810 g (–1,1 SD), rodna duljina 47 cm (–1 SD), a opseg glave 33 cm (–1,1 SD). Prije i tijekom trudnoće majka je radila u poljoprivrednoj ljekarni gdje je bila u doticaju s herbicidima i pesticidima. Nije bila izložena infekcijama, ni rendgenskom zračenju.

Neke od malformacijskih stigmi – nisko položeni palci na rukama i lošije oblikovane nisko položene uške, uočene su odmah nakon rođenja. Tijekom kasnijih pregleda opisani su mišićna hipotrofija i hipotonija, hipertelorizam, edem vjeda, malena usta, rascjep mekog nepca, mikrognatija (slika 1.), nabor na vratu te umbilikalna (slika 2.) i obostrana ingvinalna hernija. Uočene su i kontrakture ponajprije malih zglobova šaka, pandžaste šake i klinodaktilija 5. prsta objiju šaka, niska insercija palca desne ruke (slike 3. i 4.), lijevi je palac bio zatvoren u šaci, abdukcija kukova bila je ograničena, a brazde na natkoljenicama su bile nejednake. Obostrano je nađeno teže oštećenje sluha (nema odziva na 40 dB HL u A-EOAE desno i lijevo, te na 70 dB HL u A-ABR), i neuronalna lezija obaju vidnih putova koja je potvrđena mjerenjem vidnih evociranih potencijala.

Kariotipizacijom iz periferne krvi nađen je normalan ženski kariotip, 46 XX.

U ranoj dojenačkoj dobi ultrazvučnim pregledom bubrega bez klinički prisutnih znakova uroinfekcije, opisan je proširen kanalni sustav lijevog bubrega centralno. Mikcijskom cistouretrografijom dokazan je cistoureteralni refluks III. stupnja lijevo, uz primjereno oblikovan mokraćni mjehur. Dinamička scintigrafija bubrega uz dekonvoluciju pokazala je samo diskretno zakašnjenje sekrecijskog maksimuma i nešto sporiju eliminaciju aktivnosti iz parenhima.

Prvi epileptički napad u obliku generaliziranih toničko-kloničkih grčeva u afebrilnom stanju imala je u dobi od 4 mjeseca. Elektroencefalogram je u više navrata bio difuzno generalizirano paroksizmalno promijenjen, s mioklonim elementima. U terapiji je od antiepileptika primala fenobarbiton, a potom vigabatrin i valproičnu kiselinu. Zbog usporenoga psihomotornog razvoja provedena je intenzivna medicinska rehabilitacija. Ultrazvučnim pregledom mozga nađena je periventrikularna hipoksija i stanje nakon intraventrikularnog krvarenja II. stupnja, dok je magnetskom rezonancijom u dobi od 13 mjeseci prikazana redukcija volumena bijele tvari i prošireni perivaskularni prostori. Korpus kalozum bio je asimetrično položen bez znakova parcijalne ageneze.

U dobi od 3 godine i 4 mjeseca bolesnicu na obradu upućuje perinatolog kako bi se pokušalo definirati o kojem se sindromu radi, jer to nije do tada uspjelo i roditeljima dati genetički savjet, s obzirom na to da je majka bila u četvrtom mjesecu trudnoće. Kod primitka djevojčica je teška 12,5 kg

* **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.; mr. sc. Nataša Rojnić-Putarek, dr. med.; Toni Matić, dr. med.; prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; prim. mr. sc. Ana Radica, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Snježana Škrablin-Kučić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Dumić, Zavod za endokrinologiju i dijabetes, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: drdumic@mef.hr

Primljeno 10. travnja 2008., prihvaćeno 17. veljače 2009.



