

شیرخواری با اندام‌های بی‌نهایت کوتاه

۷۰

توانبخشی

سندرم گرب یک دیسپلازی آکرومزوملیک ارثی مغلوب است. در این گزارش یک شیرخوار ۵ ماهه تهرانی مورد بررسی قرار گرفت. فنوتیپ او به صورت سیستم اسکلتی محوری طبیعی و اندام‌های بسیار کوتاه و بد شکل بود.

اندام‌های فوقانی و تحتانی بسیار کوتاه بودند. در رادیوگرافی هومروس و فمور نسبتاً قابل رویت بوده و اولنا، فیولا و تیبیا اصلاً وجود نداشت. قسمتی از رادیوس در رادیوگرافی به صورت دفرمه دیده می‌شد. مفاصل کarp، تارس، دست و پا وجود نداشتند و انگشتان به شکل دکمه دیده می‌شدند.

واژگان کلیدی: اندام‌های کوتاه / سندرم گرب / ناهنجاری‌های مادرزادی

دکتر حسین داهیفیر
استادیار دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی

دکتر جلال الدین محمدی

دکتر علی فرجی

دکتر سعید یعثوبی

گزارش بیمار

شیرخوار پسر پنج ماهه‌ای است که به علت تب، خوب شیر نخوردن و اسهال از یک موسسه نگهداری کودکان بی سرپرست در تاریخ چهاردهم شهریورماه ۱۳۸۲ به بیمارستان شهداء تجریش معرفی و بستری می‌شود. هیچ گونه اطلاعی از سابقه خانوادگی، حاملگی مادر، نوع زایمان و یا مصرف دارو توسط مادر در زمان بارداری در پرونده بیمار در موسسه‌ای که نگهداری می‌شد وجود نداشت. تنها نکته مثبت وزن کودک بود که در ۶ روزگی به هنگام تحویل به موسسه ۲۵۰۰ گرم ذکر شده است. وزن فعلی او ۴۵۰۰ گرم، قد ۴۶ سانتی‌متر، محیط جمجمه ۴۳ سانتی‌متر، طول قسمت فوقانی (از فرق سر تا سمفیز پویس) ۳۶ سانتی‌متر و طول قسمت تحتانی (از سمفیز پویس تا پاشنه پا) ۱۰ سانتی‌متر و نسبت طول قسمت فوقانی به تحتانی ۳/۶ است. در معاینه سر و گردن و قفسه سینه و شکم شیرخوار نکته غیرطبیعی وجود نداشت. اندام‌های فوقانی بسیار کوتاه و طول آن ۱۳ سانتی‌متر بود. در ظاهر بازوها و ساعد کوتاه و دست‌ها و بند انگشتان ناهنجار بود، به طوری که شیه دکمه‌ی برجسته‌ای شده بودند. در اندام‌های تحتانی هم، ران و ساق پا کوتاه و ناهنجاری پاها و انگشتان پا، همانند دست‌ها بود. (شکل ۱) وضع تکاملی شیرخوار طبیعی، و به اطرافیان توجه داشت و واکنش نشان می‌داد، کنترل سر و گردن طبیعی و قدرت عضلانی خوب بود. رادیوگرافی جمجمه، و قفسه سینه طبیعی و اوسیفیکاسیون نداشت. رادیوگرافی ستون فقرات طبیعی و اوسیفیکاسیون در ناحیه‌ی کمری - ساکرومی دیده نمی‌شد. در رادیوگرافی دست‌ها در قسمت ساعد، فقط یک استخوان دیده می‌شد که احتمالاً زند زبرین است و استخوان زند زیرین ساعدها تشکیل نشده و تنها آثاری از آنها دیده می‌شد.

در سال ۱۹۵۲ دو خواهر که کوتاهی قد ویژه‌ای داشتند توسط گرب (۱) بررسی و گزارش می‌شد که سر و تن آنها طبیعی ولی در چهار اندامشان ناهنجاری‌هایی دارند که شبیه به فوکوملیا است. ناهنجاری در انتهای اندام‌های این دو خواهر شدیدتر بود تا حدی که بند انگشتان شکل طبیعی خودشان را از دست داده و شبیه به دکمه‌ی برجسته‌ای شده بودند.

