

# Føtal akinesi-hypokinesi-deformationssekvens

Reservelæge Allan Bayat, overlæge Astrid Petersen, overlæge Margrethe Møller, overlæge Graziella Andersen & professor Finn Ebbesen

## RESUME

Føtal akinesi-hypokinesi-deformationssekvens (FADS) indebærer arthrogryposis congenita multiplex, ansigtsmalformationer, lungehypoplasi, intrauterin væksthæmning, polyhydramnios og kort navlesnor. FADS skyldes manglende fosterbevægelser in utero, oftest pga. neuromuskulær lidelse. FADS er forbundet med stor mortalitet, og børnene dør oftest af respirationsproblemer, der er betingede af lungehypoplasi. Derfor er prænatal diagnostik relevant og kan foretages enten ultrasonisk eller genetisk, når tilstanden er udtalt, eller når en specifik tilgrundliggende lidelse med kendt genetik mistænkes.

I 1974 beskrev *Pena og Shokeir* [1] hos nyfødte børn et syndrom, der består af følgende seks symptomer: arthrogryposis congenita multiplex (AMC), ansigtsdeformeringer, lungehypoplasi, polyhydramnios, væksthæmning samt kort navlesnor. De mente, at tilstanden skyldes mangelfulde fosterbevægelser. I 1983 viste *Moessinger* [2] ved dyreforsøg, at man med daglige injektioner af kurare hos rotter kunne forårsage muskelparalyse og føtal hypokinesi. Derved kunne han fremkalde en lignende tilstand, som han i stedet kaldte føtal akinesi-hypokinesi-deformationssekvens (FADS). Siden 1974 er andre symptomer beskrevet som en del af syndromet: høj gane, ganespalte, klokkeformet thorax, tynde knogler evt. med frakturer og præmatur fødsel [3, 4]. Næsten alle børn er døde kort tid efter fødslen, oftest pga. lungehypoplasi.

Da FADS ikke er nogen helt sjælden sygdom [5], er formålet med denne artikel at gøre opmærksom på tilstanden.

## MATERIALE OG METODER

Litteraturgennemgangen er baseret på søgninger i MEDLINE-baserede databaser, og primært er der søgt i PubMed og EMBASE. Søgningerne er foretaget ved hjælp af ordene *FADS*, *Fetal Akinesia*, *Fetal Akinesia-hypokinesia*, *Fetal Akinesia-hypokinesia Deformation Sequence* og *Oligohydramnios sequence* enten alene eller i kombination med *arthrogryposis*, *arthrogryposis congenita multiplex* og *hydrops*. Der er foretaget manuel gennemgang af referencelister i de fundne artikler, og nøglearbejder af såvel ældre som nyere dato er identificeret og fremskaffet.

Lungehypoplasi defineres patologisk-anatomisk som ratioen mellem vægt af lunger og kropsvægt.

Grænsen for, hvornår man ud fra lunge-kropsvægtsratio siger, at et barn har lungehypoplasi, afhænger altså af gestationsalderen. Ved en gestationsalder under 28. uge defineres lungehypoplasi som en ratio på under 0,015, mens ratioen skal være under 0,012 ved en gestationsalder over 28. uge [6]. Radiologisk lungehypoplasi defineres som en liggende røntgenoptagelse af thorax foretaget i anterior-posterior retning, hvor lungerne er små, og hvor diafragma står højere end forreste grænse af sjette costa [7].

Intrauterin væksthæmning er til stede, når fødselsvægten er < 10-percentilen for vægten i forhold til gestationsalder [8, 9].

Diagnosen polyhydramnios stilles enten ved ultralyd (hvor der er > 1.500 ml fostervand eller et amnionvæske indeks > 20), ved at måle fostervandsmængde > 1.500 ml i forbindelse med fødslen eller ved palpation af uterus.

