



بنیاد بیماری‌های نادر ایران



عنوان و نام پدیدآور	: اطلس بیماری‌های نادر ایران / بنیاد بیماری‌های نادر ایران.
مشخصات نشر	: تهران: انتشارات آفرینندگان، -۱۳۹۸
مشخصات ظاهری	: ج.
شابک	: دوره ۲-۳۳-۸۹۸۹-۶۰۰-۹۷۸: ج. ۵-۳۲-۸۹۸۹-۶۰۰-۱۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: مولفین: داریوش فرهود، مهدی نوروزی، حمیدرضا ادراکی، سیامک عبدی، سعیده مهدی پور
مندرجات	: ج. ۱. بیماری‌های ژنتیکی و مادرزادی
موضوع	: بیماری‌های نادر ایران
موضوع	: Rare Diseases of Iran
موضوع	: بیماری‌های نادر
موضوع	: Rare Diseases
موضوع	: اختلالات ژنتیکی
موضوع	: Genetic Disorders
شناسه افزوده	: دانشور فرهود، داریوش، -۱۳۱۷
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۷ ۴۸/۸/الف/۶ RC
رده بندی دیویی	: ۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۵۸۴۵۷۳
چاپ اول	: ۱۳۹۸
شمارگان	: ۱۰۰۰ جلد
قیمت	: ۲۲۰/۰۰۰ تومان
شابک	: دوره ۲-۳۳-۸۹۸۹-۶۰۰-۹۷۸: ج. ۵-۳۲-۸۹۸۹-۶۰۰-۱۹۷۸

بنیاد بیماری‌های نادر ایران: تهران، میدان ولی عصر، نش کچه برادران مظفر

پلاک ۱۴۵، واحدهای ۴ و ۶ - تلفن: ۵-۸۸۹۲۸۶۸۰ - نمابر: ۵۰-۸۸۹۰۴۹۵۰

انتشارات آفرینندگان: تهران، خیابان جمهوری، بین خیابان باستان و خیابان گلشن

کوچه نوری، بن بست دوم، پلاک، ۱ واحد ۵.

اطلس

بیماری های نادر ایران

بیماری های ژنتیکی و مادرزادی

گروه مؤلفین :

پروفسور داریوش فرهود (استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر مهدی نوروزی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر حمید رضا ادراکی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر سیامک عابدی (عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)
دکتر محمد یزدان حق شناس (متخصص داخلی)
دکتر سعیده مهدی پور (پزشک عمومی)
دکتر علی تقوی (متخصص پزشکی اجتماعی)
پروین بختیاری (کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت)
دانشجویان رشته ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران : شیوا بیات ، ابوالفضل مقرونی ، علی ممی وند ، ساسان شعبانی

حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به بنیاد بیماری های نادر ایران می باشد

با حمایت های معنوی و مادی
یاسر داودیان
رئیس هیأت مدیره بنیاد بیماری های نادر ایران



تقدیم به زنده یاد

دکتر علی داودیان

مردی از جنس

مهربانی

نیـکـوکاری

ایشـارگری

آگاهی

و دانایی

روانش شاد

و یاد و آرمان های

بلندش ماندگار باد

فهرست

گذری بر زندگینامه بنیانگذار بنیاد بیماری‌های نادر ایران مرحوم دکتر علی داودیان	۸
سخن رئیس هیأت مدیره	۹
سخن مدیرعامل	۱۰
سخن شورای مولفین	۱۱
بخش اول : بیماری‌های ناهنجاری‌های اسکلتی – عضلانی	۱۲
آرتروگریپوزیس (Arthrogryposis Multiplex Congenita)	۱۳
سندرم مارفان (Marfan Syndrome)	۱۶
دیسپلازی فرونتونازال (Frontonasal Dysplasia)	۲۰
سندرم کلیپل-فیل (Klippel-Feil Syndrome)	۲۳
سندرم هولز-گریو (Holzgreve Syndrome)	۲۷
آکندروپلازی (Achondroplasia; ACH)	۲۹
سندرم آپرت (Apert Syndrome)	۳۳
دوارفسم دیاستروفیک (Diastrophic Dwarfism; DD)	۳۸
استئوژنز ایمپرفکتا (Osteogenesis Imperfecta; OI)	۴۲
سندرم پیررابین (Pierre Robin Syndrome; PRS)	۴۷
استئوپتروزیس (Osteopetrosis)	۵۰
آتلاستئوژنز (Atelosteogenesis Type III)	۵۳
دیسپلازی کرانیوفرونتونازال (Craniofrontonasal Dysplasia)	۵۶
پیکنودیزوستوزیس (Pyknodysostosis)	۵۹
سندرم پروتئوس (Proteus Syndrome)	۶۳
سندرم اهلرز-دانلوس (Ehlers-Danlos Syndrome)	۶۶
سندرم سکل (Seckel Syndrome)	۷۰
سندرم گورلین (Gorlin Syndrome)	۷۳

بخش دوم : ناهنجاری‌های با تظاهرات پوستی	۷۹
سندرم کیندلر (Kindler Syndrome)	۸۰
بیماری پروانه‌ای (Epidermolysis Bullosa Simplex)	۸۲
گزردرما پیگمنتوزوم (Xeroderma Pigmentosum;Xp)	۸۷
سندرم بلوم (Bloom Syndrome ; BS)	۹۱
دیسپلازی اکتودرمی (Ectodermal Dysplasia)	۹۵
بیماری داریر (Darier Disease)	۹۸
دیسکراتوز مادرزادی (Dyskeratosis Congenita)	۱۰۱
بیماری هیلی - هیلی (Hailey-Hailey Disease)	۱۰۵
ایکتیوز مادرزادی (congenital Ichthyosis)	۱۰۸
مال دِ مِلدا (Mal de Meleda Syndrome)	۱۱۱
سندرم پاپیلون لفور (Papillon Lefevre Syndrome)	۱۱۴
نوروفیبروماتوز نوع ۱ (Neurofibromatosis Type 1)	۱۱۸
توبروز اسکلروزیس (Tuberous Sclerosis)	۱۲۲
سندرم پوتز جگرز (Peutz Jeghers Syndrome;PJS)	۱۲۸
سندرم استورج وبر (Sturge-Weber Syndrome)	۱۳۲
سندرم دبارسی مرتبط با PYCR1 (PYCR1-Related De Barsy Syndrome)	۱۳۵
بخش سوم : ناهنجاری‌های کروموزومی	۱۳۸
سندرم ویلیامز (Williams Syndrome)	۱۳۹
سندرم ادوارد (Trisomy 18 (Edwards Syndrome)	۱۴۴
سندرم پاتائو (Patau Syndrome)	۱۴۷
موزاییسم تریزومی ۲۲ (Trisomy 22 Mosaicism)	۱۵۱
سندرم فریاد گربه (Cri-Du-Chat Syndrome)	۱۵۴
حذف شدگی بخشی از کروموزوم ۱۱ (Deletion of Chromosome 11)	۱۵۷
سندرم ترنر (مونوزومی X) (Turner Syndrome)	۱۶۱

سندرم کلاین فلتز (Klinefelter Syndrome)	۱۶۵
بخش چهارم : ناهنجاری‌های سیستم عصبی	۱۶۸
سندرم ژوبرت (Joubert Syndrome)	۱۶۹
سندرم میلر-دیکر (Miller-Dieker Syndrome ; MDS)	۱۷۲
پورنسفالای مادرزادی (Congenital Porencephaly)	۱۷۶
شیزنسفالای (Schizencephaly)	۱۷۹
دیس ژنزی مغزی (Cerebral Dysgenesis)	۱۸۱
بیماری وون هیپل لیندائو (Von Hippel-Lindau Disease)	۱۸۳
میلومنینگوسل (Myelomeningocele)	۱۸۶
بخش پنجم : ناهنجاری‌های قلبی و گردش خون	۱۹۰
تترالوژی فالوت (TOF) (Tetralogy of Fallot)	۱۹۱
فقدان دریچه‌ی سه‌لته (Tricuspid Atresia;TA)	۱۹۵
بلوک مادرزادی قلبی (Congenital Heart Block)	۱۹۸
سندرم هنکم (Hennekam Syndrome)	۲۰۱
ناهنجاری‌های شریانی-وریدی (Arteriovenous Malformations(AVMs)	۲۰۴
بخش ششم : ناهنجاری‌های چشم، گوش، صورت و گردن	۲۰۷
میکروتیا (Microtia)	۲۰۸
بخش هفتم : ناهنجاری‌های چندانگانه	۲۱۱
سندرم باردت بیدل (Bardet-Biedl Syndrome)	۲۱۲
بخش هشتم : ناهنجاری‌های سیستم ادراری	۲۱۶
اکستروفی مثانه (Exstrophy of Urinary Bladder)	۲۱۷
ضمائم	۲۱۹
کد بندی بیماری‌های نادر	۲۲۸
عوامل بیماری‌های نادر در یک نگاه	۲۳۰
منابع	۲۳۱



گذری بر زندگی نامه بنیانگذار بنیاد بیماری های نادر ایران مرحوم دکتر علی داودیان



حافظ! نهاد نیک تو، کامت بر آورد
جانها فدای مردم نیکو نهاد باد

زنده یاد دکتر علی داودیان، بزرگ مردی که نسیم مهرش فرشته های آسمانی را سرمست کرد و با قلب مهربانش، نور درختان نشسته در انتظار شکوفه های مهر را، بهاری نمود.

