

# گزارش دو مورد سندرم شیوگرن - لارسون از یک خانواده

دکتر پروانه کریم زاده

## خلاصه:

سندرم شیوگرن - لارسون یک اختلال اتوزومال مغلوب می باشد که مشخصه بیماری به صورت ایکتیوز شدید منتشر، عقب ماندگی ذهنی، دی پلژی یا تتراپلژی اسپاستیک و تشنج می باشد.

این اختلال از سندرم های نادر بوده و در اثر جهش در ژن  $ALDH3A2$  اتفاق می افتد. این ژن بر روی کروموزوم 17p11.2 قرار داشته و عمل آن کد نمودن آنزیم «فتی آلدئید دهیدروژناز» است. این آنزیم اکسیداسیون آلدئیدهای بازنجیره متوسط و بلند از الکل چرب را کاتالیز می نماید.

یافته های تصویر برداری مغز در این بیماران گویای تأخیر میلینیزاسیون و نقص میلین است که با ام.آر.آی قابل مشاهده است. در بررسی های به عمل آمده توسط ام.آر.اس (ماگنتیک رزونانس اسپکتروسکوپی) در بافت سفید مغزی پیک غالبی از تجمع لیپید که همان فتی آلدئیدها و فتی الکل ها می باشد قابل مشاهده است.

بیماران معرفی شده دو خواهر و برادر از والدین منسوب نزدیک است که تنها فرزندان خانواده می باشند. برادر ۶ ساله و خواهر ۳ ساله و هر دو مبتلا به تأخیر تکاملی، عقب ماندگی ذهنی، اسپاستیسیتی شدید اندام های فوقانی و تحتانی و تشنج مقاوم به درمان هستند. مسئله قابل توجه وجود ایکتیوز شدید منتشر پوستی در هر دو بیمار می باشد. در بررسی های به عمل آمده از لحاظ تصویر برداری مغزی در ام.آر.آی تغییر سیگنال بافت سفید مغزی و در ام.آر.اس پیک قابل ملاحظه لیپید مشاهده گردید که تشخیص سندرم «شیوگرن - لارسون» را تأیید نمود.

کلید واژه ها: سندرم شیوگرن - لارسون / ایکتیوز / دی پلژی اسپاستیک / ژن  $ALDH3A2$

فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۲  
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۲۰

## آدرس نویسنده:

خ دکتر شریعتی، بالاتر از حسینیه ارشاد،  
بیمارستان کودکان مفید، گروه اعصاب اطفال  
تلفن: ۲۲۲۲۷۰۲۱۱-۹

E-mail: pkarimzadeh@yahoo.com



## مقدمه

سندرم شیوگرن - لارسون<sup>۱</sup> یک اختلال اتوزومال مغلوب است که مشخصه بیماری به صورت ایکتیوز شدید منتشر<sup>۲</sup>، عقب ماندگی ذهنی، دی پلژی یا تتراپلژی اسپاستیک و تشنج می باشد.

این سندرم از بیماریهای نادر محسوب می شود که در اثر جهش در ژن ALDH<sub>4</sub> اتفاق می افتد. این ژن بر روی کروموزوم 17p11.2 قرار دارد و باعث کد نمودن آنزیم «فتی آلدئید دهیدروژناز»<sup>۳</sup> می شود. این آنزیم اکسیداسیون آلدئیدهای با زنجیره متوسط و بلند<sup>۴</sup> ناشی شده از متابولیسم چربیها را از الکل چرب کاتالیز می نماید (۱، ۲).

در این سندرم تاکنون ۷۲ موتاسیون مشخص شده است که همگی از طریق ژن ALDH<sub>4</sub> منتقل می شود. این بیماری به دلیل درگیری دو ارگان مهم «دستگاه عصبی مرکزی» و «پوست» در بیماریهای «پوستی - عصبی» (Neuro cutaneous) تقسیم بندی می شود. همچنین به دلیل درگیری آنزیم «فتی آلدئید دهیدروژناز» در دسته بیماریهای اختلال متابولیسم چربی قرار می گیرد. بررسی های تصویر برداری مغزی (Neuro Imaging) در این بیماران منجر به نتایج مهمی شده است. مطالعات تصویر برداری مغزی با ام. آر. آی در این بیماران مشخص کننده تأخیر میلینیزاسیون و نقص میلین بوده است (۲، ۳).