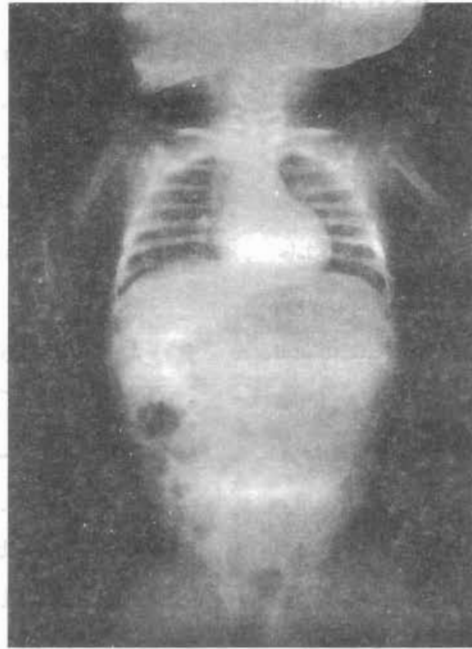
در سال ۱۹۶۴ سالگادو-کوئلس^(۱) (۳ و ۲) در یک گروه از خانواده‌ای در برزیل، ۴۷ نفر را گزارش می‌کرد که شبیه به موارد فوق بودند و در ۶۰٪ موارد والدین آنها نسبت فامیلی داشتند. به طور کلی حدود ۵۴ مورد از این ناهنجاری در مقالات پزشکی گزارش شده است. (۶-۴) کوئلس و سالگادو در سال ۱۹۹۸ مجدداً در یک گروه ۱۰ نفره از خانواده برزیلی با همین مشخصات بررسی کلینیکی و رادیوگرافیک انجام می‌داد و نتیجه می‌گرفت که سندرم گرب نتیجه موتاسیون حذفی ژنی است که پروتئین شماره یک مورفوژنیک غضروف ساز را رمزگذاری می‌کند. (۷)

آخرین گزارش موجود از سندرم گرب برمی‌گردد به سال ۲۰۰۲ که در هندوستان یک مورد از این سندرم همراه با همی‌ملیای دو طرفه فیولار و دوپلیکاسیون انگشت شست توسط راثو و جوزف گزارش شد. (۸)

از این تاریخ به بعد بیشتر مقالات، متمرکز بر یافتن نوع تغییرات ژنتیکی و پروتئین خاصی است که در این بیماری دچار تغییر و دگرگونی می‌گردد، از جمله جدیدترین این مقالات، مقاله‌ای است تحت عنوان آنالیز بالینی و مولکولی دیسپلازی آکرومیلیک گرب در یک خانواده عمانی که در سال ۲۰۰۳ انجام شده است. (۹)



محل عکس شیرخوار



محل عکس رادیوگرافی

بحث

کوتاهی قد نامتناسب بهترین نشانه کندرو دیسپلازی است و این بی تناسبی بین تنه و اندامهاست. در دوران شیرخواری اگر اندامهای فوقانی به طور کشیده به موازات تنه، قرار گیرند و به قسمت میانی لگن نرسد و چنانچه بعد از دوران شیرخواری به قسمت فوقانی ران نرسد، باید به کوتاهی نامتناسب شک کرد. کوتاهی نامتناسب تنه وقتی است که گردن کوتاه، قفسه سینه کوچک و شکم برجسته می باشد. کوتاهی نامتناسب قسمت های مختلف اندامها ممکن است به تشخیص کمک کند. اگر کوتاهی در قسمت ابتدایی اندامها (بازو و ران) و میانی (ساعد و ساق پا) و انتهایی (دست ها و پاها) باشد، به ترتیب ریزوملیک^(۱) و مزوملیک^(۲) و آکروملیک^(۳) نامیده می شود. (۱۰)