جوانی و میانسالی وی صرف امور خیریه از جمله ساخت مدرسه و بیمارستان می شود تا اینکه در سال ۱۳۸۴ پس از ملاقات با کودکی که مبتلا به بیماری نادر اپیدرمولیز بولوزا بود، مصمم می گردد با همت والا و درایتی شایسته، اولین و تنها مرجع رسیدگی به بیماران نادر ایران را بنانهد.

شادروان دکتر علی داودیان در هشت سال پایانی عمر خود، بخش قابل توجهی از منابع مالی و معنوی خود را صرف تجهیز مراکز تشخیصی، درمانی و مشاوره ای جهت ارائه خدمات رایگان به بیماران نادر کشور می نماید و موفق به کسب دستاوردهای ملی و بین المللی خاص می گردد. امروز بیش از یک سال از رحلت غم انگیزش می گذرد. او مهربانی را گسترده می خواست، انسانیت را ستایش می کرد و سرود زیبای یاری رساندن به مردم را بی هیچ ادعا و چشمداشتی فریاد می زد.

آرزوهایش آگاهی سازی به مردم کشورش در پیشگیری از تولد نوزاد نادر، تهیه کتاب مرجع بیماری های نادر، تامین داروی بیماران، استفاده از ظرفیت های داخلی و خارجی به نفع این بیماران و هزاران آرزوی دیگر بود.

به پاس خدمات خیرخواهانه ات !
به پاس تلاش های بی شائبه ات !
به پاس اهداف گرانقدرت !

و به پاس این یادگاری های نادت! راحت ادامه دارد و اهداف نادت در سراسر جهان منتشر شده است.

چقدر دلتنگ آشفته گی های گاه و بیگاهت شده ایم!
چقدر دلتنگ طنین صدای نافذ و استوارت شده ایم!
چقدر بلند نادر را افراشتی و به آغوش خالق عزت شتافتی!
وصال معشوق گوارای وجودت!
گفتم: هوای میکده غم می برد زدل
گفتا: خوش آن کسان که دلی شادمان کنند



سخن رئیس هیأت مدیره

چو غنچه فروبستگی است کار جهان
تو همچو باد بهاری گره‌گشا می‌باش
چشم باز کردیم به روی جهانی با تمام شور و شرش، با حال و قالش، با افلاک و خاکش، مات و مبهوت و فروبسته‌ی هم نشینی
این همه دوگانگی.
و ما انسان‌هایی از صلب آدم، نسل به نسل، پدران و پسرانی که آمدیم تا بار آدمیت را در این عالم سراسر تضاد بر دوش غیرت
به سر منزل مقصود برسانیم، تا به امروز.

همه‌ی این‌ها واژه است، کلمه است، هرچند آغاز خلقت با کلمه بود اما ادامه‌ی حیات این جهان را باید به دستان قدرتمند
عمل و اهل عمل سپرد که اهل سخن، بسیارند و اهل عمل، انگشت شمار؛ کسانی که در بحبوحه‌ی فروبستگی کار جهان
همچون باد بهاری گره‌گشا هستند؛ و من از این دست مردان، سراغ دارم.
مردانی که یک بار زیستن برای آن‌ها کم است چرا که:

مرد خردمند هنرپیشه را
عمر، دو بایست در این روزگار
تا به یکی، تجربه آموختن
با دگری، تجربه بردن به کار
من از این دست مردان کسی را به خاطر دارم؛ پدرم، نه تنها پدر من، پدر بسیاری از صاحبان نگاه‌های بی‌قرار و دوخته
شده به دستان خدا.

از همان جنس آدم‌هایی که یک بار نه؛ دوبار نه؛ بارها زیستن برایشان کم است، چون بنیان اندیشه و عمل آن‌ها بنیاد بنای
امید برای هم نوعانشان است.
از دکتر علی داودیان حرف می‌زنم، کسی که نگاهش، زخم را نشانه دید؛ نشانه‌ای از کاری سترگ که در این نوبت زندگی
باید به دستان او انجام می‌شد.

او بنیادی را برای خدمت به بیمارانی بنا کرد که جزء چشمان خدا، کسی آن‌ها را در گوشه‌ی انزوایشان ندید.
هرچند کمان اجل در کمین او بود، اما دوباره برخاست. او با ما بود، در هر قدمی که برای بنیاد برداشتیم، در هر کلمه که
بر روی قراردادهای و تفاهم نامه‌ها برای بیماران نادر نوشته شد، در هر مرهمی که بر زخم بیمار نادری گذاشته شد.
یکی از آرزوهای دکتر علی داودیان و رسالت بنیاد، تهیه اطلسی جامع برای بیماران نادر بود که بتواند راهگشا و راهنمای
پزشکان و بیماران نادر باشد؛ به دیده‌ی منت این آرزو را به منصفی ظهور رساندیم و کتابی چندین جلدی حاوی اطلاعات و
نشانه‌های بیماری‌های نادر گرد آوردیم تا دلیل راهی باشد برای متخصصان و بیماران نادر.
می‌دانیم و می‌دانید که تهیه چنین اطلس راهنمایی، با توجه به دست اول و ناشناخته بودن این بیماری آسان نیست اما هم
نفسی روح این بزرگ مرد و همدلی همراهان و متخصصان ما این اثر را میسر ساخت.
هرچند وجود این پدر، این مرد، این انسان برای ما و بیماران نادر تکرار نخواهد شد، اما قدم‌های هرچند بی‌وقفه‌ی ما،
همراهان و همدلان، گواه اراده‌ی راسخ ما در بقاء و قوام بنیاد بیماری‌های نادر ایران است.

یاسر داودیان

رئیس هیأت مدیره بنیاد بیماری‌های نادر ایران

سخن مدیر عامل

عرصه نوین علم پزشکی نیازمند به شناسایی و معرفی دقیق بیماری‌ها، علل، آمار و نحوه تشخیص آن‌ها می‌باشد که روند چگونگی تشخیص بیماری و درمان و پیگیری بیماری با کیفیت بالاتری انجام شود لذا شناخت موثر از اهمیت بالاتری برخوردار می‌باشد بیماری‌های نادر به دلیل کاهش شیوع آن در جوامع بشری نسبت به بیماری‌های شایع و از همین رهگذر نیاز به معرفی دقیق بیماری، علل، روش انتقال و بروز میزان شیوع و چگونگی تشخیص بیماری، بیش از پیش احساس می‌گردد.

بنیاد بیماری‌های نادر ایران با تهیه و تألیف و گردآوری بیماری‌های نادر ایران در مجموعه حاضر، قصد آشنایی بهتر همکاران پزشک و پیراپزشک و گروه درمانگر حوزه بیماری‌های نادر با بیماری‌های نادر کشور را خواهیم داشت در طبقه بندی این بیماری، از آخرین روش‌های مطرح در این حوزه (ICD , ORPHAN) استفاده گردیده است. باشد که اطلس بیماری‌های نادر ایران، کتاب مرجع مستدلی برای ارتقاء علم و تجربه متخصصین پزشکی مرتبط با بیماری‌های نادر باشد و بدین وسیله بتوانیم راه روشنی را برای پزشکان و دانشجویان پزشکی پی‌ریزی نمائیم تا در نهایت خدمت شایسته‌ای به بیماران نادر کشورمان انجام داده باشیم .

در همین جا بر خود واجب می‌دانم که ضمن یاد و خاطره دکتر علی داودیان بنیانگذار فقید بنیاد بیماری‌های نادر ایران، از تشویق و کمک‌های شایان توجه ریاست محترم هیئت مدیره بنیاد جناب آقای مهندس یاسر داودیان تشکر نمایم. شایسته است از همکاری و راهنمایی‌های گرانبه‌ای استاد پرفسور فرهود و همچنین جناب آقای دکتر مهدی نوروزی معاونت امور علمی و پژوهشی بنیاد، سرکار خانم دکتر مهدی‌پور و دیگر همکاران پزشک و متخصصین کمیسیون پزشکی بنیاد که خالصانه با مساعی ارزشمندی که در تهیه و تنظیم این مرجع معتبر پزشکی داشته اند، سپاسگزاری نمایم.

