

آکرودیس اوستوزیس: گزارش یک جوان مبتلای ۲۱ ساله ایرانی

چکیده

هدف: آکرودیس اوستوزیس یکی از بیماریهای نادر مادرزادی است. کمتر از ۸۰ مورد تابحال در نشریات پزشکی گزارش شده است. اغلب موارد گزارش شده تک مورد در خانواده بوده‌اند. اما ابتلای یکی از والدین و فرزندان، همچنین سن بالای پدر در بعضی خانواده‌ها مشاهده شده که احتمال وراثت غالب اتوزومی را مطرح می‌نماید.

نشانه‌های بالینی بقدر کافی مشخص است، و پزشکان باتجربه براحتی می‌توانند بیماری را تشخیص دهند. در این مقاله یک جوان مذکر ۲۱ ساله ایرانی گزارش می‌شود که یافته‌های بالینی دروی تمام عیار با تشخیص آکرودیس اوستوزیس همخوانی دارد.

بر اساس تجربه ماویگیری‌های صورت گرفته، احتمالاً این اولین مورد بیماری گزارش شده در ایران می‌باشد. مسلماً موارد دیگری هم باید در جمعیت عقب مانده کشورمان باشند که تشخیص آنها معلوم نشده است. بنابراین همکاران محترم در برخورد با بیماران عقب مانده ذهنی دیس - مورفیک باید به نشانه‌های این بیماری توجه نمایند تا آنرا به درستی تشخیص بدهند. تشخیص بیماری در واقع کلینیکی و رادیولوژیکی است و نیازی به بررسی‌های آزمایشگاهی پیچیده ندارد.

کلید واژه‌ها: آکرودیس اوستوزیس / سندرم آرکل - گراهام / سندرم ماروتیکس - مالموت / آکرودیسپلازی / اپی فیز مخروطی شکل / دیس اوستوز محیطی / کوتاهی شدید متاکارپ‌ها

* **دکتر یوسف شافقی**
متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دکتر غزال وکیلی
پزشک عمومی

دکتر جواد جنتی
رادیولوژیست اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

* E-mail: y_shafeghati@uswr.ac.ir



مقدمه

آکرو دیس استوزیس، با نام‌های مترادفی مثل آکرو دیسپلازی، سندرم Arkless-Graham، سندرم Maroteaux-Malamut شناخته می‌شود. یکی از دیس اوستوزهای محیطی بسیار نادر است (۱). تا سال ۹۴ میلادی ۶۵ مورد از این بیماری گزارش شده بود (۲). با جستجویی که در نشریات پزشکی و شبکه رایانه ای صورت گرفت، ۶ مورد هم در ده سال گذشته یافتیم، بنابراین با مورد اخیر که گزارش می‌شود، احتمالاً جمع موارد حداقل ۷۲ مورد مبتلا از این بیماری می‌شود. هیچکدام از بیماران گزارش شده متعلق به جمعیت ایران نبوده‌اند. اکثر بیماران گزارش شده تک مورد (sporadic) در خانواده بوده‌اند (۱، ۲، ۳)، اما در بعضی موارد هم بیماری فAMILIAL بوده و با الگوی وراثت غالب اتوزومی منتقل شده است. در موارد اندکی هم سن پدر بالا بوده و احتمال بروز جهش جدید غالب اتوزومی را مطرح می‌نمایند (۱، ۲، ۳). در بعضی خانواده‌ها هم سن پدر و مادر بالا نبوده و بیش از یک بچه مبتلا داشته‌اند که در این خانواده‌ها هم احتمال موزائیسیم گونادی (Germinal Mosaicism) را دخیل دانسته‌اند (۷). نشانه‌های بالینی بیماری در افراد مبتلا کاملاً مشخص است (۱، ۲، ۳). حتی نوزادان مبتلا را پزشکان با تجربه براحتی می‌توانند با معاینه دقیق و انجام رادیوگرافی‌های ساده از استخوان‌ها تشخیص دهند (۸). بیماران اغلب از تاخیر رشد و عقب ماندگی ذهنی رنج می‌برند. سایر نشانه‌های بیماری عبارتند از: میکروبراکی سفالی، هیپوپلازی ناحیه ماگزیل و بخش میانی صورت و بینی، هیپرتلوریزم، کاهش شنوایی، فک اسفل جلو آمده (پروگناتیسم)، دست و پای کوچک بخصوص کوتاهی استخوانهای متاکارپ و متاتارس، اپی فیز مخروطی شکل (Cone-shaped epiphysis) متاکارپ‌ها (۹، ۶، ۲، ۱)، درجاتی از تنگی یا انسداد در کانال نخاعی و تونل مچ دست (Carpal tunnel stenosis) که از ویژگی‌های آکرو دیس اوستوزیس است (۹، ۱۰). در دوره نوزادی و شیرخواری در اپی فیز دراز، و مهره‌های پشتی کمتری کلسیفیکاسیون منقوط (Epiphyseal Stippling) علامت نسبتاً شایعی است (۸، ۲). از نظر بالینی شباهت‌هایی بین آکرو دیس اوستوزیس و بیماری آلبرایت (Albright Hereditary Osteodystrophy) (AHO) و پسودوهیپوپاراتیروئیدیزم (Pseudohypoparathyroidism) وجود دارد. اما از نظر بالینی و ملکولی تفاوت‌هایی دارند که قابل افتراق هستند. در بیماری آلبرایت جهش در ژن GNSA1 و پروتئین انتقال دهنده پیام GS در غشاء گویچه‌های سرخ، گزارش شده ولی در آکرو دیس اوستوزیس بررسی‌های انجام شده در دو ژن یاد شده مشکلی را نشان نداده است (۱۱، ۱).

