

# Síndrome de Adams-Oliver en nuestro medio: Aspectos epidemiológicos

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, I. Arroyo Carrera<sup>2</sup>, N. Jiménez Muñoz-Delgado<sup>3</sup>, C. Nieto Conde<sup>4</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>5</sup>,  
M. Urioste Azcorra<sup>5</sup>, F. Omeñaca Teres<sup>6</sup>, A. García Alix<sup>7</sup>

**Resumen.** Adams y Oliver (1945) describieron una familia en la que varios individuos presentaban aplasia de cutis del vertex y defectos transversales de extremidades, mostrando una gran variabilidad en su expresión. El cuadro clínico presentaba un modelo de herencia compatible con el autosómico dominante. Desde este trabajo, son muchos los casos publicados con este cuadro de defectos que se conoce como síndrome de Adams-Oliver.

Presentamos los casos identificados entre los 21.835 niños malformados de la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), junto con sus rasgos clínico-epidemiológicos y la revisión de la literatura.

*An Esp Pediatr 1996;45:57-61.*

**Palabras clave:** Aplasia de cutis del vertex; Ausencia de falanges; Reducción de extremidades; Síndrome de Adams-Oliver; Autosómico dominante.

## ADAMS-OLIVER SYNDROME IN OUR POPULATION: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

**Abstract.** Adams and Oliver (1945) described a family with several affected individuals with terminal transverse limb reduction defects and aplasia cutis congenita of the scalp. The clinical expression was highly variable and the pattern showed a family transmission compatible with an autosomal dominant condition. Since the first description, many cases have been published with this pattern of anomalies being known as Adams-Oliver syndrome. Here we present five affected patients ascertained among the 21,835 malformed infants registered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC). Epidemiological aspects and clinical features of the patients are presented and compared with data from the literature.

**Key words:** Aplasia cutis of scalp. Transverse limb reduction defects. Adams-Oliver syndrome. Autosomal dominant.

## Introducción

En 1945 Adams y Oliver<sup>(1)</sup> describieron una familia en la que varios individuos presentaban aplasia de cutis del vertex y defectos transversales de extremidades mostrando variabilidad en su expresión, desde ausencia de falanges o dedos, hasta ausencia de miembros. El modelo de herencia era compatible con el autosómico dominante. Desde este trabajo, son muchos los casos publicados con este cuadro de defectos que se conoce como síndrome de Adams-Oliver. En algunos pacientes se han observado otras anomalías asociadas como microcefalia, hidrocefalia, hipoplasia del nervio óptico, hidronefrosis, y anomalías cardíacas. No se ha publicado ningún estudio epidemiológico sobre este síndrome.

Presentamos los casos identificados entre los 21.835 niños malformados de la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), junto con sus características clínico-epidemiológicas.

## Material y métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas mayores y menores identificables durante los tres primeros días de vida<sup>(2)</sup>. El ECEMC utiliza unos protocolos estandarizados que incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo de los padres, enfermedades crónicas sufridas por la madre durante la gestación, exposiciones a fármacos y otros productos químicos, alcohol, tabaco, etc. Siempre que es posible, se completa la información con datos de estudios complementarios como rayos X, cariotipo, necropsia si el niño nace muerto o muere en el período neonatal, fotografías, etc. En total se recogen datos sobre aproximadamente unas 250 variables, tanto para los niños malformados (casos) como para otros tantos niños sanos (uno por cada malformado) seleccionados como controles. La información acumulada en el programa desde sus comienzos corresponde a 96 hospitales pertenecientes a todas las Comunidades Autónomas.

Entre abril de 1976 y marzo de 1994 el ECEMC examinó un total de 1.135.177 recién nacidos vivos, de los que 21.835 niños (1,92%) presentaron una o más malformaciones congénitas. Entre éstos identificamos cinco casos con un cuadro clínico compatible con el síndrome de Adams-Oliver.

<sup>1</sup> ECEMC y Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup> Sección de Neonatología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. <sup>3</sup> Departamento de Ginecología, Hospital General, Segovia. <sup>4</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General, Segovia. <sup>5</sup> ECEMC y Hospital Universitario San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>6</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Doce de Octubre de Madrid. <sup>7</sup> Servicio de Neonatología, Hospital La Paz de Madrid.