قطره‌های کوچک، اقیانوس را می‌سازد و دانه‌های شن، ساحل زیبا را

لحظه‌هایی که شبانه روز همگی با اشتیاق در کنار یکدیگر در این مسیر والا سپری نمودیم، حاصلش اطلسی زیباست و ماندگار .

دکتر حمیدرضا ادراکی

مدیر عامل بنیاد بیماری‌های نادر ایران

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



سخن شورای مؤلفین

بیمار نادر همچنان که از اسم آن مشخص است نوعی بیماری است که خیلی ما بین جامعه بروز نمی‌کند برای تعیین قطعی اینکه بیماری بعنوان نادر محسوب می‌شود یا خیر نیاز به داشتن شاخص برای سنجش شیوع بیماری می‌باشد و از طرفی به خاطر دلایل مختلفی که سبب بروز بیماری نادر می‌شود، این شاخص در هر کشوری متفاوت است و حتی در کشورهای پر جمعیت مثل هند برای هر شهر یک شاخص تعریف شده است متأسفانه در ایران هنوز هیچ بررسی اپیدمیولوژی روی شیوع تمام بیماران نادر انجام نگردیده است که جای این مطالعات در علوم دانشگاهی بسیار مشهود است و به دور از تمام مشکلات اقتصادی و سیاسی بایستی در این زمینه تأمل و تفکر شود. به هر حال بنیاد بیماری‌های نادر ایران به عنوان تنها مرجع بیماران نادر، واجد اطلاعاتی کامل‌تر از سازمان‌های مرتبط نظیر وزارت بهداشت و درمان، سازمان‌های بیمه گر و غیره می‌باشد.

بطور کلی بیماری‌های نادر گروه بزرگی از بیماری‌ها را شامل می‌شوند که دارای شیوع پایینی در جمعیت‌ها هستند و غالباً با مشکلاتی در تشخیص و درمان همراهی دارند.

براساس تعریف ارفانت (به عنوان مرجع بیماری‌های نادر در اروپا)، بیماری نادر بیماری است که حداکثر پنج نفر در ده هزار نفر و یا به عبارتی یک نفر در هر دو هزار نفر مبتلا به آن شده باشند.

برای افزایش آگاهی تعریف بیماری نادر که از سوی کشورهای مطرح اعلام شده است نظیر آمریکا، اروپا، هند و ژاپن به شرح زیر ارائه می‌گردد:

Rare Disease Definition

USA	7/5 in 10,000	Japan	1 in 2,500
EU	1 in 2,000	India	1 in 5,000

در هر صورت بر اساس این تعریف لیست بیماری‌های نادر ایران که بر اساس اطلاعات موجود تعیین گردیده در حال حاضر شامل ۳۰۹ نوع بیماری می‌باشد که بالغ بر حدود سه هزار بیمار از سراسر کشور می‌باشند. بدیهی است به علت وسعت منطقه جغرافیای ایران، مشکلات اقتصادی، مشکلات فرهنگی و ... می‌توان به جرأت اعلام نمود که هنوز تعداد بسیاری بیمار نادر در سطح کشور وجود دارند که به بنیاد نادر ایران و یا سامانه سبنا (سامانه‌ی تحت وب ثبت نام بیماران نادر یا مشکوک در کشور ایران) مراجعه و ثبت نام نکرده‌اند و یا تعدادی هنوز تشخیص بیماری برای آن‌ها گذاشته نشده است لذا بنیاد بیماری‌های نادر ایران تصمیم گرفت نسبت به جمع‌آوری اطلاعات علمی بیماری‌هایی که تا کنون در ایران شناسایی گردیده است (۲۶۶ نوع) از منابع و رفرنس‌های علمی جهان بصورت متمرکز و یک جا اقدام و در اختیار پزشکان و مردم قرار دهد تا در هنگام بررسی بیماری‌ها به آن‌ها توجه داشته باشند. بدیهی است که انواع بیماری‌ها براساس آخرین اطلاعات جمع‌آوری شده و بصورت سالانه در ویرایش‌های بعدی کتاب اصلاح خواهند شد. اولین جلد کتاب به موضوع:

(Genetic & Congenital Diseases) اختصاص داده شد. در تهیه این کتاب افراد بی‌شماری همکاری داشته‌اند، که ضمن تشکر و سپاس از همه همکاران بخصوص پرسنل بنیاد بیماری‌های نادر ایران، امیدواریم پیرو راه مرحوم دکتر علی داودیان بوده و گامی کوچک در رسیدگی به بیماران نادر انجام گردیده باشد.

بخش اول

بیماری‌های ناهنجاری‌های
اسکلتی - عضلانی



آرتروگریپوزیس

Arthrogryposis Multiplex Congenita

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Amyoplasia; Distal Arthrogryposis (Distotarlar Dysmorphism, Freeman-Sheldon Syndrome; Gordon Syndrome; Sheldon-hall Syndrome; Hecht Syndrome; Beals Syndrome)

توصیف بیماری (Description)

واژه آرتروگریپوزیس به طور کلی برای بیان مجموعه‌ای از حالات غیر پیش رونده استفاده می‌شود که با جمع شدگی‌های^۱ متعدد مفصلی در تمام طول بدن در زمان تولد شناخته می‌شوند. این حالات می‌توانند شامل سندرم‌های شناخته شده و یا ترکیبی از علائم مفصلی غیراختصاصی باشند. این بیماری شامل اختلالات هتروژنی است که همگی به صورت مشترک دارای اختلالات مفصلی مادرزادی هستند. هر پروسه‌ای که باعث محدود کردن حرکت جنین در رحم شود می‌تواند باعث جمع شدگی‌های مادرزادی شود. این حالت باعث ضخیم شدن کپسول مفصلی و رشد بافت فیبروزه در بافت ماهیچه‌ای می‌شود. مسلماً این عدم حرکت خود باعث تولید گروهی از سایتوکاین‌ها و یا ناتوانی در تولید گروهی از سایتوکاین‌ها می‌شود که این موضوع خود اختلال بافت پیوندی را سبب می‌شود. رشد جنینی که دارای محدودیت حرکت مفاصل است می‌تواند حتی باعث تشدید این وضعیت شود و جمع شدگی‌های شدیدتری را ایجاد کند و منجر به بدشکلی‌های دیگر شود. اندام‌های انتهایی در این جنین معمولاً به درستی شکل می‌گیرد اما بعدها دچار تغییرات ثانویه می‌شود. به همین دلیل است که این حالت را یک تغییرشکل^۲ در نظر می‌گیریم نه یک بدشکلی اولیه. برحسب اینکه این حالت در چه زمانی از بارداری اتفاق بیفتد شدت علائم مفصلی متفاوت است.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری نادر است که شیوع آن ۱ در هر ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ تولد تخمین زده شده است که البته این آمار ثابت می‌کند که این بیماری از بسیاری از اختلالات ژنتیکی شیوع بیشتری دارد.

علت بیماری (Etiology)

این حالت در بسیاری از بیماری‌ها دیده می‌شود. علت بیماری می‌تواند تک ژنی، اختلالات کروموزومی، سندرم‌های شناخته شده یا ناشناخته و تأثیرات محیطی باشد.

یکی از دلایل آن عدم حرکت^۳ جنینی است که می‌تواند در اثر عوامل زیر اتفاق بیفتد:

ناهنجاری‌های نوروزنیک (شایع‌ترین دلیل ایجاد آرتروگریپوزیس) که شامل ناهنجاری در ساختار و یا عملکرد اعصاب مرکزی و یا محیطی باشد، ناهنجاری‌های ماهیچه‌ای (دلیل بسیار نادر) که می‌تواند شامل اختلالات ساختاری و عملکردی ماهیچه و یا از بین رفتن و یا عدم وجود بافت ماهیچه‌ای باشد و یا اختلالات

۱ - Contracture

۲ - Deformation

۳ - Akinesia



مادرزادی، بافت پیوندی که شامل اختلالات استخوان‌ها و مفاصل و تاندون‌ها می‌شود، محدودیت‌های ناشی از کمبود فضای کافی برای حرکت جنین در رحم مثل دوقلو بودن، آنومالی‌های ساختاری رحم، سندرم باند آمنیوتیک^۱ کاهش و یا نشت مایع آمنیوتیک، مشکلات عروقی داخل رحمی و عدم خون رسانی به جفت و یا جنین که باعث از دست رفتن عملکرد عصب و عضله و ایجاد جمع شدگی‌های مفصلی ثانویه می‌شود. بی‌حرکتی همچنین می‌تواند به خاطر اختلالات مادری مثل عفونت، مصرف دارو، تروما، کمبود ویتامین، هایپرترمی، اسه، بیماری‌های مادری از قبیل دیابت، MS و غیره باشد.