## DISKUSSION

Under den føtale udvikling er fosterbevægelser nødvendige for at opnå optimal udvikling af muskler og led. Såfremt leddene ikke bevæges, fikseres de, idet der dannes øget bindevæv omkring dem. Samtidig opstår forkortning af sener og ligamenter. Dette kaldes AMC og defineres som bevægelsesindskrænkning og kontraktur af ekstremiteterne. Den klassiske form for AMC afficerer hænder, håndled, albuer, skuldre, hofter, knæ og fødder. I de alvorligste tilfælde er næsten ethvert led i kroppen afficeret, inklusive ryg og kæbe. I enkelte mildere tilfælde er der kun få afficerede led, og graden af bevægelighed i leddene er næsten normal. Antallet af involverede led og graden af bevægelsesindskrænkning er således forskellig fra

## OVERSIGTSARTIKEL

Aalborg Sygehus,  
Pædiatrisk Afdeling,  
Patologisk Afdeling,  
Gynækologisk og  
Obstetrisk Afdeling og  
Radiologisk Afdeling



## FAKTA

### Primære symptomer

Arthrogrypose, ansigtsmalformationer, lungehypoplasi, intrauterin væksthæmning, polyhydramnios og kort navlesnor.

### Ætiologi

Ikke helt sjælden tilstand, som skyldes manglende fosterbevægelser in utero, oftest pga. neuromuskulær lidelse.

### Diagnose

Høj mortalitet og morbiditet, hvorfor prænatal diagnostik er relevant og kan foretages enten ultrasonisk eller genetisk.

 FIGUR 1

Typisk udseende hos et nyfødt barn med føtal akinesi-hypokinesi-deformationssekvens. Gestationsalder 26 uger, fødselsvægt 650 gram, barnet døde tre timer gammelt i respirationsinsufficiens. Barnet havde bred næseryg, lille hage, lavtsiddende ører, klokkeformet thorax, artrogrypose og gængefødder. Årsagen til føtal akinesi-hypokinesi-deformationssekvens var i dette tilfælde olivopontocerebellar hypoplasi.

Foto: Astrid Petersen, Patologisk Afdeling, Aalborg Sygehus.



barn til barn, men der er flere gennemgående træk [10]: Både arme og ben er afficerede, og håndled/fodled er mest deformerede. Leddene i arme og ben kan være helt fikserede og uden nogen som helst bevægelighed. Muskler i arme og ben er atrofiske eller med nedsat kraft, og hofterne kan være dislocerede.

Der kan yderligere udvikles reduceret knoglemasse og gracile knogler. Dette kan bidrage til den intrauterine væksthæmning [11].

Ved FADS ses også kranie- og ansigtsdeformiteter såsom høj gane, ganespalte, lavtsiddende ører og lille hage [3, 4].

Fostret påbegynder respirationsbevægelser tidligt i andet trimester, men pga. manglende bevægelser af brystkassen opstår ved FADS lungehypoplasi, og thorax bliver ofte klokkeformet.

Navlesnorens længde øges med stigende gestationsalder og er afhængig af mængden af fosterbevægelser [12]. Ved termin er længden gennemsnitlig 60 cm. En kort navlesnor defineres som en navlesnor < 32 cm. Ved hypokinesi kan derfor ses kort navlesnor, som kan give komplikationer ved en vaginal fødsel.

Polyhydramnios opstår, når fostret pga. hypokinesi sluger en mindre mængde fostervand end normalt [6].

Enkelte af børnene er hydrope pga. anormaliteter i lymfesystemet [13, 14].

Et nyfødt barn med klassisk FADS vises på **Figur 1**.

FADS er forbundet med stor mortalitet, og børnene dør oftest af respirationsproblemer, der er betingede af lungehypoplasi. Til vort kendskab er der kun beskrevet syv børn med FADS, som har levet længere end den første måned, og heraf har kun to overlevet første leveår – længst 20 måneder [15].

Årsagerne til FADS er:

1. Neurale – dvs. malformation/malfunktion af det centrale nervesystem f.eks. pga. hjernemisdannelser eller spinal muskeltrofie [16, 17]
2. Muskulære – f.eks. kongenit muskeldystrofi eller kongenit myoton dystrofi [10, 18]
3. Maternel myastenia gravis under graviditeten, hvor antistoffer over for acetylkolinreceptorene passerer placenta og afficerer fostret [19]
4. Restriktiv dermopati [20]
5. Idiopatiske [21].