فراکارو^(۴) در سال ۱۹۵۴ بیماری را معرفی می کند که آن را آکندروژنریس^(۵) نامید. (۱۱) وی معتقد بود که شبیه به همین بیمار قبلاً در سال ۱۹۳۶ توسط پارتنتی^(۶) شرح داده شده است (۱۲) در سال ۱۹۶۹ لانگر^(۷) و همکاران (۱۳) در مقاله ای تحت عنوان کوتاهی تاناتروفیک^(۸) اولین مورد آکندروژنریس را شرح می دهند و بعد از آن سالدینو دو کودک از یک خانواده بومی را که مشابه مورد قبلی بود گزارش می کند. (۱۴) مواردی که توسط لانگر و سالدینو شرح داده شده با بیماری که فاکارو معرفی کرده مختصری تفاوت داشت. بعدها موارد مشابهی مانند بیماری که لانگر و سالدینو

شرح داده بودند گزارش می گردد. (۱۷-۱۵)

با مرور در مواردی که قبلاً گزارش شده، مشخص شد که آکندروژنریس از نظر ظاهری و میکروسکوپی دو مشخصه جداگانه دارند و پیشنهاد شد مواردی که شبیه به گزارش فاکارو هستند، آکندروژنریس نوع یک یا نوع فاکارو - هوستون - هریس و مواردی که شبیه به گزارش لانگر - سالدینو هستند آکندروژنریس نوع دو یا نوع لانگر - سالدینو نامیده شوند. (۱۹-۱۸) با مطالعاتی که از گزارشات متعدد صورت گرفته به نظر می رسد که هر دو نوع به طریقه اتوزومال مغلوب منتقل می گردند.

فقدان اوسیفیکاسیون در استخوان جمجمه در نوع فاکارو - هوستون^(۹) - هریس^(۱۰) بیش تر به علت اختلال در نسج همبند است تا اختلال در تشکیل غضروف، و تغییرات سیتولوژی که در غضروف فیزیس^(۱۱) در نوع فاکارو - هوستون - هریس به وجود می آید دال بر اختلال در نسج همبند است که منجر به کوتاهی رشد استخوان های دراز می گردد و با تأخیر پیش رونده اوسیفیکاسیون اندو کندرال تظاهر می کند. از طرف دیگر به نظر می رسد تأخیر در رشد استخوانی در نوع لانگر - سالدینو مربوط به دژنراسیون فیزیس در قسمت اپی فیز غضروف باشد.

- | | |
|-------------------|------------------|
| 1-Rhizomelic | 2-Mezomelic |
| 3-Acromelic | 4-Fraccaro |
| 5-Achondrogenesis | 6-Parenti |
| 7-Langer | 8-Thianatophoric |
| 9-Hoston | 10-Harris |
| 11-Physis | |

اصطلاح آکندروژنریس به مواردی اطلاق می‌شود که از نظر ژنتیکی به طریقه اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد و این اصطلاح توسط گرب و سالگادو - کوئلس (۳-۱) شرح داده شده و شامل بیماری است که کوتاهی قد آنها با اندام‌های بی‌نهایت کوتاه همراه است و اوسیفیکاسیون استخوان دست‌ها شدیداً عقب افتاده است و عمر طولانی دارند. در سال ۱۹۷۲ مک‌کاسیک^(۱) آکندروژنریس غیرکشنده را، نوع دو و کشنده را نوع یک، نام‌گذاری کرد. (۲۰) در این نام‌گذاری نوع غیرکشنده به نام ناهنجاری برازیلیان گرب^(۲) یا نوع «ناهنجاری‌های اندام‌ها» نامیده می‌شد. به نظر می‌رسد بهترین نام‌گذاری تقسیم آکندروژنریس به دو نوع کشنده (لانگر - سالدینو) و نوع غیرکشنده (گرب - کوئلس) باشد.