پاتوفیزیولوژی: رشد مفاصل تقریباً همیشه در طی مراحل اولیه تشکیل جنین^۲ نرمال است. حرکات جنینی برای تکامل نرمال مفاصل ضروری است و نبود این حرکات باعث می‌شود بافت پیوندی اضافه اطراف این مفاصل تجمع پیدا کند. این موضوع باعث تثبیت^۳ مفاصل می‌شود و این محدودیت در حرکت این مشکل را دوچندان می‌کند.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم شایع: اندام‌های انتهایی دوکی شکل^۴ یا استوانه‌ای، بافت زیرجلدی نازک، نبود چین‌های پوستی، وجود اختلالات مفصلی در قسمت‌های انتهایی اندام فوقانی از جمله شایع‌ترین علائم این بیماری است (تصویر ۱).

دفورمیتی‌ها:

معمولاً متقارن هستند و بیشترین میزان تغییر شکل در دست‌ها و پاها دیده می‌شود. این دفورمیتی‌ها در دست و پا به شکل‌های ناخنک^۵ (رشد بیش از حد چین پروگزیمال در بستر ناخن‌ها)، کوتاهی اندام، آمنیوتیک باند، پیچیدن طناب ناف^۶ و غیره دیده می‌شوند. دفورمیتی‌های صورت معمولاً به اشکال نامتقارن، پل بینی پهن، همانژیوما و دفورمیتی‌های چانه دیده می‌شوند.

سایر دفورمیتی‌ها شامل اسکولیوز، دفورمیتی‌های تناسلی و فتق می‌باشند.

علائم مفصلی و عضلانی:

انعطاف ناپذیری مفاصل، دررفتگی‌های مفصلی به خصوص در لگن و بعد زانو، آتروفی و عضلانی، کاهش یا عدم رفلکس‌های تاندونی

مالفورماسیون^۷:

بدشکلی‌های مجسمه و صورت، مشکلات تنفسی، بدشکلی‌های دست و پا، ناهنجاری‌های پوستی، مشکلات قلبی، بدشکلی‌های ساختاری ادراری تناسلی، مشکلات سیستم عصبی، بدشکلی‌های ماهیچه‌ای.

درمان مبتلایان به آتروگرپیوزیس برحسب نوع و شدت درگیری متفاوت است. فیزیوتراپی و کاردرمانی می‌تواند در افزایش دامنه حرکت مفاصل و بهبود عملکرد عضلات مفید باشد. اعمال جراحی ارتوپدی در مراحل بعدی و برحسب مورد در جهت بهبود وضعیت بیمار انجام می‌گیرد.



(تصویر ۱)



دست و پای دوکی شکل در نوزاد تازه متولد شده با بیماری آتروگرپیوزیس (تصویر ۲)

- ۱ - Amniotic Band Syndrome
- ۲ - Embryogenesis
- ۳ - Fixation
- ۴ - Fusiform
- ۵ - Pterygium
- ۶ - Umbilical Cord Wrapping
- ۷ - Malformation



تشخیص بیماری (Diagnosis)

• بررسی تاریخچه :

تاریخچه بارداری : بررسی عفونت‌های دوران بارداری به خصوص برای نوزادانی که اختلالات نورولوژیک دارند مفید است، همچنین بررسی سابقه هایپرترمی مادر بالای ۳۹ درجه به مدت طولانی، بررسی بیماری‌هایی نظیر دیابت، MS و غیره در مادر و همچنین بررسی سابقه تهوع در مادر در طول دوران بارداری می‌تواند مفید باشد. بررسی تاریخچه زایمان : بررسی مشکلات موجود در زمان زایمان از قبیل مشکلات رحمی و غیره
بررسی سابقه خانوادگی از نظر وجود اختلالات در بافت پیوندی در سایر اعضای خانواده و بررسی شدت علائم که می‌تواند در بین افراد مختلف یک خانواده متفاوت باشد. بررسی ازدواج‌های فامیلی، مرده زایی‌های متعدد و سن بالای پدر و مادر نیز می‌تواند مفید باشد.

• معاینه فیزیکی :

قرارگیری جمع شدگی‌ها و دامنه حرکت مفاصل باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد. میزان محدودیت در حرکت، نوع آن از نظر پروگزیمال یا دیستال بودن و موقعیت مفاصل در هنگام استراحت، جمع شدن و باز شدن^۱ مفاصل باید بررسی شوند.

• تست‌های آزمایشگاهی :

کراتین فسفوکیناز برای بررسی عضلات، کشت‌های ویروسی، بررسی سطح IgM و تیترهای ویروسی برای بررسی عفونت‌های داخل رحمی، بررسی سطح آنتی بادی‌های مادری علیه نورو ترانسسمیترها که در بیماری‌هایی مثل میاستنی گراویس دیده می‌شوند، بررسی حرکت از طریق ویدئو، تست‌های سیتوژنتیکی مثل CGH، بررسی موتاسیون‌های DNA هسته‌ای و میتوکندریایی، بررسی تست SMN در صورت وجود هایپوتونیا و غربالگری‌های متابولیک می‌تواند در تشخیص اختلال بکار رود.

• روش‌های تصویربرداری :

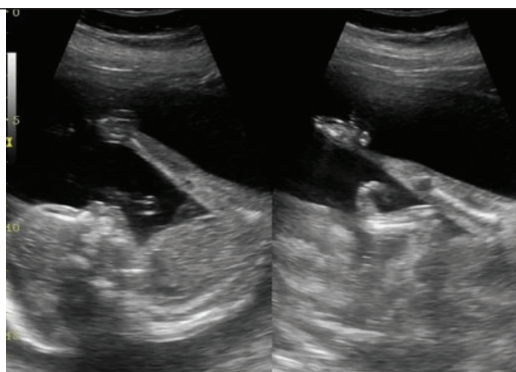
بررسی تصاویر رادیوگرافیک، MRI، CT scan، اولتراسونوگرافی در شخص بکار می‌رود. بررسی‌های اولتراسوند جنین مبتلا به آرتروگریپوزیس نشان از آنومالی اندام‌های انتهایی دارد.
در حالیکه بررسی‌های ۳ ماهه اول بارداری وضعیت نرمالی را نشان داده است این بررسی در سه ماهه دوم وجود آنومالی را نشان می‌دهد (تصویر ۳).

• بررسی‌های بافت شناسی

• معاینه چشم، بیوپسی پوست و ماهیچه، الکترومیوگرافی، تست‌های بررسی هدایت عصبی

پیش آگهی (Prognosis)

جمع شدگی‌ها مفاصل دیستال را بیشتر از پروگزیمال تحت تاثیر قرار می‌دهند. اگر این جمع شدگی‌ها داخلی باشند بیشتر مربوط به پلی هیدرآمنیوس هستند و ریسک وقوع دوباره و پیش آگهی آن‌ها بستگی به اتیولوژی‌شان دارد و اگر آن‌ها خارجی باشند پیش آگهی خوبی دارند و احتمال وقوع دوباره آن‌ها کم است.



(تصویر ۳)



ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

ریسک بروز مجدد در حالت اتوزومی مغلوب ۲۵٪ است. در حالت اتوزومی غالب این احتمال تغییری نمی‌کند مگر در حالت موزایسیسم گنادی یکی از والدین. در حالت وابسته به جنس مغلوب در صورت ناقل بودن مادر احتمال ۵۰٪ وقوع دوباره در فرزندان پسر وجود دارد. ریسک تجربی در موارد تک گیر ۳٪ الی ۵٪ گزارش شده است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

روش درمانی کاملاً موفقی برای این بیماری وجود ندارد.

- توانبخشی‌ها و درمان‌های فیزیکی به هنگام برای مقابله با contractures مفصلی و جلوگیری از آتروفی عضلانی
- splinting به صورت ترکیبی در کنار درمان‌های فیزیکی (splint) در واقع تراشه‌هایی هستند که برای بستن استخوان شکسته به کار می‌روند
- کمک‌های غذا دهی به افراد با مشکلات چانه
- استفاده از botox در موارد خفیف‌تر
- بیوپسی عضلانی از بافت سالم و بیمار در صورت جراحی
- گفتار درمانی برای برخی از کودکان

سندرم مارفان

Marfan Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

MFS

توصیف بیماری (Description)

سندرم مارفان به عنوان اختلال بافت همبند شناخته می‌شود. بافت همبند قوام و انعطاف پذیری لازم را برای ساختارهایی در بدن مانند استخوان‌ها، لیگامان‌ها، ماهیچه‌ها، دیواره رگ‌های خونی و دریچه‌های قلب فراهم می‌کند. سندرم مارفان بیشتر اندام‌ها و بافت‌ها را درگیر می‌سازد، مخصوصاً سیستم اسکلتی، ریه‌ها، چشم، قلب و رگ‌های خونی بزرگ مانند آئورت که خون را از قلب به تمام قسمت‌های بدن پمپ می‌کند. این اختلال در اثر جهش ژن FBN1 که کدکننده پروتئینی به نام فیبریلین^۱ است، رخ می‌دهد. سندرم مارفان با الگوی اتوزوم غالب به ارث می‌رسد، به طوری که حداقل ۲۵٪ موارد به دلیل جهش‌های نوپدید^۲ رخ می‌دهند. درمان این سندرم مطابق با نشانه‌ها و علائم هر فرد صورت خواهد گرفت.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع این بیماری ۱ در هر ۵۰,۰۰۰ است و در هر دوجنس به یک میزان دیده می‌شود و همچنین در منطقه یا نژاد خاصی شایع‌تر نمی‌باشد. علائم بیماری بسیار هتروژن هستند و در هر سنی می‌توانند تشخیص داده شوند. پارگی آئورت اصلی‌ترین عامل تهدیدکننده‌ی حیات در این افراد است.