همچنین منطقه ای با افزایش سیگنال (Hyper Signal) در بافت سفید اطراف بطنی<sup>۵</sup> مغز در تصویر T2 (T2 Weighted) قابل مشاهده است (۳). در بررسی های به عمل آمده توسط پروتون ام. آر. اس<sup>۶</sup> در بافت سفید مغزی پیک غالبی از تجمع لیپید، مشاهده شده است که در منطقه پری و نتریکولر و در ناحیه خلفی بیشتر از قدام تریگون ها تجمع داشته است. تجمع لیپید در این مناطق ناشی از تجمع فتی آلدئیدها و فتی الکل ها می باشد که در اثر نقص فتی آلدئید دهیدروژناز پیش آمده است (۱-۳).

ولی ام. آر. آی و ام. آر. اس در بافت خاکستری مغز (Gray - Matter) نرمال بوده است. این درگیری ها در سال اول عمر این بیماران نیز قابل مشاهده است. این تغییرات به تدریج به وجود آمده و سپس در تصاویر مغزی این بیماران ثابت می گردد. تغییرات دیگر مشاهده شده شامل گلیوزیس (Glyosis) اطراف بطنی می باشد (۳).

این بررسی ها گویای آن است که لیپید تجمع یافته، حاوی ملکول های متحرک بوده و به آسانی در ناحیه داخل و بین سلولی جابجا می گردد. البته لیپیدهای تجمع یافته در غشاء از تحرک کمتری برخوردار بوده و رزونانس کمتری را بروز می دهند. در پروتون ام. آر. اس به عمل آمده در این بیماران، اختلال دیگری که قابل مشاهده اما از پیک سلولی

کمتری برخوردار بوده است شامل پروتون هایی از گروه های متیل Methly (CH<sub>3</sub>) groups می باشد که از تجمع مقدار زیادی از ملکول های چربی حاصل می شود. شدت این تغییرات در بیماران مختلف، از تفاوت قابل ملاحظه ای برخوردار است (۴، ۵).

## علائم بالینی

در این بیماری ارثی اتوزومال مغلوب، اولین تظاهر بیماری ایکتیوز منتشر پوستی می باشد که وسیع و در گردن، شکم، اندام ها، کف دست و پا و گونه ها قابل مشاهده است و به درمان با ترکیبات موضعی پوستی بسیار مقاوم می باشد. در این بیماران تأخیر تکاملی به صورت گلوبال وجود دارد و زمینه های حرکتی و گفتاری هر دو را شامل می شود. عقب ماندگی ذهنی از علائم مشخصه بیماری است. در معاینه نورولوژی بیماران اسپاستیسیته (Spasticity) شدید اندام ها همراه افزایش رفلکس تاندونی عمقی<sup>۷</sup> و پلاننار رفلکس به سمت بالا<sup>۸</sup> مشهود است که همگی به نفع درگیری عصب مرکزی حرکتی فوقانی<sup>۹</sup> می باشد (۵-۱).

بررسی های بینایی و شنوایی این بیماران طبیعی است. تنها یک بیمار با این سندرم با دیستروفی ماکولا گزارش شده است (۴). مشکلات دندانانی نیز مشهود نمی باشد. به مرور سفتی اندام ها پیشرفت نموده و منجر به دفورمیتی مفصلی خواهد شد. سفتی اندام ها دو طرفه بوده و می تواند به تنهایی بصورت درگیری اندام تحتانی و یا درگیری اندام فوقانی یا هر دو باشد (۷-۵).

تشنج از علائم غالب بیماری بوده و معمولاً از نوع مقاوم به درمان (Refractory Seizure) می باشد. بیشترین نوع تشنج «تونیک کلونیک منتشر»<sup>۱۰</sup> می باشد اما انواع پارشیل، فوکال و میوکلونیک نیز قابل مشاهده است. الکتروانسفالوگرافی در این بیماران گویای زمینه «امواج آهسته و امواج پاروکسیمال»<sup>۱۱</sup> می باشد (۱۰-۸). تشخیص بیماری بر اساس اندازه گیری آنزیم «فتی آلدئید دهیدروژناز» و یا بررسی ژنتیکی می باشد. همچنین انجام «ام. آر. اس» و مشخص نمودن پیک لیپید غیر طبیعی (فتی آلدئید - فتی الکل) در این بیماران تشخیصی است (۸).