I litteraturen er der enighed om, at FADS skyldes de nævnte faktorer. Men der er uenighed om, hvorvidt syndromet også kan skyldes eksterne faktorer, så som oligohydramnios som følge af urinvejsmisdannelser eller langvarig vandafgang. I flere publikationer [2, 3, 22] beskrives, at oligohydramnios, der resulterer i sparsom plads for fostret og bevægelsesindskrænkning, kan kaldes FADS. Men ifølge *Rodríguez & Palacios* [10] bør disse tilfælde ikke benævnes FADS, men oligohydramnios sekvens (OS). FADS og OS er således to forskellige syndromer, ved hvilke børnene har følgende fælles symptomer: AMC, kraniofaciale anomalier, pulmonal hypoplasi, kort navlesnor og intrauterin væksthæmning. Dvs. at hvor FADS er kendetegnet ved at kunne have polyhydramnios, har børnene med OS sparsomt fostervand [10].

AMC optræder oftest som et selvstændigt fænomen og er et udtryk for, at noget i eller uden for fostrets krop har begrænset dets spontane bevægelser. Det er først, når der ud over AMC også er f.eks. lungehypoplasi, kort navlesnor eller polyhydramnios, at man skal mistænke enten FADS eller OS. AMC skal derfor opfattes som et symptom, som kan optræde alene eller som et led i en misdannelsessekvens som FADS eller OS.

Da FADS er betinget af forskellige tilgrundliggende lidelser, er der ikke en entydig genetik. Prænatal diagnostik er mulig enten ultrasonisk, når tilstanden er udtalt, eller genetisk, når en specifik tilgrundliggende lidelse med kendt genetik mistænkes [23, 24]. Ultrasonisk kan mistanken om FADS vækkes ved at påvise en fortykket nakkefold omkring 12.-13. gestationsuge [24, 25]. Hvis der ved denne skanning er mistanke om FADS, bør der laves opfølgende

misdannelsekontrolskanninger senere i graviditeten. Endvidere bør man tilbyde forældrene diagnostiske ultralydsskanninger ved kommende graviditeter, dels for at diagnosticere nye tilfælde, dels pga. forældrenes angst for gentagelse.

## KONKLUSION

FADS er forbundet med stor mortalitet, og børnene dør oftest af respirationsproblemer, der er betingede af lungehypoplasi. FADS er betinget af forskellige til grundliggende lidelser, og derfor er der ikke en entydig genetik. Prænatal diagnostik er mulig ultrasonisk, når tilstanden er udtalt, eller genetisk, når en specifik til grundliggende lidelse med kendt genetik mistænkes.