علت بیماری (Etiology)

سندرم مارفان یک بیماری است که بافت پیوندی را در نواحی مختلف بدن درگیر می‌کند و به علت



جهش در ژن FBN1 رخ می‌دهد. این ژن پروتئین فیبریلین ۱ را کد می‌کند که یکی از اجزای اصلی تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی است و در استقامت بافت پیوندی و انعطاف‌پذیری آن نقش دارد. باوجود اینکه جهش‌های این ژن در تمام سلول‌های مبتلایان یافت می‌شود، به دلایل نامشخص آئورت بیش از سایر نواحی بدن تحت تاثیر قرار می‌گیرد به گونه‌ای که قطر آئورت در این افراد افزایش می‌یابد و همین امر احتمال پارگی آئورت را به ویژه هنگام انجام فعالیت‌های بدنی سنگین، بالا می‌برد. علاوه بر این فیبریلین در تنظیم مسیر پیام رسانی TGF- β نیز نقش دارد. یکی از اصلی‌ترین وظایف این مسیر پیام رسانی، تنظیم رشد و تمایز استئوبلاست‌ها به استخوان است. به همین دلیل علائم اسکلتی از جمله اسکولیوز در مبتلایان به سندرم مارفان به وفور دیده می‌شود.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم سندرم مارفان از فردی به فرد دیگر متغیر است، به طوری که بعضی از بیماران علائم خفیف و بعضی با عوارض شدیدتر مواجه می‌شوند. علائم این سندرم در هر سنی می‌توانند بروز پیدا کنند، اما نکته قابل توجه این است که این یک بیماری پیشرونده است به این معنی که با افزایش سن، بر شدت و تعداد علائم افزوده خواهد شد. همانطور که پیشتر اشاره شد، سندرم مارفان به طور بالقوه هر بافتی را می‌تواند درگیر کند اما قلب، عروق خونی، سیستم اسکلتی، چشم‌ها، ریه‌ها و پوست بیش از سایر بافت‌ها تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در زیر به مهمترین علائم بالینی این افراد اشاره خواهد شد.

افراد مبتلا معمولاً نسبت به اعضای سالم خانواده خود بلندتر و لاغرتر و همچنین دارای دستان و پاهای بلند نامتناسبی، به دلیل رشد بیش از حد استخوان‌ها، نسبت به تنه خود می‌باشند (dolichostenomelia) (تصویر ۱). همچنین این افراد دارای انگشتان لاغر و بلندی^۱ هستند که با تستی به نام wrist sign به راحتی قابل مشاهده است. از دیگر علائم اسکلتی شایع در این افراد می‌توان به فرورفتگی استخوان جناغ سینه^۲ یا بیرون زدگی آن^۳، انعطاف‌پذیری بیش از حد مفاصل^۴، کف پای صاف^۵، استخوان چانه کوچک^۶ یا چانه بیش از اندازه عقب رفته^۷، اسکولیوز^۸ و دندان‌های به هم ریخته^۹ اشاره کرد (تصویر ۲-۳-۴). بیشتر افراد مبتلا به سندرم مارفان به اختلالات قلبی و آئورت مبتلا می‌شوند. یکی از این علائم پرولاپس دریچه میترال یا آئورت قلب می‌باشد که می‌تواند خود را به صورت ضعف و بی‌حالی، کاهش طول تنفس و ضربان قلب نامنظم نشان دهد. یکی دیگر از مهمترین علائم قلبی آنوریسم آئورت^{۱۰} می‌باشد که ممکن است به دلیل پارگی شریان آئورت تهدیدکننده زندگی باشد. در حدود ۶۰٪ از افراد مبتلا علائم چشمی نیز به دلیل جابجایی عدسی در یک یا هر دو چشم دارند. به دنبال این اختلال در بیماران نزدیک بینی^{۱۱} ایجاد می‌گردد که ممکن است با افزایش سن شدیدتر شود. از دیگر علائم چشمی می‌توان به کاتاراکت و افزایش فشار داخل چشم اشاره کرد. افراد مبتلا گاهی درد قسمت پایینی کمر و پاها را احساس می‌کنند که به دلیل ضعیف شدن و گشادی لایه پوشاننده نخاع^{۱۲} می‌باشد.

علائم دیگری که ممکن است در مبتلایان مشاهده گردد شامل موارد زیر است:

Spontaneous Pneumothorax •

Stretch Marks in the Skin(Striae Atrophicae) •

Abdominal or Inguinal Hernia •

High Arched Palate •

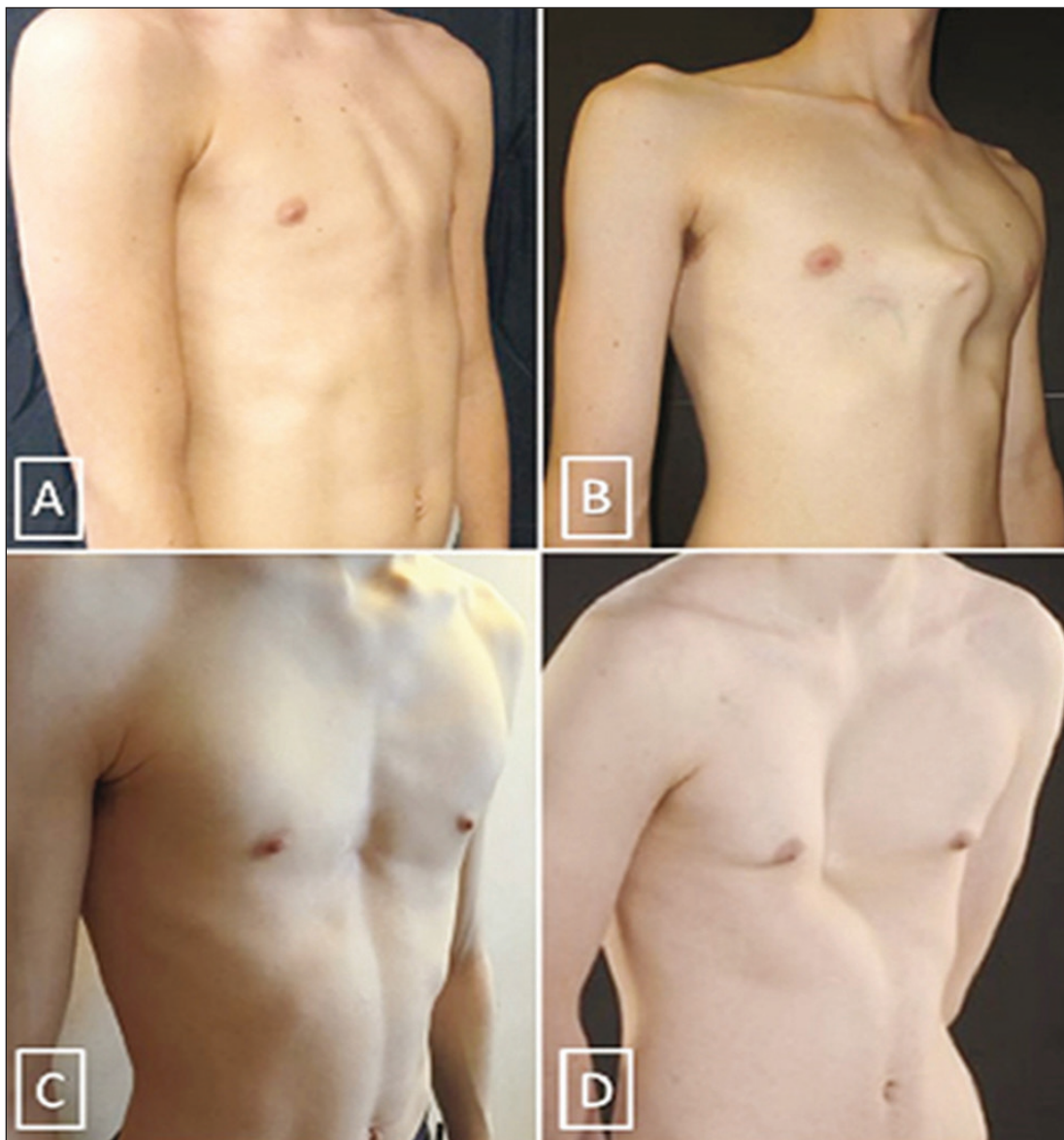
- ۱ - Arachnodactyly
- ۲ - Pectusexcavatum
- ۳ - Pectuscarinatum
- ۴ - Joint hypermobility