## معرفی بیمار

بیمار پسر ۶ ساله ای است، حاصل زایمان سزارین از والدین منسوب نزدیک (دختر عمو - پسر عمو) که با وزن موقع تولد ۳ کیلوگرم و دور سر ۳۵ سانتیمتر متولد شده است. در ماه اول تولد متوجه خشکی بیش از حد پوست کودک شده اند که بارها به پزشک مراجعه داشته اما اقدام

- |  |   |
|--|---|
| 1 - Sjogren - Larsson syndrome             | 7 - Deep Tendon Reflex                  |
| 2 - Generalized Ichthyosis                 | 8 - Upward plantar Reflex               |
| 3 - Fatty Aldehyde Dehydrogenase           | 9 - Upper motor Neuron                  |
| 4 - Medium - Long chain Aldehydes          | 10 - Generalized Tonic Clonic Seizure   |
| 5 - Periventricular White Matter           | 11 - Slow background paroxymal activity |
| 6 - Proton Magnetic Resonance Spectroscopy |   |



به نفع درگیری دستگاه عصبی مرکزی حرکتی فوقانی می‌باشد. در هنگام مراجعه تحت درمان ۳ داروی ضد تشنج بوده که همچنان هفته‌ای یکبار تشنج ژنرالیزه را گزارش می‌دادند.

ضمن گرفتن شرح حال از والدین متوجه نسبت نزدیک آنها شده و آنکه فرزند دوم خانواده نیز به شکل مشابه دچار بوده است. از خانواده درخواست گردید که فرزند دوم را نیز برای معاینه بیاورند که در معاینه وی نیز به این نکات دست یافتیم: بیمار دوم دختر ۳ ساله‌ای بوده که در ۶ ماهگی گردن گرفته و از حدود یکسال قبل قادر به نشستن بوده اما نشستن بیمار (همچون برادرش) به فرم «W» بوده است.

بیمار به تازگی وضعیت چهار دست و پا رفتن را به خود می‌گرفت اما هنوز قادر به حرکت نمی‌باشد. قادر به ایستادن و راه رفتن و صحبت کردن نیست. تشنج‌های بیمار از یکسال پیش شروع شده که به فرم ژنرالیزه تونیک کلونیک بوده و با ۲ داروی ضد تشنج از کنترل نسبی برخوردار بود. در معاینه نورولوژیک، اندام‌ها اسپاستیک، رفلکس‌های تاندونی عمقی افزایش یافته و پلاننار رفلکس به سمت بالا قابل مشاهده بوده است. در معاینه پوست ایکتیوز منتشر پوستی در اندامها، گردن، سینه، شکم و گونه‌ها مشهود بود.

با توجه به درگیری پوستی به صورت ایکتیوز منتشر پوستی، اسپاستیسیته شدید اندام‌های فوقانی و تحتانی، رفلکس‌های تاندونی عمقی افزایش یافته و پلاننار رفلکس به سمت بالا، تشنج‌های مقاوم به درمان و عقب ماندگی ذهنی در دو فرزند خانواده که حاصل والدین منسوب نزدیک بودند تشخیص سندرم شیوگرن - لارسون جهت این دو بیمار داده شد.

خاصی صورت نگرفته است. در ۳ ماهگی خشکی پوست بیمار تشدید یافته و به پزشک پوست مراجعه و با تشخیص اگزما تحت درمان قرار گرفته است. در ۳ ماهگی والدین متوجه شده‌اند که بیمار به خوبی گردن نمی‌گیرد. سینه خیز رفتن، نشستن و چهار دست و پا رفتن بیمار با تأخیر و در سنین ۶، ۹ و ۱۲ ماهگی اتفاق افتاده است. در این زمان ایکتیوز پوستی منتشر نیز قابل مشاهده بوده است. از ۱/۵ سالگی شروع تشنج‌ها را ذکر می‌نمایند که به فرم انحراف سر و گردن و سپس تونیک کلونیک منتشر بوده است. به پزشک مراجعه و تحت درمان داروهای ضد تشنج قرار می‌گیرد. از تواتر تشنج‌ها کاسته شده اما همچنان تشنج‌ها ادامه داشته است. به دلیل تأخیر تکاملی تحت بررسی‌های مختلف از جهت بیماری‌های متابولیک قرار گرفته که همگی طبیعی بودند. از بیمار سی‌تی اسکن مغزی به عمل آمده که تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است. در ۶ سالگی بیمار به کلینیک فوق تخصصی اعصاب مراجعه نموده و در معاینه نکات ذیل قابل مشاهده بوده است: بیمار گردن می‌گرفته، قادر به نشستن بوده اما به فرم «W» می‌نشسته، قادر به ایستادن با کمک اشیاء بوده اما قادر به راه رفتن نبوده است. بیمار صحبت نمی‌کرده و کنترل ادرار و مدفوع نیز نداشته است.