گزارش مورد:

پروبانند م- ح - م - ۲۱ ساله پسر، اولین فرزند خانواده است. با زایمان طبیعی و با وزن کم (۱/۵ کیلوگرم) متولد شده است. مادر در دوران بارداری و هنگام زایمان مشکلی نداشته و والدین نسبت خویشاوندی دوری دارند. بدلیل تاخیر رشد، عقب ماندگی ذهنی و نشانه‌های دیس مورفیک در چهره و اندامها مراجعات مکرر پزشکی داشته ولی تشخیص واضحی برای وی مطرح نشده بود. چهار خواهر کوچکتر کاملاً سالم دارد. پدر و مادرش هم در معاینه دقیق مشکلی نداشتند.

خواهر بزرگتر قصد ازدواج دارد و به همین دلیل برای مشاوره ژنتیک به یکی از مراکز مراجعه نموده بود، که این خانواده را برای کسب تکلیف به مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی معرفی کرده بودند.

نشانه‌های بالینی در پروبانند عبارتند از (شکل‌های ۱ تا ۴):

- عقب ماندگی ذهنی و تاخیر تکلم
 - تاخیر رشد قدی، کوتاهی قد و چاقی
 - میکروبراکی سفالی (Microbrachycephaly)
 - خالهای سیاه‌رنگ متعدد (Pigmented nevi)
 - هیپرتلوریزم (hypertelorism)
 - هیپوپلازی بخش میانی صورت و ماگزایلا (Flat face)
 - دهان باز (Open Mouth)
 - فک اسفل جلو آمده (Prognathism)
 - بینی کوچک و برگشته به طرف جلو و بالا (Pug nose) و بینی زینی شکل (Saddle nose)
 - دستهای کوچک/ انگشتان خیلی کوتاه/ ناخنهای پهن و کوتاه
 - پاهای کوچک/ انگشتان خیلی کوتاه/ پاچنبری (club foot)
 - فاصله بین شست و انگشت دوم پا (Sandal gap)
- در زمان تولد پروبانند، سن پدر ۳۱ سال و سن مادر ۲۱ سال بوده است. بررسی‌های مرسوم هماتولوژیک، بیوشیمیایی، تست‌های تیروئید و پاراتیروئید در بیمار نرمال گزارش شده است.
- در بررسی اسیدهای آمینه سرم و ادرار، MPS ادرار، و مواد احیاکننده در ادرار نکته غیرطبیعی وجود نداشته است. آزمایش کروموزومی با تکنیک G-band طبیعی گزارش شده است.
- یافته‌های قابل توجه در بررسی‌های رادیولوژیک عبارتند از:
- میکروبراکی سفالی در جمجمه
 - هیپوپلازی استخوانهای بخش میانی صورت
 - هیپوپلازی استخوانهای بینی



کودک مبتلا به این نتیجه رسیدند که اپی فیز منقوط (Stippling epiphyseal) یکی از یافته‌های پایدار در دوران نوزادی و شیرخواری است (۱۶).