Slika 1. Bolesnica u dobi od 3 godine i 4 mjeseca: bezizražajno lice, blefarofimoza, visoko čelo, nisko položene uške, malena usta, mikrognatija, kontrakture gornjih i donjih ekstremiteta, mišićna hipotrofija

Figure 1. Three year, four-month-old patient: mask-like facies, blepharophimosis, high forehead, low-set ears, small mouth, micrognathia, contractures of the upper and lower extremities, muscular hypotrophy



Slika 2. Umbilikalna hernija
Figure 2. Umbilical hernia

(-1,5 SD) i visoka 99 cm (+0,86 SD), teško je psihomotorno retardirana. Uz ranije opisana klinička obilježja uočeno je karakteristično bezizražajno lice, izražena blefarofimoza (slika 1.) i asimetričan prsni koš. Ultrazvučnim pregledom srca nađen je otvoreni foramen ovale s malim prijelazom krvi u lijevo-desnom smjeru, hemodinamski beznačajan, dok je elektrokardiogram pokazao sinusni ritam uz povremene ventrikularne ekstrasistole koje prema izgledu izlaze iz interventrikularnog septuma.



Slika 3. Kontrakture malih zglobova šaka, pandžasta šaka, niska insercija palca

Figure 3. Joint contractures of the hand, claw-like hand, low insertion of the thumb



Slika 4. Kontrakture malih zglobova stopala
Figure 4. Joint contractures of the foot

Na ponovljenom MR-u mozga opisan je malen neurokranij, s relativno kratkim antero-posteriornim promjerom lubanje. Nisu nađene anomalije koje se opisuju u neke od djece s ovim sindromom (mikroftalmija, dilatacija ventrikula, ageneza korpusa kalozuma, hipoplazija cerebeluma, hipoplazija moždanog debla, Dandy-Walkerova malformacija s anomalijama vertebralnih arterija).

Druga majčina trudnoća koja je protekla uredno i redovito je ultrazvučno kontrolirana, dovršena je porodom zdravoga ženskog novorođenčeta. U obiteljskoj anamnezi nema podataka o članovima sa sličnim kliničkim obilježjima.

Rasprava

Za sada ne postoji laboratorijski test kojim bi se potvrdila klinička sumnja na Marden-Walkerov sindrom. Uz tri glavna znaka – blefarofimozu, kontrakture zglobova i bezizražajno lice kao osnovne kriterije za postavljanje dijagnoze,²⁹ u ovih je bolesnika opisan i niz drugih anomalija koje su navedene na tablici 1.^{8,17,29}

Oko 30% opisanih bolesnika umrlo je u dojenačkoj dobi zbog aspiracijske pneumonije, sepe i srčane dekompenzacije.²⁹ Do sada su opisana dva odrasla bolesnika, u dobi od

Tablica 1. Klinička obilježja Marden-Walkerova sindroma
Table 1. Clinical manifestations of Marden Walker syndrome

Klinička obilježja Clinical manifestations		Učestalost Frequency	Prikazana djevojčica Presented girl	Klinička obilježja Clinical manifestations		Učestalost Frequency	Prikazana djevojčica Presented girl
Rast Growth	Prenatalni zaostatak u rastu Prenatal growth deficiency	35%	–	Obilježja koja se rijede opisuju Occasional abnormalities	Konvulzije, abnormalna elektroencefalografska aktivnost Seizures, electroencephalographic abnormalities		+
	Postnatalni zaostatak u rastu Postnatal growth deficiency	88%	–				
Neurološki simptomi Neurologic symptoms	Umjerena do teška mentalna retardacija Moderate to severe mental retardation	89%	+	Dilatacija ventrikula Ventricular dilatation	Agenesza korpusa kalozuma Agenesis of corpus callosum		–
	Hipotonija/Hypotonia	86%	+				
Lice Craniofacies	Strabizam/Strabismus	69%	–	Hipoplazija cerebeluma, hipoplazija moždanog debla Hypoplastic cerebellum, hypoplastic brainstem	Dandy-Walkerova malformacija s anomalijama vertebralnih arterija Dandy Walker malformation with vertebral anomalies		–
	Mikrocefalija Microcephaly	56%	+				
	Velika prednja fontanela Large anterior fontanel		–				
	Bezizražajan izgled lica Fixed facial expression	100%	+	Kratak vrat Short neck	Srčana greška Cardiac defect		–
	Blefarofimoza Blepharophimosis	100%	+				
	Rascjep nepca Cleft palate	38%	+	Hipospadija, kriptorhizam, mikropenis Hypospadias, cryptorchidism, micropenis	Mikrocistični ili hipoplastični bubrezi Microcystic or hypoplastic kidneys		–
	Visoko nepce High-arched palate	88%	–				
	Mikrognatija Micrognathia	100%	+	Ingvinalna hernija Inguinal hernia	Radioulnarna sinostoza Radioulnar synostosis		–
	Malena usta Small mouth	63%	+				
	Niže položene/loše oblikovane uške Low-set/poorly formed ears		+	Zollinger-Ellisonov sindrom Zollinger-Ellison syndrome	Pilorostenzoza Pyloric stenosis		–
	Mišićno-koštani sustav Musculoskeletal system	Multiple kontrakture zglobova prisutne kod rođenja Multiple joint contractures present at birth	100%				
	Kamptodaktilija Camptodactyly	69%	+	Aplazija klavikule Absent clavicle	Hipoplazija pluća Hypoplastic lung		–
	Arahnodaktilija Arachnodactyly	71%	–				
Talipes equinovarus Talipes equinovarus	63%	–	Omfalomezenterični duktus Patent omphalomesenteric duct			–	
Skolioza/kifoza Scoliosis/kyphosis	71%	–					
Pectus excavatum/ carinatum	75%	–					
Pectus excavatum/ carinatum							
Hipotrofija muskulature Decreased muscle mass	92%	+					