یانگ و همکارانش (۲۱) براساس یافته‌های بالینی و رادیوگرافی نام‌گذاری جدیدی را پیشنهاد کردند که در آن آکندروژنریس را به دو نوع کشنده (فراکارو - هوستون - لانگر - سالدینو) و غیرکشنده (گرب - کوئلس) تقسیم می‌نمودند. در این نام‌گذاری نوع غیرکشنده را باید در بیماران مبتلا به هیوملیا، در نظر بگیریم.

بیماری که در این مقاله معرفی شده، مبتلا به کوتاهی شدید اندام‌ها است و ناهنجاری در انتهای اندام‌ها شدیدتر است به گونه‌ای که بند انگشتان نامشخص و شبیه به دکمه‌ای برجسته شده‌اند. این بیمار دارای یافته‌هایی شبیه به گزارش گرب - کوئلس می‌باشد. سر و تنه طبیعی دارد ولی انتهای آنها به شدت تغییر شکل داده، انتهای اندام‌ها به شدت کوتاه و انگشتان ناهنجاری شدید دارد، بند انگشتان دست‌ها و پاها مشخص نبوده و شبیه به دکمه‌ای برجسته شده است. فواصل شانه و آرنج وجود دارند، اندام‌های تحتانی بسیار کوتاه و چاق هستند. فواصل لگن و زانو وجود دارند و اندام‌های تحتانی از ناحیه مفصل ران به طرف خارج از خط وسط بدن قرار گرفته‌اند. در بررسی رادیوگرافی جمجمه و مهره‌ها طبیعی بودند. در رادیوگرافی قفسه سینه به نظر می‌رسد قطر قدامی خلفی قفسه سینه بیشتر شده باشد. در رادیوگرافی اندام‌های فوقانی، قسمت ساعد از یک استخوان تشکیل شده که احتمالاً زند زیرین است و زند زیرین وجود ندارد، فقط آثار مختصری از آن مشاهده می‌شود که توسط دیگران هم گزارش شده است.

انگشتان اندام‌ها حلقه مانند و پیچیده شبیه به دکمه‌ای برجسته بودند که در سندرم اسپیت - لمی - اویپتر هم گزارش شده است. (۲۲) نوع غیرکشنده آکندروژنریس به شکل مخصوصی

تظاهر می‌کند که با سایر بیماری‌ها قابل اشتباه نیست. در نوع کشنده آکندروژنریس، کندرودیستروفی به انتهاها محدود نمی‌گردد، بلکه اکثر استخوان‌ها گرفتار بوده و انگشتان دست‌ها و پاها شکل ظاهری خود را حفظ می‌نمایند. (۲۱) از علت‌های دیگر فوکوملیا که باید افتراق داده شود سندرم کورنلیا دلاتز^(۳) است. (۲۳) این بیماران چهره مشخصی دارند، دارای ابروهای بهم پیوسته هستند، و ناهنجاری اندام‌هایشان می‌تواند قرینه نباشد. دچار عقب افتادگی ذهنی بوده و می‌توانند مبتلا به ناهنجاری قلبی و دستگاه ادراری تناسلی باشند. در سندرم هولت - اولان^(۴) (۲۴) ناهنجاری‌های اندام‌ها همراه با ناهنجاری‌های قلبی است که در کندرودیستروفی وجود ندارد. سندرم امبریوپاتی تالیدومید^(۵) (۲۵) با انگشتان اضافی، انگشتان چسبیده به هم و استخوان‌های دراز تکامل نیافته مانند، کوتاهی استخوان ران و زند زیرین همراه است. با توجه به عدم دسترسی به تالیدومید که به عنوان داروی ضد تهوع یا آرامبخش مصرف می‌شده است امکان بروز ناهنجاری ناشی از این دارو در بیمار فوق‌الذکر بعید به نظر می‌رسد. احتمال مصرف داروهای غیرمعمول مانند پروزستین (۲۶) که در زمان حاملگی ناهنجاری ایجاد می‌کند، نیز در بیمار معرفی شده به علت نداشتن سابقه و ناشناخته بودن والدین قابل بررسی نیست. با توجه به نکاتی که ذکر شد به نظر می‌رسد بیمار معرفی شده یکی از موارد گرب - کوئلس - سالگادو یا اکندروپلازی غیرکشنده می‌باشد.