بیماری که گزارش می‌شود، تنها مورد در یک خانواده ایرانی است. والدین نسبت خویشاوندی دوری دارند، ظاهراً در این خانواده مورد مشابه تا بحال مشاهده نشده است. اگرچه سن والدین بالا نبوده ولی احتمال بروز جهش جدید غالب اتوزومی را نمی‌توان در این بیمار رد کرد. یافته‌های بالینی و رادیولوژیک در بیمار ما دقیقاً با موارد گزارش شده، مطابق است. در تشخیص افتراقی آکرو دیس اوستوزیس باید بیماریهای متنوعی را در نظر گرفت از جمله:

الف: استئودیستروفی ارثی آلبرایت (AHO) (Osteodystrophy Albright Hereditary) (۸، ۱۱، ۱۸)

ب - دیس اوستوز محیطی بدون عقب ماندگی ذهنی و بینی کوتاه (peripheral dysostosis)

ج - پسودوهیپوپاراتیروئیدسم (Pseudohypoparathyroidism)

د - دیسپلازی آکروموزوملیک (Acromesomelic dysplasia)

هـ - آکرو دیس اوستوز فکی - بینی (Nasomaxillo-acrodysostosis) (۱۷). در مبتلایان به آکرو دیس اوستوز عوارضی چون ناشنوایی، تنگی تونل مچ دست (Carpal Tunnel Stenosis) تنگی کانال نخاعی (Spinal Canal Stenosis) و نشانه‌های عصبی ناشی از آنها، همچنین تشنج نسبتاً شایع هستند که نیاز به مداخله طبی، جراحی و توانبخشی دارند. متأسفانه تاکنون جایگاه ژن مسئول بیماری در ژنوم انسان و جهش‌های مسئول آن شناسایی نشده است. با احتمال غالب اتوزومی بودن بیماری خطر تکرار برای نسل بعدی ۵۰ درصد است. امکان تشخیص قبل از تولد هم در شرایط موجود میسر نمی‌باشد.

شکل‌های ۱ و ۲: توجه نمائید به هیپرتلوریسم، ریشه بینی زینی شکل، فک اسفل برآمده، سرکوچک، خال‌های متعدد سیاه رنگ و عقب ماندگی ذهنی.



– پروگناتیسم

– متاکارپ‌های بسیار کوتاه در دستها

– اپی فیزهای مخروطی شکل Cone-shaped

– تنگی کانال نخاعی

– گذرگاه لگنی چهارگوش

(شکل‌های ۵ تا ۷).

نشانه‌های بالینی و یافته‌های رادیولوژیک دقیقاً با بیماری آکرو دیس اوستوزیس مطابقت دارد.

بحث

آکرو دیس اوستوزیس یکی از دیسپلازی‌های اسکلتی نادر است. مشخصات بالینی آن عبارتند از هیپوپلازی بینی، نقص قسمت میانی صورت، کوتاهی شدید انگشتان، و درجات مختلف ناشنوایی و عقب‌ماندگی ذهنی (۹). اولین بار در سال ۱۹۶۸ ماروتیکس و ملاموت بیماری را گزارش نمودند. آنها آکرو دیس اوستوزیس را بیماری جدیدی با چهره مشخص (بینی کوتاه، دهان باز و پروگناتیسم) همراه با دست و پای کوچک و عقب‌ماندگی ذهنی توصیف کردند (۱۲). سه سال بعد روبینو و همکاران ۹ مورد را گزارش و ۱۱ مورد را هم از نشریات پزشکی استخراج نموده و به این نتیجه رسیدند که هیچکدام از موارد گزارش شده فامیلی نبوده و همگی تک مورد (Sporadic) بوده‌اند (۱۳). به تدریج گزارش‌هایی منتشر شد که عمدتاً دال بر ارثی بودن بیماری و انتقال آن با الگوی وراثت غالب اتوزومی بود (۴، ۵، ۶، ۷، ۱۴). جونز و همکاران متوجه شدند که سن پدران در این بیماری بطور نسبی بالا است، که خود می‌تواند عامل بروز جهش جدید غالب اتوزومی در بیماران باشد (۱۵). در سال ۱۹۹۱، ویلجون و همکاران با مرور یافته‌های رادیولوژیک در ۱۲



شکل های ۳ و ۴: دست های کوچک، انگشتان بسیار کوتاه، ناخن های کوتاه و پهن؛ پاهای کوچک، انگشتان پاسبیاریکوتاه، و ناخن های دیس پلاستیک.