23 i 29 godina.^{12,20} Navodi se da s odrastanjem anomalije na licu postaju manje izražene, osim blefarofimoze koja ostaje nepromijenjena.²⁰

Kontrakture zglobova uočene su u sve do sada opisane djece kod rođenja, a prema dosadašnjim iskustvima učinci kirurške korekcije su vrlo upitni. Valja imati na umu i činjenicu da s godinama kontrakture ne progrediraju, a uz fizikalnu terapiju čak su i manje izražene.²⁰ Oko 90% djece mentalno je retardirano, a poremećaji ponašanja u obliku hiperaktivnosti, nemira i agresije u adolescentnoj dobi mogu biti dio kliničke slike i/ili paradoksalne reakcije na lijekove.²⁰

U djevojčice koju prikazujemo uz tri glavna znaka nalazimo i niz drugih koji potvrđuju dijagnozu (teška psihomotorna retardacija, obostrano pandžaste šake, kamptodaktilija, ograničena abdukcija kukova, niže položene lošije oblikovane uške, mikrocefalija, rascjep mekog nepca, mikrognatija, malena usta, hipotonija i hipotrofija muskulature, epilepsija i obostrana ingvinalna hernija). U bolesnice se za sada ne uočava zaostatak u rastu, no valja istaći da su roditelji višeg rasta (majka 177 cm, otac 181 cm).

Do sada u bolesnika s Marden-Walkerovim sindromom nije opisan vezikoureteralni refluks, iako su anomalije bu-

brega opisane još u prvom izvješću Mardena i Walkera.¹ Naša bolesnica ima i umbilikalnu herniju koja također do sada nije opisana u ovih bolesnika.

Što se diferencijalne dijagnoze tiče, blefarofimoza, arahnodaktilija i kongenitalne kontrakture nalaze se i u van den Ende-Guptionu sindromu, koji se također nasljeđuje autosomno recesivno i u početku se smatralo da se radi o Marden-Walkerovu sindromu bez mentalne retardacije, no u kasnijim su istraživanjima utvrđene razlike između ta dva sindroma. U van den Ende-Guptionu sindromu nema teške mentalne retardacije, malformacije mozga, mikrocefalije i nenapredovanja te jako ograničene zglobne pokretljivosti trajno prisutne u Marden-Walkerovu sindromu, a karakterističan izgled lica s hipertelorizmom, evertiranom donjom usnom i prominentnim uškama razlikuje ga od Marden-Walkerova sindroma.^{30,31}

Blefarofimoza, kontrakture, zastoj u rastu i mentalna retardacija nalaze se i u nekim kromosopatijama, i to u prvom redu deleciji 3q i duplikaciji 8p koje se mogu isključiti kariotipizacijom. Određenih sličnosti u kliničkom statusu s Marden-Walkerovim sindromom imaju i Pena-Shokeirov sindrom³² i Schwartz-Jampelov sindrom.³³ Bolesnici s Pena-Shokeirovim sindromom imaju međutim, hipoplaziju pluća koja se ne opisuje u Marden-Walkerovu sindromu, a nemaju blefarofimozu, dok je za bolesnike sa Schwartz-Jampelovim sindromom patognomonična miopatija koja se ne nalazi u Marden-Walkerovu sindromu.