تشکر و سپاس

از کلیه مسئولین مرکز بهزیستی رفیده، پرسنل محترم بخش کودکان و مسئولین محترم سمعی بصری بیمارستان شهداء تجریش که همکاری لازم را داشتند، سپاسگزاریم.

1-McKusick
3-Cornelia de Lange

2-Brazilian Grebe
4-Holt-Oram

- 1-Grebe H: Die Achondrogenesis. Ein einfach rezessives Erbmerkmal. *Folia Hered pathal* 1952;2:23.
- 2-Quelle-Salgado A: A new type of dwarfism with various bone aplasia and hypoplasia of the extremities, *Acta Genet Basal* 1964;14:63.
- 3-Quelle-Salgado A: A rare genetic syndrome, *Lancet* 1968; 1:1430.
- 4-Korula, and Gundappa MP: Congenital deformities of limbs in different members of a family, *J Indian Med Assoc* 1963 ;41:561.
- 5-Scott C: The clinical delineation of birth defects, in Bergsma, *Birth Defects*. 1969; V(4):14.
- 6-Scott C: Achondrogenesis, Type II in Bergsma, *Atlas and compedium*, 1973, P:138.
- 7-William A.Horton and Jacqueline t.Hecht: The skeletal Displasia, *Nelson Textbook of pediatrics*. ed. 17,2004,p:2320.
- 8-Costa T, Ramsby G, Cassia F, : Peter KR: Grebe Syndrome, clinical and radiographic finding, *Am J med Genet*. 1998 Feb 17;75(5):523-9.
- 9-Rao N, Joseph B; Grebe syndrome with bilateral fibular hemimelia and thumb duplication, *Skeletal Radiol*. 2002 Mar;31(3):183-7.
- 10-Al-Yahyaee SA, Al Kindi MN, *Am J Med Genet*. 2003 Aug 15;121A(1):9-14.
- 11-Fraccaro M: Contributo allo studio delle malattie de mesenchyma osteopoiectico L'achondrogenesis, *Folia Hered pathal* 1952; 1:190.
- 12-Parènti GC: La osteogenesi, *pathologia* 1963;28:447.
- 13-Langer Lo Jr, Spranger JW, Greinacher I, and Herdman RC; thanatophoric dwarfism, *Radiology* 1969;92:285.
- 14-Saldino RM: Lethal Short-Limbed dwarfism. *Am J Roentgenol Radiom ther Nucl Med* 1971; 112:185.
- 15-Hoeston CS, Awen CF, and Kent HP: Fatal neonatal dwarfism, *J can Radiol* 1972;23:45.
- 16-Harris R, Patton Jt, and Barson Aj: pseudoachondrogenesis with fractures, *clin Genet* 1972; 3:435.
- 17-Urso FP, and Urso Mj: achondrogenesis in two sibs, skeletal displasia, 1974 Jun; 14.
- 18-Spranger JW, Langer Lo jr, and Wiedeman H-R: Bone displasia, *Saunders company press* 1995; 118-20.
- 19-Bargman G, Optiz Jm, and Langer Lo jr: Achondroplasia, in *Gardner: Endocrine and genetic disease of childhood* 1996.
- 20-McKusick VA: Heritable disorders of connective tissues, 1972;48-9.
- 21-Yang SS, Brugh JB, Garewol GS, and Bernstein j: two types of heritable achondrogenesis. *J pediatri* 1974; 85:796.
- 22-Miller JR, and Gitroux j: Dermatoglyphics in pediatric practice, *j Pediatr* 1966;69:302.
- 23-Berg JM, McCreary BD, Ridler MAC, and smith GF. *The de Lange syndrome*, Oxford, 1970.
- 24-Holt M: familial heart disease with skeletal malformations, *Br heart J* 1960;22:236.
- 25-McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet* 1961;2:1358.
- 26-Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM: Oral cotraceptives and congenital limb-reduction defects. *N Engl J Med* 1974;291:697.

ΥΕ