شکل های ۵، ۶، و ۷: توجه نمائید به استخوان های بسیارکوتاه متاکارپ ها، اپیفیزهای مخروطی شکل آنها، و پهن شدن استخوانهای انگشتان دست. درعکس نیمرخ جمجمه میکروبراکی سفالی، پروگناتیسم، هیپوپلازی استخوان های بخش میانی صورت و بینی مشهود است. در عکس نیمرخ ستون فقرات کمری باریکی کانال نخاعی پیدا است.



منابع:

- 1- Jones KL; Acrodysostosis; in Smith's Recognizable Pattern of Human Malformations 1997 WB. Saunders. 5th Ed; 444-445.
- 2- Taybi H; Lachman RS. Acrodysostosis; in Radiology of Syndromes, Metabolic disorders, and skeletal dysplasias. 1997. Mosby-Year Book, Inc. 4th ed. 755-756.
- 3- McKuseick VA. Acrodysostosis, Online Mendelian Inheritance in Man.(OMIM); 1997.
- 4- Sheela SR.; Perti A.; Thomas G. Acrodysostosis Autosomal Dominant Transmission. Indian Pediatr; 2005 Aug; 42(8): 822-826.
- 5- Steiner RD.; Pagon RA.: Autosomal Dominant Transmission of Acrodysostosis. Clin. Dysmorphol. 1992 Oct; 1(4): 201-206.
- 6- Hernandez RM.; Miranda A. Kofman-Alfaro S.: Acrodysostosis in two generations: An autosomal dominant syndrome. Clin. Genet; 1991 May; 39(5) 376-382.
- 7- Taillet-Bellemer C, Maroteaux P; Acrodysostosis in a sister and brother born to normal parents. Ann. Pediatr. (Paris). 1991 Jan; 38(1):31-6
- 8- Viljoen D, Beighton P; Epiphyseal stippling in Acrodysostosis; Am J Med Genet.1991 Jan; 38(1):43-5.
- 9- Graham JM Jr, Krakow D, Tolo VT, Smith AK, Lachman RS; Radiographic findings and Gs-alpha bioactivity studies and mutation screening in Acrodysostosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism. Pediatr. Radiol. 2001 Jan; 31(1):2-9.
- 10- Hamanishi C, Nagata Y, Nagao Y, Sohen S, Tanaka S; Acrodysostosis associated with spinal canal stenosis. Spine; 1993 Oct 1; 18(13):1922-5.
- 11- Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Baraitser M, Kingston HM, Trembath RC; Normal erythrocyte membrane Gs alpha bioactivity in two unrelated patients with Acrodysostosis. J. Med. Genet. 1997 Feb; 34(2):133-6.
- 12- Maroteaux P; Malamut G L'acrodysostosis. Presse Med. 76: 2189-2192, 1968
- 13- Robinow M; Pfeiffer R. Gorlin RJ.; et al: Acrodysostosis: a syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. Am. J. Dis. Child. 121: 195-203, 1971.
- 14- Davies SJ, Hughes HE; Familial Acrodysostosis: can it be distinguished from Albright's hereditary osteodystrophy?: Clin. Dysmorphol. 1992 Oct; 1(4):207-15.
- 15- Jones KL.; Smith DW., et al: Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. J. Pediat. 86: 84-88, 1975
- 16- Viljoen D.; Beighton P. Epiphyseal stippling in acrodysostosis. Am. J. Med. Genet. 38: 43-45, 1991.
- 17- Butow KW.; Jacobsohn PV.; de Witt TW. Nasomaxillo-Acrodysostosis. S. Afr. Med. J. 1989 Jan 7;75(1):5-11.
- 18- Ablow RC.; Hsia YE.; Brandt IK. Acrodysostosis coinciding with pseudohypoparathyroidism and pseudo-pseudohypoparathyroidism. Am. J. Roentgenol.1997 Jan; 128 (1): 95-9.