*Correspondencia:* María Luisa Martínez-Frías

ECEMC, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Mayo 1995

*Aceptado:* Noviembre 1995

Tabla I Características clínicas de nuestros pacientes

Características	Casos				
	1	2	3	4	5
Aplasia de cutis craneal	+	+	+	+	+
Tamaño en cm de la lesión del cuero cabelludo	2,5 x 1,5	3 x 2	3 x 2	1 x 1	7 x 5
Braquidactilia manos y/o pies	-	+	+	-	-
Clinodactilia 5º dedo manos	-	+	-	-	-
Hipoplasia de dedos manos	+	-	-	-	-
Hipoplasia de dedos pies	+	-	-	+	+
Hipoplasia/agenesia de uñas	+	+	+	+	+
Ausencia de falanges manos/pies	-	-	+	-	-
Sindactilia de dedos 2-3 pies	-	-	+	+	+
Cardiopatía congénita	-	-	-	CIV	-
Cutis marmorata generalizado	-	-	-	-	+
Perímetro cefálico P3 < P10	-	+	-	-	-

## Resultados

Como ya hemos comentado, entre los nacimientos controlados por el ECEMC, hemos identificado cinco casos con síndrome de Adams-Oliver, lo que da una frecuencia de 0,44 por 100.000 recién nacidos vivos (o 1 por cada 227.035 recién nacidos vivos). En la tabla I mostramos las características clínicas de los cinco casos identificados entre los 21.835 recién nacidos malformados. Como podemos observar, todos presentaron aplasia de cuero cabelludo en el vertex craneal, que en el 5º caso se acompañaba de defecto óseo (Fig. 1). Igualmente, todos los casos mostraron anomalías de extremidades consistentes en hipoplasia de falanges y dedos. En tres de los cinco casos existía también sindactilia de los dedos 2º y 3º de los pies (Fig. 2). Sólo un caso (el 4º) mostraba cardiopatía congénita y otro caso (el 5º) tenía cutis marmorata.

En la tabla II se presentan las características demográficas y familiares de los cinco casos. Como podemos observar, cuatro de los cinco casos son mujeres. El peso medio de los cinco niños es de 2.484 gramos (desviación estándar 427). Este peso comparado con el peso medio de los niños sanos del ECEMC, publicado por Martínez-Frías y cols. (1990)<sup>(3)</sup>, es significativamente menor ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, la media de la edad gestacional es de 39,8 semanas en los cinco niños con síndrome de Adams-Oliver, que no difiere de la observada por Martínez-Frías y cols.<sup>(3)</sup> en los niños no malformados (39,91 semanas). Asimismo, las medias de las edades paternas (media = 29,6 años, desviación estándar = 7,13) y maternas (media = 26,4 años, DE = 6,23), no difieren de la de los controles del ECEMC que son de 30,2 años  $\pm$  5,74 DE (N = 20.932) para el padre y de 27,4 años  $\pm$  5,36 DE (N = 21.385) para la madre.

## Discusión

Como podemos observar en la tabla I, los cinco casos identificados en los datos del ECEMC presentan un patrón de de-



Figura 1. Aplasia de cutis con defecto óseo subyacente al nacimiento del paciente número 5.

fectos compatible con el síndrome de Adams-Oliver. El hecho de que correspondan a una serie consecutiva de recién nacidos vivos, permite estimar la frecuencia en nuestro medio en 1 por cada 227.035 recién nacidos vivos. Sin embargo, dada la gran variación en la expresión clínica del síndrome, debemos considerar esta cifra de frecuencia como una estimación mínima, ya que no podemos descartar que ciertas formas leves del síndrome puedan haber pasado desapercibidas. Las características de este síndrome según los trabajos publicados son las siguientes:

### Rasgos clínicos

La expresión clínica del síndrome de Adams-Oliver es, como ya hemos comentado, muy variable. Las lesiones del vertex pueden manifestarse desde unas áreas mínimas de atrofia de piel, hasta afectar a las estructuras óseas y a la duramadre. En cuanto a su tamaño, muestran una gran diversidad, variando desde un tamaño de 0,5 cm a 10 cm de diámetro<sup>(4-8)</sup> e, incluso, acrania<sup>(9)</sup>. Esta misma variación la observamos en nuestros casos donde los tamaños oscilan entre 1 x 1 cm y 7 x 5 cm (Tabla I).

Los defectos de extremidades son asimétricos pudiendo afectar a uno o más miembros en un grado variable de expresión. Aunque los defectos más comunes son las ausencias o hipoplasias de falanges distales y de dedos, las anomalías pueden variar desde sólo uñas hipoplásicas, sindactilia, hipoplasia o ausencia de falanges y dedos, hasta ausencia completa de miembros<sup>(1,7,10-14)</sup>. Las anomalías de extremidades observadas en nuestros pacientes corresponden a defectos distales, que son los más comunes de los descritos en este síndrome.