- ۵ - Pesplanus
- ۶ - Micrognathia
- ۷ - Retrognathia
- ۸ - Scoliosis

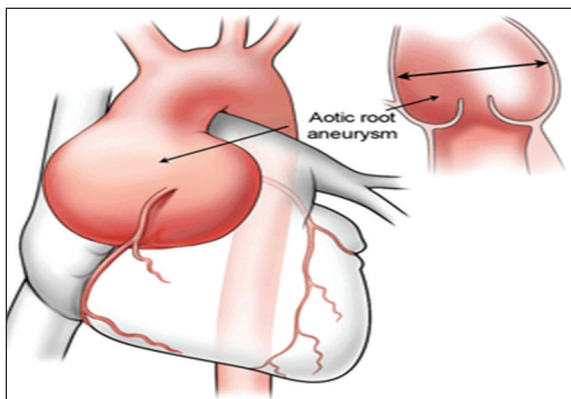
- ۹ - Malocclusion
- ۱۰ - Aortic Aneurysm
- ۱۱ - Myopia
- ۱۲ - Dural Ectasia



(تصویر ۱)



(تصویر ۲)



(تصویر ۴)



(تصویر ۳)



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص سندرم مارفان براساس سابقه خانوادگی، معاینه فیزیکی دقیق و آزمون‌های پاراکلینیک صورت می‌گیرد. مهمترین دستورالعمل تشخیصی که در سال ۲۰۱۰ نیز اصلاحاتی روی آن صورت گرفته، معیار تشخیصی Ghent است که بر اساس یک سیستم امتیاز بندی به تشخیص فرد بیمار کمک می‌کند. در این سیستم وجود آنوریسم آئورت، مشکلات عدسی چشم و یا سابقه خانوادگی مارفان امتیاز بالایی به نفع وجود سندرم مارفان خواهند گرفت. البته تست‌های مولکولی برای تشخیص جهش در ژن عامل نیز به این معیار تشخیصی کمک خواهد کرد. تست اکوکاردیوگرام نیز برای تشخیص ناهنجاری‌های قلبی و تکنیک‌های تصویربرداری مانند MRI در تشخیص ناهنجاری‌های اسکلتی کمک کننده می‌باشند. تست slit-lamp به منظور تشخیص ناهنجاری‌های چشمی به کار برده می‌شود.

برای زوج‌هایی که یکی از آن‌ها به نوع خفیف سندرم مارفان مبتلا باشند، تست‌های CVS در هفته ۱۱-۱۲ بارداری و آمنیوسنتز در هفته ۱۵-۱۶ بارداری را می‌توان پیشنهاد کرد.^۱ PGD نیز برای زوج‌هایی که نمی‌خواهند خطر داشتن جنین مبتلا و سقط را به جان بخرند می‌تواند مفید باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

حدود ۲۵ درصد موارد این بیماری تک‌گیر هستند و خطر بروز مجدد آن در خواهر و برادر فرد بسیار اندک است ولی به احتمال ۵۰ درصد فرزندان فرد مبتلا بیمار خواهند بود. باقی موارد توارثی هستند و با الگوی توارثی اتوزوم غالب رفتار می‌کنند، در این موارد احتمال بروز بیماری در فرزندان، خواهر و برادر فرد ۵۰٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

همان‌طور که ذکر شد مهم‌ترین عامل تهدیدکننده‌ی حیات این افراد پارگی آئورت است که به دنبال اتساع آئورت در این بیماران رخ می‌دهد؛ از این رو اکثر مداخلات درمانی، معطوف به مدیریت این جنبه از بیماری شده‌اند. اتساع آئورتی با گذشت زمان می‌تواند افزایش یابد، ولی استفاده از داروهای بتا - بلاکر تا حدود زیادی روند پیشرفت آن را کند می‌کند. آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی آنژیوتانسین II، مانند، لوزارتان^۲ نیز در کارآزمایی‌های بالینی موفق عمل کرده‌اند و انتظار می‌رود به زودی مجوزهای لازم را برای استفاده‌ی گسترده در بیماران مبتلا به سندرم مارفان، کسب کنند. مسدود کننده‌های کانال کلسیم مانند وراپامیل^۳ نیز از جمله داروهایی هستند که اثربخشی آن‌ها روی مبتلایان به MFS در حال بررسی است. چنانچه قطر آئورت از ۵۰-۵۵ میلی‌متر تجاوز کند، انجام عمل جراحی جایگزینی ریشه‌ی آئورت^۴ ضرورت می‌یابد. وجود حفره در دریچه‌ی میترال نیز از جمله مواردی است که ممکن است نیاز به مداخله‌ی جراحی از جمله جایگزینی دریچه‌ی میترال^۵ داشته باشد. مشکلات اسکلتی بویژه اسکولیوزهای شدید از دیگر مواردی هستند که ممکن است نیاز به جراحی داشته باشند. در صورتی که اسکولیوز خفیف باشد می‌توان از بريس^۶ استفاده کرد ولی اگر انحنای ستون فقرات از ۴۰-۴۵ درجه تجاوز کند، لازم است که عمل جراحی صورت گیرد. اختلالات چشمی از جمله کاتاراکت در سنین پایین، در این افراد شایع هستند، به همین دلیل در صورت تشخیص سندرم مارفان، لازم است که معاینات چشم به طور مرتب برای بیمار انجام شود. عمل جراحی با استفاده از Femtosecond laser^۷ در درمان کاتاراکت و جابجایی عدسی می‌تواند مفید باشد. بعضی از بیماران نیز به تعویض عدسی نیاز دارند.

۱ - Preimplantation Genetic Diagnosis

۲ - Losartan

۳ - Verapamil

۴ - Aortic Root Replacement

۵ - Mitral Valve Replacement

۶ - Brace

۷ - Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery



دیسپلازی فرونتونازال Frontonasal Dysplasia

نام های دیگر (Synonym Names)

- FND
- Median Cleft Face Syndrome
- Frontorhiny
- Frontonasal Malformation; FNM

توصیف بیماری (Description)

دیسپلازی فرونتونازال یک بیماری بسیار نادر است که در نتیجه رشد غیرطبیعی سر و صورت حین تکوین در دوره ی پیش از تولد ایجاد می شود. علائم معمولاً متغیرند، اما شایع ترین علامت ها عبارتند از: فاصله بیش از حد چشم ها، بینی پهن و یک شکاف V شکل که از پیشانی شروع و تا میانه صورت کشیده می شود. مشکلات چشمی، ضعف شنوایی و مشکلات سیستم تناسلی در نوزادان پسر نیز گزارش شده اند.

اکثر افراد مبتلا به این دیسپلازی دارای هوش طبیعی می باشند. تا به امروز سه دسته از این بیماری توصیف شده است که علائم و ژن های جهش یافته در آن ها با یکدیگر متفاوت است.

۲۰

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری بسیار نادر است و تاکنون حدود ۱۰۰ مورد از آن گزارش شده است.

علت بیماری (Etiology)

اغلب اشکال تک ژنی بیماری به علت جهش در سه ژن $ALX1$ و $ALX3$ ، $ALX4$ ایجاد می شوند، که به ترتیب مسئول ایجاد تیپ ۱، ۲ و ۳ این بیماری هستند. همه ی این ژن ها دارای هومئودومین هستند که شاخصه ی اصلی پروتئین هایی است که در دوران جنینی به عنوان فاکتور رونویسی عمل می کنند.

این سه ژن از کلیدهای تنظیمی ارگانوژنز به شمار می روند که برای مهاجرت سلول ها در دوران جنینی، نمو طبیعی جمجمه و تشکیل ساختار صحیح سر و صورت بسیار ضروری هستند. $ALX3$ و $ALX4$ به طور خاص نمو طبیعی بینی و استخوان های اطراف آن را تنظیم می کنند، در حالی که عملکرد $ALX1$ محدوده ی وسیع تری را پوشش می دهد و در کنترل نمو چشم و فک نیز نقش دارد. هر سه این ژن ها از الگوی توارث اتوزوم مغلوب پیروی می کنند. اخیراً جهش های حذفی ژن $SIX2$ نیز در رابطه با این بیماری گزارش شده اند، که برخلاف ژن های قبل از الگوی توارث اتوزوم غالب تبعیت می کند.

موارد متعددی از ناهنجاری های کروموزومی از جمله حذف های کوچک در کروموزوم های ۲۲، ۲۱، ۷ و جابجایی های کروموزومی مانند $t(2;7)(q31;q36)$ و $t(15;22)(q22;q13)$ در برخی از مبتلایان مشاهده شده است. با توجه به پیچیده بودن مکانیسم های مولکولی دخیل در ارگانوژنز سر و صورت، انتظار می رود با گذشت زمان اختلالات ژنتیکی بیشتری در رابطه با این بیماری یافت شوند.