Etiologija Marden-Walkerova sindroma nije jasna, no najvjerojatnije je vezana uz poremećaj u razvoju središnjeg živčanog sustava.^{17,29} Neki autori smatraju da se radi o primarnoj miopatiji bez miotonije.²⁶

Kako genska podloga ovog entiteta za sada nije poznata, nije moguća ni prenatalna genska dijagnostika. Analizom kromosoma nađen je normalan kariogram u sve opisane djece. Ultrazvučnim pregledom može se procijeniti i intrauterini rast fetusa i eventualno pokretljivost zglobova te u fetalno doba postaviti sumnja na postojanje ovog sindroma, posebno u rizičnim obiteljima u kojima se bolest već pojavila. Treba spomenuti da su Ben-Neriahi i suradnici prenatalno posumnjali na Marden-Walkerov sindrom u fetusa iz obitelji u kojoj je bio dijagnosticiran rođak s ovim sindromom, i to na osnovi cistične bolesti bubrega i intrauterinog zastoja u rastu, što je nakon rođenja i potvrđeno.²³

Bolest se najvjerojatnije nasljeđuje autosomno recesivno, što se zaključilo na osnovi triju do sada opisanih obitelji s dva ili više članova s Marden-Walkerovim sindromom^{10,11,28} i dokazanim konsangvinitetom roditelja u nekoliko obitelji.^{11,15,22,28} Kod davanja genetičkog savjeta trebalo bi stoga roditelje prije sljedeće trudnoće upozoriti na rizik od ponovnog rađanja bolesnog djeteta u skladu s recesivnim načinom nasljeđivanja, neovisno o spolu djeteta. Zbog kasno postavljene dijagnoze u ovoj je obitelji to obavljeno tek kad je majka već bila po drugi put trudna.

Najčešće je teško samo na osnovi kliničke slike međusobno razlikovati pojedine rijetke sindrome s obzirom na to da su njihove kliničke karakteristike često slične i/ili se preklapaju. Nije stoga jednostavno procijeniti ni njihovu stvarnu učestalost i ona je najčešće podcijenjena, što je vjerojatno slučaj i s Marden-Walkerovim sindromom. Zbog malenog broja dijagnosticiranih bolesnika s ovim sindromom, od kojih samo dvoje opisano u odrasloj dobi, teško je dati i pouzdaniju dugoročnu prognozu bolesti. Nužno je stoga sve bolesnike nakon postavljanja dijagnoze i dalje pomno pratiti, kako bi se otkrile i eventualno spriječile moguće komplikacije vezane uz ovaj sindrom.