**KORRESPONDANCE:** Allan Bayat, Kroghsgade 16, 1., 8000 Århus C.  
E-mail: bayabayabayat@hotmail.com

**ANTAGET:** 23. august 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 11. januar 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Pena SDJ, Shokeir MHK. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. *J Pediatr* 1974;85:373-5.
2. Moessinger AC. Fetal akinesia deformation sequence: An animal model. *Pediatrics* 1983;72:857-65.
3. Chen H, Blumberg B, Immken L et al. The Pena-Shokeir Syndrome: report of five cases and further delineation of the syndrome. *Am J Med Gen* 1983;16:213-24.
4. Lindhout D, Hageman FA, Beemer FA et al. The Pena-Shokeir Syndrome: report of nine Dutch cases. *Am J Med Gen* 1985;21:655-8.
5. Bayat A, Petersen A, Møller M et al. Incidence of fetal akinesia hypokinesia deformation sequence: a population-based study. *Acta Paediatr* 2009;98:3-4.
6. Wigglesworth JS. Perinatal pathology. In Wigglesworth JS (Ed). *The respiratory system*. 2nd edition. W.B. Saunders Company, 1996; pp. 164-5.
7. Hedlund G, Griscorn NT, Cleveland RH et al. I: Kirks DR (Ed). *Practical pediatric imaging. Diagnostic radiology of infants and children*. 3rd edition. Philadelphia. New York Lippincott-Raven, 1998:627-8.
8. Secher NJ, Hansen PK, Lenstrup C et al. Birthweight-for-gestational age charts based on early ultrasound estimation of gestational age. *Brit J Obstet Gynecol* 1986;93:28-34.
9. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64-70.
10. Rodriguez J, Palacios J. Pathogenetic mechanisms of fetal akinesia deformation sequence and oligohydramnios sequence. *Am J Med Gen* 1991;40:284-9.
11. Hall JG. Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Gen* 1986;25:99-117.
12. Naeya R. Umbilic cord length: Clinical significance. *J Pediatr* 1985;107:278-81.
13. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001;10:175-81.
14. Giordano G, Gnetti L, Froio E et al. Early fetal akinesia deformation sequence: A case report with unusual autoptic features. *J Maternal-fetal Neonat Med* 2005;17:349-52.
15. Katzenstein M, Goodman RM. Pre- and postnatal findings in Pena Shokeir 1 syndrome: Case report and a review of the literature. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1988;8:111-26.
16. Phadke S, Puri R, Phadke R. Severe form of congenital cerebral and cerebellar atrophy: A neurodegenerative disorder of fetal onset. *J Clin Ultrasound* 2007;35:347-50.
17. Itoh K, Yokoyama N, Ishihara A et al. Two cases of fetal akinesia/hypokinesia sequence. *Ped Pathol* 1991;11:467-77.
18. Jensen ML, Rix M, Schroeder HD et al. Fetal akinesia-hypokinesia deformation sequence (FADS) in 2 siblings with congenital myotonic dystrophy. *Clin Neuro-pathol* 1995;14:105-8.
19. Brueton LA, Husom SM, Cox PM et al. Asymptomatic maternal myasthenia as cause of the Pena-Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 2000;92:1-6.
20. Nijsten TE, Moor AD, Colpaert CG et al. Restrictive dermopathy: a case report and a critical review of all hypotheses of its origin. *Pediatr Dermatol* 2002;19:67-72.
21. Yfantis H, Nonaka D, Castellani R et al. Heterogeneity in fetal akinesia deformation sequence (FADS): autopsy confirmation in three 20-21-week fetuses. *Prenat Diagn* 2002;22:42-7.
22. Davis JE, Kalousek DK. Fetal akinesia deformation sequence in previable fetuses. *Am J Med Genet* 1988;29:77-87.
23. Witters I, Moerman P, Fryns J-P. Fetal akinesia deformation sequence: A study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet* 2002;113:23-8.
24. Makrydimas G, Sotiriadis A, Papapanagiotou G et al. Fetal akinesia deformation sequence presenting with increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:332-5.
25. Socol ML, Sabbagha RE, Elias S et al. Prenatal diagnosis of congenital muscular dystrophy producing arthrogyriposis. *N Engl J Med* 1985;313:1230.

# Addisons sygdom hos femårig

Reservelæge Heidi Smedegaard, reservelæge Rikke Beck Jensen & overlæge Kirsten Holm

## KASUISTIK

Hillerød Hospital,  
Børneafdelingen

Primær kronisk binyrebarkinsufficiens hos børn er en sjælden lidelse. Man skelner mellem en erhvervet type (Addisons sygdom), som oftest er autoimmunt betinget, og en medfødt type, hvor den hyppigste form er medfødt adrenal hyperplasi (adrenogenitalt syndrom (AGS)), som ses med en incidens på en pr. 10.000-18.000 levendefødte [1].

Addisons sygdom skyldes progredierende destruktion af binyrebarken, hvilket forårsager nedsat produktion af kortisol og ofte også aldosteron (se **Figur 1**) [2].

## SYGEHISTORIE

En femårig, tidligere rask pige blev af vagtlæge indlagt akut på mistanke om gastroenteritis grundet fire døgns anamnese med opkastninger, feber op til 39 °C, hovedpine og mavesmerter og gennem det seneste døgn tiltagende konfusion. Ved indlæggelsen var hun konfus, havde halonerede øjne og grågusten hudfarve. Der var dårlig øjenkontakt. Hun var nakkeryg-stiv. Temperaturen var 38 °C rektalt. Hun var svært dehydreret og havde hypotension på 82/37 mmHg med påskyndet puls på 153 slag pr. min.