### Otros defectos presentes

En aproximadamente el 12% de los casos se ha observado una anomalía vascular, el cutis marmorata telangiectásico<sup>(4,8,15)</sup>. Esta anomalía la presenta uno de nuestros cinco pacientes (caso nº 5) (Tabla I). Asimismo, en alrededor de un 11% de los casos se ha descrito otra anomalía vascular consistente en la exis-



**Figura 2.** Hipoplasia de las falanges distales de los dedos 2° al 4° y sindactilia.

tencia de venas tortuosas y dilatadas en el vertex<sup>(16)</sup>. El caso n° 4 (Tabla I) presentaba cardiopatía congénita, que se ha descrito en alrededor de un 8% de los casos de Adams-Oliver<sup>(16-20)</sup>. Todos estos defectos se consideran parte del cuadro clínico del síndrome de Adams-Oliver<sup>(16,18,20)</sup>.

Otras anomalías observadas en algunos pacientes son: hemangioma<sup>(16)</sup>, mamilas supernumerarias<sup>(21)</sup>, hipoplasia de nervio óptico<sup>(21)</sup>, microcefalia, retraso mental, himen imperforado, hidrocefalia, arrinencefalia e hidronefrosis<sup>(22)</sup>. Diferentes malformaciones cardíacas se han descrito en diversos casos<sup>(8,9,12,16-20)</sup>. Recientemente, Farrell y cols.<sup>(14)</sup> han descrito un niño con síndrome de Adams-Oliver que presentaba anomalías linfáticas y leucemia mielogénica crónica juvenil. No obstante, con un solo caso descrito no puede descartarse que sea una coincidencia.

## Herencia

En la mayoría de los casos la herencia es autosómica dominante con una clara transmisión vertical, incluyendo transmisión varón-varón<sup>(1,4,5,8,11,22,23)</sup>. Se han publicado también numerosos trabajos de casos esporádicos<sup>(12,16,24,25)</sup>, que pueden representar mutaciones «de novo», aunque es conocido que existe ausencia de penetrancia y una gran expresividad<sup>(4,15)</sup>. Algunos autores han sugerido herencia autosómica recesiva<sup>(26)</sup> pero Sybert<sup>(7)</sup> considera que, aunque cabe dentro de lo posible que la familia descrita por Koiffmann<sup>(26)</sup> presente una herencia autosómica recesiva, la herencia autosómica dominante no puede ser totalmente excluida en esta familia. Nuestros cinco pacientes eran, aparentemente, los primeros casos de la familia, si bien no podemos descartar que alguno de los padres o familiares tuviera formas muy leves del síndrome. Es conocida la relación entre las edades avanzadas del padre y la frecuencia de aparición de mutaciones nuevas. Por tanto, el hecho de que los padres sean jóvenes hace necesario considerar también la posibilidad de ausencia de penetrancia. En este sentido, el padre del caso 2

**Tabla II** Otras características de los cinco casos y sus padres

Características	Casos				
	1	2	3	4	5
Sexo	V	M	M	M	M
Peso en g	3.200	2.550	2.270	2.250	2.150
Edad gestacional (semanas)	41	38	40	39	41
Edad materna (años)	29	35	25	18	25
Edad paterna (años)	34	40	24	26	24
Consanguinidad	No	No	No	No	No
Exposición a teratógenos	No	No	No	No	No
Cariotipo	?	?	?	46,XX	46,XX

V = Varón; M = Mujer; ? = no realizado

tenía 40 años en el momento del nacimiento, por lo que podría muy bien ser una mutación nueva.

Los estudios cromosómicos en los casos con síndrome de Adams-Oliver son normales, si bien se ha observado un caso con aplasia de cutis y anomalías de miembros transversales<sup>(27)</sup> que tenía un cariotipo con una alteración desbalanceada como consecuencia de una translocación entre los cromosomas 4 y 13. No obstante, el niño presentaba múltiples anomalías congénitas en un cuadro claramente diferente del de Adams-Oliver. Este hallazgo, junto al hecho de que en la trisomía 13 se observa aplasia de cutis del vertex, ha dado lugar a la especulación de que en este cromosoma podría estar el locus del gen<sup>(8,13)</sup>.