LITERATURA

- Marden PM, Walker WA. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 1966;112:225-8.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 248700. 2/22/2005. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Abe K, Niikawa N, Sasaki H. Zollinger-Ellison syndrome with Marden-Walker syndrome. *Am J Dis Child* 1979;133:735-8.
- Côté GB, Papadakou-Lagoyanni S, Katsanomi A, Makaronis G, Rawashdeh I, Lapatsanis P. Another case of Marden-Walker syndrome. *Ann Genet* 1981;24:112-3.
- Fitch N, Karpati G, Pinsky L. Congenital blepharophimosis, joint contractures, and muscular hypotonia. *Neurology* 1972;21:1214-20.
- Ferguson SD, Young ID, Teoh R. Congenital myopathy with oculo-facial and skeletal abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:237-42.
- Garcia-Alix A, Blanco D, Cabanas F, Garcia Sanchez P, Pellicer A, Quero J. Early neurological manifestations and brain anomalies in Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:41-5.
- Giacoia GP, Pineda R. Expanded spectrum of findings in Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet* 1987;36:495-9.
- Gossage D, Perrin JM, Butler MG. Brief clinical report and review: A 26 month-old child with Marden-Walker syndrome and pyloric stenosis. *Am J Med Genet* 1987;26:915-9.
- Howard FM, Rowlandson P. Two brothers with the Marden-Walker syndrome: case report and review. *J Med Genet* 1981;18:50-3.
- Jaatou NY, Haddad NE, Khoury LA i sur. Brief clinical report and review: the Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11:259-71.
- Jancer J, Mlele TJJ. The Marden-Walker syndrome: a case report and review of the literature. *J Ment Defic Res* 1985;29:63-70.
- King CR, Magenis E. The Marden-Walker syndrome. *J Med Genet* 1978;15:366-9.
- Kubryk N, Borde M. Dysmorphie cranio-faciale avec flexion des doigts. Syndrome de Marden Walker? *Ann Pediatr (Paris)* 1982;29:208-10.
- Linder N, Mathot I, Livoff A, Glass J, Bornstein H, Gross E i sur. Congenital myopathy with oculo-facial abnormalities (Marden-Walker syndrome). *Am J Med Genet* 1991;39:377-9.
- Ramer JC, Frankel DA, Ladda L. Marden-Walker phenotype: spectrum of variability in three infants. *Am J Med Genet* 1993;45:285-91.
- Schrander-Stumpel C, de Die-Smulders C, de Krom M i sur. Marden-Walker syndrome: case report, literature review, and nosologic discussion. *Clin Genet* 1993;43:303-8.
- Sees JN, Towfighi J, Robins DB, Ladda RL. Marden-Walker syndrome: neuropathologic finding in two siblings. *Pediatr Pathol* 1990;10(5):807-18.
- Williams MS, Josephson KD, Wargowski DS. Marden-Walker syndrome: a case report and a critical review of the literature. *Clin Dysmorph* 1993;2:211-9.
- Kotzot D, Schinzel A. Marden-Walker syndrome in an adult. *Clin Dysmorph* 1995;4:260-5.
- Fryns JP, Willekens D, Van Schoubroeck D, Moerman PH. Marden-Walker syndrome versus isolated distal arthrogryposis: Evidence that both conditions may be variable manifestations of the same mutated gene. *Clin Genet* 1998;54:86-9.
- Orrico A, Galli L, Zappella M, Orsi A, Hayek G. Additional case of Marden-Walker syndrome: support for the autosomal-recessive inheritance and refinement of phenotype in a surviving patient. *J Child Neurol* 2001;16:150-3.
- Ben-Neriahi Z, Zagel S, Ariel I. Renal anomalies in Marden-Walker syndrome: a clue for prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1995;57:417-9.
- Ozkinay F, Ozyürek AR, Bakiler AR i sur. A case of Marden-Walker syndrome with Dandy Walker malformation. *Clin Genet* 1995;47:221-3.
- Garavelli L, Donadio A, Banchini G, Magnani C, Calzolari E, Fryns JP. Marden-Walker syndrome: case report, nosologic discussion and aspects of counseling. *Genet Counsel* 2000;11:111-8.
- Özbek S, Sağlam S, Özdamar E. Marden-Walker syndrome with some additional anomalies. *Pediatr Internat* 2005;47:92-4.
- Nayek K. Marden-Walker syndrome. *Indian Pediatr* 2002;39:878.
- Temtamy SA, Shoukry AS, Raafat M, Mihareb S. Probable Marden-Walker syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11(2):104-8.
- Jones Kenneth Lyons: *Smith's Recognizable Patterns of Human malformation*. 6. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, str. 248-249.
- Schweitzer DN, Lachman RS, Pressman BD, Graham JM, Jr. van den Ende-Gupta syndrome of blepharophimosis, archnodactyly, and congenital contractures: clinical delineation and recurrence in brothers. *Am J Med Genet* 2003;118A:267-273.
- Phadke SR, Gulati R, Agarwal SS. Further delineation of a new (van den Ende-Gupta) syndrome of blepharophimosis, contractural archnodactyly, and characteristic face. *Am J Med Genet* 1998;77:16-18.
- Hall JG. Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 1986;25(1):99-117.
- Farrell SA, Davidson RG, Thorp P. Neonatal manifestations of Schwartz-Jampel syndrome. *Am J Med Genet* 1987;27(4):799-805.