علائم بالینی (Clinical Features)

معمولاً انواع مختلف دیسپلازی فرونتونازال علائم مجزایی را نشان می‌دهند. با این وجود، تمامی انواع دیسپلازی فرونتونازال، رشد غیرطبیعی سر و صورت را که ظاهر طبیعی صورت را به هم می‌ریزد، نشان می‌دهند. شایع‌ترین علائم این دیسپلازی شامل سه مورد زیر می‌باشد:

• افزایش فاصله بین چشم‌ها

• بینی پهن

• یک شکاف عمودی در میانه صورت (تصویر ۱)

گاهی نوزادان با حفره‌ای در پیشانی متولد می‌شوند که با پوست پوشیده شده است^۱. در حالت طبیعی این حفره با استخوان بسته می‌شود. ضعف شنوایی و کلوبوما^۲ علائم دیگری هستند که ممکن است مشاهده شوند. گاهی بدشکلی‌هایی در ساختاری به نام جسم پینه‌ای^۳ که در اتصال دو نیمکره مغز به یکدیگر نقش دارد وجود دارد.

رشد موی V شکل، سوراخ‌های بینی کوچک، شکاف لب یا کام^۴ و براکی سفالی^۵ از علائم دیگری که ممکن است در دیسپلازی فرونتونازال نوع ۱ مشاهده شوند. بیماران مبتلا به دیسپلازی فرونتونازال نوع ۲ ممکن است به بسته شدن زود هنگام استخوان‌های جمجمه^۶، تاسی^۷ و یا صورت پرمو^۸ دچار شوند.

بیماران مبتلا به نوع ۳ این دیسپلازی ممکن است بدون چشم^۹ و یا با چشم‌های بسیار کوچک^{۱۰} متولد شوند.

ویژگی‌های دیگر مبتلایان به نوع ۳ بیماری می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

• Low-set and Posteriorly Rotated Ears

• Tetralogy of Fallot

• Hydrocephaly

• Absence of Tibia

• Polydactyly

• Clubfeet (Talipes)



(تصویر ۱)

بعضی بیماران مبتلا به انواع ۲ و ۳ بیماری ممکن است به عقب ماندگی ذهنی^{۱۱} مبتلا شوند. گاهی در نوزادان پسر نوع ۲ و ۳، بیضه نزول نکرده^{۱۲} که با عدم حضور یک یا هر دو بیضه در کیسه بیضه همراه است.

۱ - Anterior Cranium Bifidum Occultum

۲ - Coloboma

۳ - Corpus Callosum

۴ - Cleft lip and/or Palate

۵ - Brachycephaly

۶ - Craniosynostosis

۷ - Alopecia

۸ - Facial Hypertrichosis

۹ - Anophthalmia

۱۰ - Microphthalmia

۱۱ - Intellectual Disability

۱۲ - Undescended Testes



تشخیص بیماری (Diagnosis)

دیسپلازی فرونتونازال به طور معمول مدت کوتاهی پس از تولد شناخته می شود. تأیید تشخیص به طور معمول شامل یک معاینه بالینی دقیق، تصویربرداری به کمک تکنیک های تصویر برداری مانند CT اسکن و MRI، و شناسایی علائم شاخص بیماری می باشد. همچنین امروزه برای تأیید وجود جهش در ژن های مسبب بیماری (ALX3, ALX4, ALX1, EFNB1, SIX2) می توان از تکنولوژی NGS بهره برد.

پیش آگهی (Prognosis)

امید به زندگی افراد بستگی به شدت علائم موجود در فرد و همچنین اینکه مداخلات جراحی تا چه میزان در بهبود علائم مربوطه مانند تنفس و مشکلات تغذیه ای موفق عمل کند، بستگی دارد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در اغلب موارد الگوی توارث بیماری اتوزوم مغلوب است، و در صورت ابتلای یکی از فرزندان، احتمال بروز مجدد آن در فرزندان بعدی حدود ۲۵٪ است. از آنجا که الگوی توارثی اتوزوم غالب نیز در این بیماری دیده شده است، ضروری است که در صورت بروز بیماری در یکی از اعضا، به متخصص ژنتیک مراجعه شود تا با بررسی های بیشتر تخمین دقیقی از ریسک بروز مجدد آن بدست آید.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان هایی که برای این بیماری وجود دارد به صورت درمان اصلاحی، مدیریتی و حمایتی می باشد. در مجموع برای رسیدن به درمانی کارآمدتر، رویکردی تیم محور بسیار موفقیت آمیزتر خواهد بود. به این منظور همکاری و تلاش هماهنگ تیمی از متخصصان مختلف ضروری است. اتخاذ نوع و روش مناسب درمان برای این بیماران بستگی به ماهیت و شدت ناهنجاری و اختلال در فرد بیمار دارد. روش های جراحی برای اصلاح ناهنجاری های مرتبط با صورت یا سایر قسمت ها می تواند یک گزینه باشد. به طور کلی، این جراحی ها به صورت چند مرحله ای و وقتی کودک حدوداً ۶-۸ ساله است، انجام می گیرد.



در برخی موارد ممکن است جراحی هایی در زمان نوزادی ضروری باشد، مثلاً اگر شکاف صورت بر توانایی نفس و یا فرو بردن غذا تأثیر بگذارد، جراحی بایستی هرچه سریع تر و در سن پایین تری انجام گیرد (تصویر ۲). مشاوره ژنتیک نیز به منظور پیشگیری از بروز بیماری و مدیریت آن مخصوصاً در خانواده هایی که جهش شناخته شده وجود دارد توصیه می شود.



سندرم کلیپل - فیل Klippel-Feil syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Congenital Cervical Vertebral Fusion
- Congenital Fused Cervical Segments
- Klippel-Feil Malformation
- Isolated Klippel-Feil Syndrome
- KFS

توصیف بیماری (Description)

KFS یک بیماری مادرزادی، اسکلتی-عضلانی است که با اتصال^۱ دو یا تعداد بیشتری از مهره‌های گردن به یکدیگر شناخته می‌شود. علائم شایع در افراد مبتلا شامل گردن کوتاه^۲، خطر رویش مو پایین در پشت سر^۳ و دامنه حرکتی محدود بخش بالایی ستون فقرات^۴ می‌باشد. این سندرم می‌تواند سبب سردردهای مزمن و همچنین دردهایی در کمر و گردن گردد. این بیماری ممکن است اندام‌های دیگری را نیز درگیر کند. گاهی، KFS به عنوان بخشی از یک بیماری یا سندرم دیگر مانند سندرم Wildervank یا hemifacial microsomia بروز پیدا می‌کند. در این گونه موارد، افراد همزمان علائم مربوط به KFS و بیماری دیگر را نشان می‌دهند. تاکنون جهش در ژن‌های GDF6، GDF3 و MEOX1 با الگوهای توارثی مختلف به عنوان علت بیماری گزارش شده‌اند. درمان این سندرم معمولاً علامتی است و به کمک داروها، جراحی و یا فیزیوتراپی صورت می‌گیرد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع بیماری حدود ۱ در هر ۵۰۰۰۰ تولد است. حدود ۶۵٪ مبتلایان مونث هستند.

علت بیماری (Etiology)

شاخصه اصلی این بیماری اتصال دو مهره‌ی گردن به یکدیگر است که از بدو تولد قابل تشخیص می‌باشد. علت دقیق این بیماری تاکنون اختلال جهش در سه ژن GDF6، GDF3 و MEOX1 گزارش شده‌اند. محصول ژن GDF6 پروتئینی است که در تنظیم رشد و آپوپتوز در دوران جنینی نقش دارد. این ژن برای شکل‌گیری صحیح ساختار استخوان‌ها و مفاصل ضروری است. علاوه بر این به نظر می‌رسد این ژن با یک مکانیسم ناشناخته از اتصال استخوان‌های مجاور به یکدیگر جلوگیری می‌کند. جهش‌های این ژن در تعداد زیادی از مبتلایان به این بیماری گزارش شده است. اغلب این موارد تک‌گیر هستند ولی در موارد خانوادگی، این ژن مطابق با الگوی توارث اتوزوم غالب رفتار می‌کند. جهش‌های ژن GDF3 نیز در تعدادی خانواده گزارش شده‌اند که مشابه GDF6 از الگوی توارثی اتوزوم غالب پیروی می‌کنند. محصول این ژن در شکل‌دهی الگوی قدامی خلفی مزودرم و اندودرم نقش دارد. علاوه بر این GDF3 برای شکل‌گیری ساختمان طبیعی گوش‌ها ضروری است. MEOX1 ژن دیگری است که اختلالات آن در خانواده‌های متعددی به ثبت رسیده است.