## Mecanismos patogénicos

Aunque se desconoce el mecanismo patogénico, se han sugerido diferentes tipos como, predisposición a la secuencia de rotura amniótica, compresión extrínseca, una predisposición intrínseca para interferir con el desarrollo del tejido, y un proceso disruptivo vascular<sup>(13)</sup>. La presencia de cutis marmorata<sup>(28)</sup> y de venas dilatadas y tortuosas en el vertex son considerados indicadores de una predisposición a un compromiso vascular en ciertas áreas como el vertex y los miembros<sup>(13)</sup>. Las familias recientemente publicadas por Der Kaloustian y cols.<sup>(19)</sup> y Hoyme y cols.<sup>(29)</sup>, en las que se presentan unos individuos con el síndrome de Adams-Oliver y otros con la anomalía de Poland, llevan a estos autores a considerar la hipótesis de que la anomalía de Poland y el síndrome de Adams-Oliver puedan ser considerados, en ocasiones, como manifestaciones variables de un único gen autosómico dominante con una gran variación en su expresión y penetrancia. Sin embargo, Bamforth y cols.<sup>(22)</sup> consideran que la hipótesis etiológica vascular es suficiente para explicar el cuadro clínico en estas familias, y sugieren que se trata de un síndrome en el que uno de sus componentes afecta al correcto desarrollo de los vasos sanguíneos.

No hemos encontrado estudios epidemiológicos sobre este síndrome, por lo que el bajo peso observado en tres de nuestros pacientes es la primera observación descrita en la literatu-

ra. Sin embargo, no resulta extraño si aceptamos que una alteración vascular generalizada podría también afectar al crecimiento del feto. En el caso descrito por Sánchez y cols.<sup>(30)</sup>, al año de vida la niña presentaba un crecimiento retrasado, manteniéndose la talla por debajo del P10. Cuatro de nuestros cinco casos eran mujeres; sin embargo, no podemos descartar que esta mayor afectación del sexo femenino sea por azar dado el pequeño número de casos, ya que el gen responsable es autosómico.

### Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico diferencial del síndrome de Adams-Oliver debemos tener en cuenta aquellos síndromes que tienen aplasia de cutis del vertex. Sin embargo, debido a la gran variabilidad en la expresión clínica que presenta el síndrome de Adams-Oliver, la aplasia de cutis congénita aislada puede ser difícil de diferenciar de una mínima expresión del cuadro. Por consiguiente, en los casos de aplasia de cutis en el vertex, sin otros defectos asociados, se debe descartar la presencia de rasgos mínimos, como hipoplasia de uñas o sindactilias, tanto en el paciente como en sus padres y parientes próximos. No obstante, en ocasiones el diagnóstico puede ser difícil. Así, el caso descrito por Sánchez y cols.<sup>(31)</sup>, con lesiones cutáneas en el hombro y anomalías de miembros consistentes en desviaciones radiales, aumento de longitud del 2º y 3º metacarpianos y falanges proximales, y acortamiento cubital, nos crea serios problemas con el diagnóstico de síndrome de Adams-Oliver. Los síndromes que deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial son: el síndrome de defectos cutáneos del vertex y polidactilia postaxial, el de defectos cutáneos del vertex con manos en pinza de langosta, y la ausencia de bridas amnióticas. Otros síndromes a considerar, pero cuyo diagnóstico diferencial es más fácil, son la epidermólisis bullosa distrófica, tipo Bart, el de hipoplasia dérmica focal, otros tipos de displasias ectodérmicas, el síndrome de Johansson-Blizzard, la embriofetopatía por varicela congénita, y, finalmente, la trisomía 13<sup>(32)</sup>.

### Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado, en parte, con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