در معاینه به عمل آمده ایکتیوز منتشر پوستی در اندامها، شکم، گردن، گونه‌ها و کف دست و پا قابل مشاهده بوده که در سطوح اکستانسور اندامها از شدت بیشتری برخوردار بود.

در معاینه نورولوژیک اسپاستیسیته شدید اندامها مشهود بوده که همراه دفورمیتی مفاصل بوده است. افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی و پلاننار رفلکس به سمت بالا از علائم دیگر نورولوژیک بوده که همگی

شکل ۱- در معاینه پوست ایکتیوز منتشر پوستی در اندامها، گردن، سینه، شکم و گونه‌ها مشهود بود



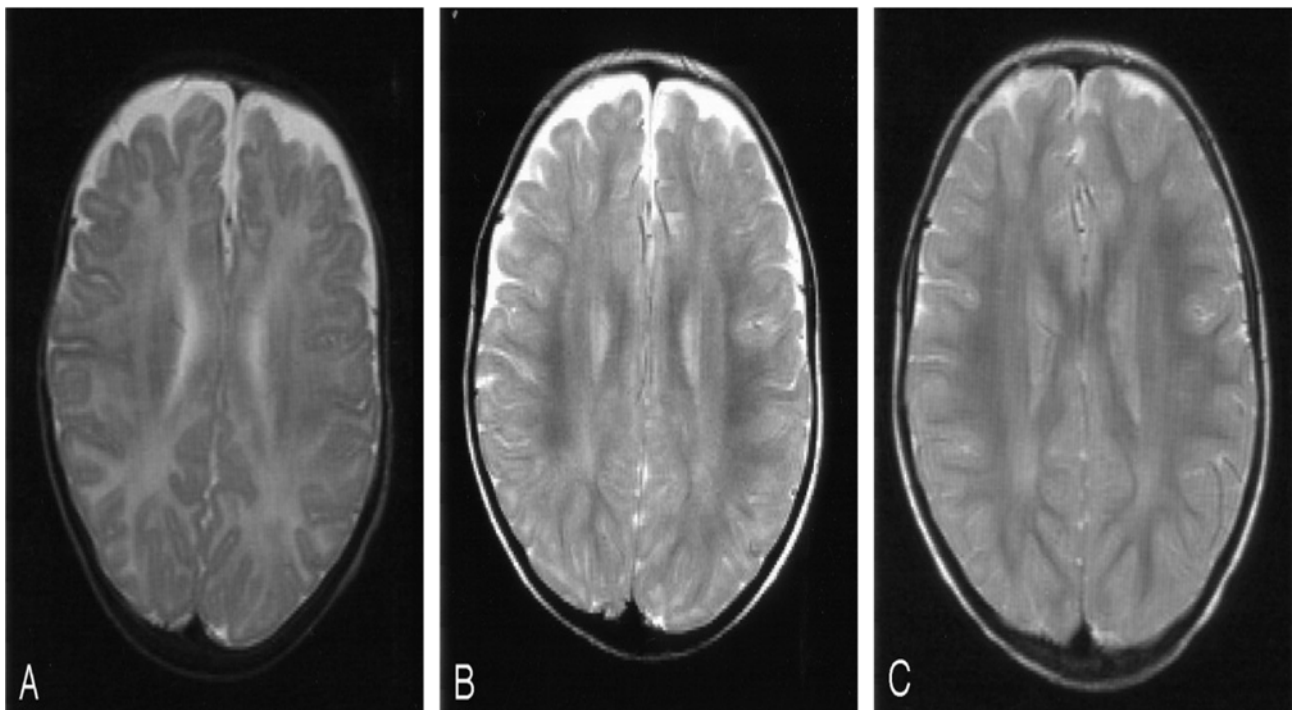


ادامه شکل ۱- وضعیت نشستن بیمار به شکل دبلو و گویای اسپاستیسیته بیمار است



از بیماران «ام، آر، آی» به عمل آمده که تغییر سیگنال بافت سفید مغز در اطراف بطن‌ها مشهود بود. سپس از بیماران «ام، آر، اس» به عمل آمده که افزایش پیک لپید قابل مشاهده بوده و تشخیص بیماری را تأیید نمود. نکته قابل توجه در معرفی این بیماران آن است که بسیاری از این بیماران با توجه به علائم طبیعی، اسپاستیسیته، تشنج و عقب‌ماندگی ذهنی تشخیص فلج مغزی یا Cp جهت آنها گذاشته شده و از لحاظ مشاوره ژنتیک توصیه‌های لازم به والدین صورت نمی‌گیرد. اما اهمیت به علائم پوستی بیماران (ایکتیوز منتشر پوستی) و نسبت فامیلی بین والدین و وجود مشابه در خانواده ما را به سمت تشخیص هدایت خواهد نمود.

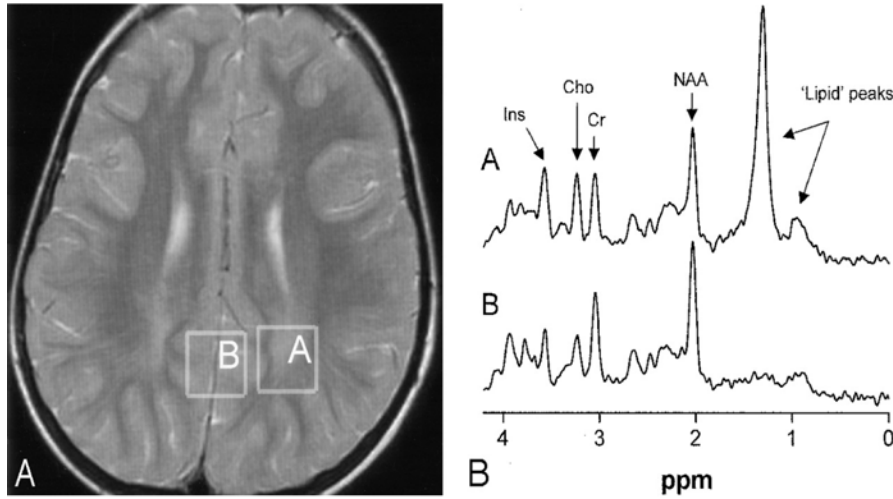
شکل ۲- ام، آر، آی بیمار گویای تغییرات سیگنال بافت سفید در ناحیه پری و نتریکولر است







شکل ۳ - ام. ار. اس گویای دو بیک در ناحیه A و B از تجمع لیپید (فتی آلدئید - فتی الکل) می باشد



1- Rizzo WB, Carney G. Sjogren - Larsson Syndrome. HVM Mutat 2005 Jul; 26 (1): 1-10.  
 2- Van den Brink DM, Van miret JM, Wanders Rj. Assay for Sjogren - larsson syndrome based on a deficiency of phytol degradation. HVM Mutat 2004; Aug, 24 (2): 186  
 3- Carney G, Weis, Rizzo WB, Sjogren - Larsson Syndrome Seven novel mutation in FAD. American Journal of Neuroradiology April 2004; 25: 649-657  
 4- Willemsen MAAp, Cruysberg TRM, Rotteveel JJ. Juvenile macular dystrophy associated with FAD in Sjogren - Larsson Syndrome. Am J ophtalmol 2000; 130: 782-789  
 5- Willemsen MAAp, I Jst L. Sjogren - Larsson Syndrome. Minerva stomatol 2004; Jan- feb 53 (1-2): 1-19.

منابع:

6- DiGiovanna JJ, Robinson- Bostom L. Ichthyosis, etiology, diagnosis and management. Am J Clin Dermarol 2003; 4(2):81-95.  
 7- Dhanuka Ak, Gupta M. Sjogren - Larsson Syndrome. neurol India 2002 sep; 50(3):371-2  
 8- Misery L, Antoine R, Wanders R, Perrot Gl. Sjogren - Larsson Syndrome. Ann med Interne (paris) 2002 Gun; 153(4):280-2  
 9- Wells RS, Kerr CB. Genetic classification of Ichthyosis. Arch Dermatol 1956 Gul; 92 (1): 1-6  
 10- Willemsen MA, Rottevell JJ, Mayatepek E, Wanders RJ. Clinical, biochemical and genetic characteristics of Sjogren - Larsson Syndrome. Brain 2001 Jul; 124 (pt 7): 1426-37.