### Bibliografía

- Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man due to arrested development. *J Hered* 1945;**39**:3-7.
- Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;**49**:45-51.
- Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gaya, Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:12-15.
- Scribanu N, Temtamy SA. The syndrome of aplasia cutis congenita with terminal, transverse defects of limbs. *J Pediatr* 1975;**108**:79-82.
- Burton BK, Hauser L, Nadler HL. Congenital scalp defects with distal limb anomalies. *J Med Genet* 1976;**13**:466-468.
- Bonafede RP, Beighton P. Autosomal dominant inheritance of scalp defects with ectrodactyly. *Am J Med Genet* 1979;**3**:35-41.
- Sybert VP. Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome-McKusik 10030): Further suggestion of autosomal recessive inheritance (Letter to the editor). *Am J Med Genet* 1989;**32**:266-267.
- Toriello HV, Graff RG, Florentine MF, Lacina S, Moore WD. Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita: Adams-Oliver syndrome?. *Am J Med Genet* 1988;**29**:269-276.
- Chitayat D, Meunier C, Hodgkinson KA, Robb L, Azouz M. Acrania: A manifestation of the Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**44**:562-566.
- Fryns JP. Congenital scalp defects with distal limb reduction anomalies. *J Med Genet* 1987;**24**:493-496.
- Küster W, Lenz W, Kääriäinen H, Majewski F. Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome): Report of ten cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 1988;**31**:99-115.
- Sybert VP. Aplasia cutis congenita: A report of 12 new families and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1985;**3**:1-14.
- Whitley CB, Gorlin RJ. Adams-Oliver syndrome revisited. *Am J Med Genet* 1991;**40**:319-326.
- Farrell SA, Warda LJ, LaFlair P, Azymonowicz W. Adams-Oliver syndrome: A case with juvenile chronic myelogenous leukemia and chylotorax. *Am J Med Genet* 1993;**47**:1175-1179.
- Shapiro SD, Escobedo MK. Terminal transverse limb defects with aplasia cutis congenita (Adams-Oliver syndrome). En: Sprintzen RJ, Paul NW (eds). *Diagnostic Accuracy: Effect on treatment Planning*. New York: Alan Liss, Inc. for the National Foundation-March of Dimes, 1985; BDOAS XXI(2): 135-142.
- Farmer AW, Maxmenn MD. Congenital absence of skin. *Plast Reconstr Surg* 1960;**25**:291-297.
- Santos H, Cordeiro I, Menezes I. Aplasia cutis congenita associated with congenital heart defect, not a coincidence? (Letter to the editor). *Am J Med Genet* 1989;**34**:614-615.
- David A, Rozé JC, Melon-David V. Adams-Oliver syndrome associated with congenital heart defect: not a coincidence. *Am J Med Genet* 1991;**40**:126-127.
- Der Kaloustian VM, Hoyme HE, Hogg H, Entin MA, Guffmacher AE. Possible common pathogenetic mechanism for Poland sequence and Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet* 1991;**38**:69-73.
- Ishikiriyama S, Kaou B, Udagawa A, Niwa K. Congenital heart defect in a Japanese girl with Adams-Oliver syndrome: One of the most important implications. *Am J Med Genet* 1992;**43**:900-901.
- Wilson WG, H Marcus SJ. Variable expression of a congenital scalp defect/malformation defect present in three generations. En: Nyhan WL, Jones KL (eds). «Dysmorphology». New York: Alan R. Liss, Inc. for the National Foundation-March of Dimes, 1982; BDOAS XVIII(3B): 123-128.
- Bamforth JS, Kaurah P, Byrne J, Ferreira P. Adams Oliver syndrome: A family with extreme variability in clinical expression. *Am J Med Genet* 1994;**49**:393-396.
- McMurray BR, Martin LW, Dignan PSJ, Fogelson MH. Hereditary aplasia cutis congenita and associated defects. *Clin Pediatr* 1977;**16**:610-614.
- Irons GB, Olson RM. Aplasia cutis congenita. *Plast Reconstr Surg* 1980;**66**:199-203.

- 25 Hidalgo JE, Greer DM, Johnston DW. Congenital scalp defect with distal limb anomalies: Brachydactyly and hypoplastic toes. *Plast Reconstruct Surg* 1983;**72**:708-711.
- 26 Koiffmann CP, Wahntal A, Huyke BJ, Castro RM. Congenital scalp skull defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome-McKussick 10030). *Am J Med Genet* 1988;**29**:263-268.
- 27 Jones KL, Jones OW, Edwards DK. Multiple disruptive structural defects secondary to a genetically determined alteration in vascular development. *Proc Greenwood Genet Center* 1985;**4**:86.
- 28 Björnsdotti US, Laxdal T, Björnsson J. Cutis marmorata telangiectatica with terminal transverse limb defect. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:780-782.
- 29 Hoyme HE, Der Kaloustian VM, Hogg H, Entin MA, Guttmacher AE. Possible Common Pathogenetic mechanisms for Poland sequence and Adams-Oliver syndrome: An additional clinical observation. *Am J Med Genet* 1992;**42**:398-399.
- 30 Sánchez Luna M, García García MJ, Sala Juanes ML, Pastor Abascal I, Omeñaca Teres F. Aplasia cutis congénita y braquidactilia: Síndrome de Adams-Oliver. *An Esp Pediatr* 1988;**29**:477-478.
- 31 Sánchez Miralles E, Boixeda de Miguel P, Núñez Cabezón M, Pérez García B, Ledo Pozueta A. Aplasia cutis congénita y anomalías óseas distales. Síndrome de Adams-Oliver. *Actas Dermo-Sif* 1984;**5**:177-179.
- 32 Abuelo D, Feingold M. Scalp defects in trisomy 13. *Clin Pediatr* 1969;**8**:416-417.