۱ - Fusion

۲ - Short Neck

۳ - Low Posterior Hairline

۴ - Limited Neck Range of Motion



بر خلاف دو ژن قبلی، MEOX1 با توارث اتوزوم مغلوب مطابقت دارد. محصول پروتئینی این ژن یک فاکتور رونویسی است که فرآیند سومیت زایی^۱ را در دوران جنینی کنترل می‌کند. در بسیاری از مبتلایان اختلال ژنتیکی در هیچکدام از این سه ژن مشاهده نشده است. این امر بدان معناست که احتمالاً عوامل ژنتیکی یا محیطی دیگری نیز وجود دارند که در تعامل با یکدیگر در بروز این بیماری موثر هستند.

علائم بالینی (Clinical Features)

اتصال دو یا تعداد بیشتری از مهره‌های گردن (cervical vertebrae) از هنگام تولد در نوزاد مشهود است. سه علامت کلاسیک بیماری شامل موارد زیر است (تصویر ۱) :

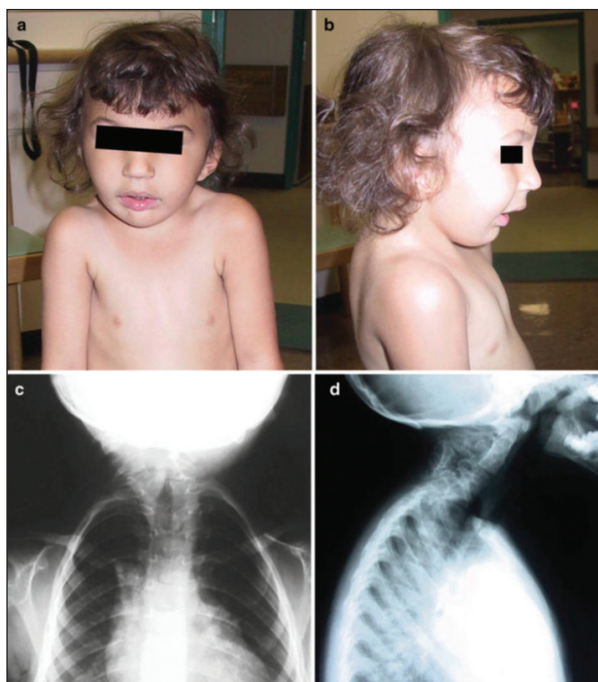
• گردن کوتاه

• خط رویش مو پایین در پشت سر

• دامنه حرکتی محدود گردن

سردردهای مزمن و همچنین کمردرد و گردن درد از دیگر نشانه‌های این بیماری است. با این وجود تنها حدود نیمی از بیماران KFS این علائم را نشان می‌دهند. گردن کوتاه در این افراد می‌تواند باعث تغییر شکل و اندازه جزئی در دو طرف صورت^۲ گردد.

تروما و آسیب مثلاً در هنگام یک تصادف یا سقوط از ارتفاع می‌تواند وضعیت ناحیه فیوز شده را وخیم‌تر کند. با گذشت زمان ممکن است افراد مبتلا به KFS دچار تنگی کانال نخاعی^۳ گردند که این خود سبب فشار و آسیب به نخاع خواهد شد. بیماران همچنین ممکن است با گذشت زمان به آرتروز ناحیه فیوز شده مبتلا شوند که با درد و یا انقباض دردناک عضلات گردن^۴ همراه است.



(تصویر ۱)

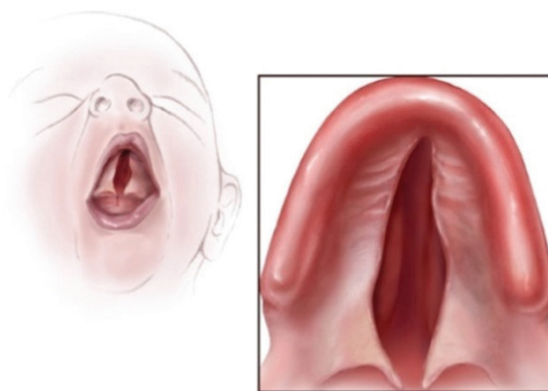


(تصویر ۲)

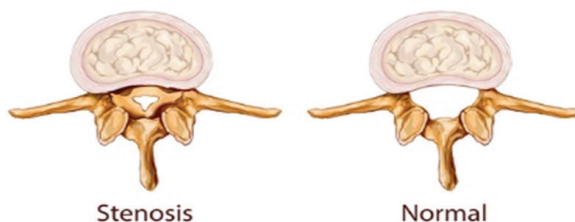
علائم دیگری در سایر قسمت‌های بدن نیز ممکن است
تظاهر پیدا کنند که شامل موارد زیر می‌باشند (تصویر ۲-۳-۴):

- Cleft Palate
- Scoliosis
- Renal Disorders
- Genitourinary Abnormalities
- Cardiac Defects Such as Ventricular Septal Defect
- Lung Defects
- Limb Length Discrepancy
- Sprengel Deformity
- Hearing Abnormalities

۲۵



(تصویر ۳)



(تصویر ۴)

تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً KFS هنگامی که تکنیک‌های تصویربرداری متفاوت اتصال دومهره گردن را نشان می‌دهند تشخیص داده می‌شود (شکل ۲).
گاهی تصویربرداری تمام ستون فقرات به منظور شناسایی آنومالی‌های دیگر و شدت آن‌ها در طول ستون فقرات مورد نیاز است. از آنجا که KFS سندرمی است که می‌تواند با درگیری بسیاری از اندام‌های دیگر همراه باشد، تست‌های دیگری نیز به



منظور تشخیص این ناهنجاری‌ها مورد نیاز است که شامل موارد لیست شده می‌باشند:

- معاینه قفسه سینه به منظور بررسی درگیری قلب یا ریه‌ها
 - MRI یا CT اسکن به منظور بررسی تنگی کانال نخاعی و یا دیگر ناهنجاری‌های نورولوژیک
 - اولتراسوند برای بررسی ناهنجاری‌های کلیوی
 - بررسی شنوایی به دلیل میزان بالای ناهنجاری‌های شنوایی
 - تست‌های آزمایشگاهی مختلف (به تشخیص پزشک معالج) به منظور بررسی عملکرد اعضای دیگر
- همچنین تست‌های بررسی جهش با تکنولوژی^۱ NGS که بصورت پنل^۲ موجود هستند می‌توانند به منظور بررسی انواع جهش‌های موجود در ژن‌های شناسایی شده مسئول بیماری مورد استفاده قرار بگیرند. همچنین مشاوره ژنتیک می‌تواند به منظور پیشگیری در مواردی که سابقه این سندرم در خانواده وجود دارد، موثر واقع شود.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

همانطور که ذکر شد تا کنون دو شکل اتوزوم غالب و مغلوب از این بیماری گزارش شده است از این رو بسته به الگوی توارث بیماری، خطر بروز مجدد آن در بستگان مبتلایان متفاوت است. تعداد زیادی از موارد اتوزوم غالب این بیماری، تک‌گیر هستند و خطری خواهر و برادر فرد را تهدید نمی‌کند. در صورت تأیید جهش در ژن‌های GDF3 و GDF6 در یکی از والدین، احتمال ابتلای سایر فرزندان خانواده به ۵۰٪ می‌رسد. در مواردی که به علت جهش‌های هموزیگوت ژن MEOX1 رخ می‌دهند، خطری فرزند فرد مبتلا را تهدید نمی‌کند ولی به احتمال ۲۵٪ خواهر و برادر او مبتلا می‌شوند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

نحوه مدیریت بیماری با توجه به یافته‌های بالینی و شدت آن‌ها در هر فرد متفاوت است و به همکاری تیمی از متخصصین مجرب نیاز دارد. مشکلات بینایی، شنوایی، قلبی و ادراری تناسلی به متخصص مربوطه ارجاع داده می‌شوند. در این میان عوارض قلبی شایان توجه بیشتری هستند و در صورت لزوم، نیاز به مراقبت‌های بیشتری دارند. مشکلات قلبی بویژه زمانی اهمیت می‌یابند که یک مداخله جراحی برای بیمار ضروری باشد، در این موارد احتمال بروز مشکلات عمده‌ای حین بیهوشی فرد وجود دارد از این رو انجام بررسی‌های دقیق قبل از جراحی بسیار حایز اهمیت است. جراحی ارتوپدی شایع‌ترین مداخله جراحی در این بیماران است که بسته به محل اتصال مهره‌های گردنی و مشکلات ایجاد شده، متخصص مناسب‌ترین گزینه را انتخاب خواهد نمود. در بسیاری از موارد آنومالی‌های ستون فقرات طناب عصبی را تحت فشار قرار می‌دهند که تقریباً در تمام این موارد عمل جراحی غیر قابل اجتناب است. بیش از ۵۰٪ بیماران همراه با اسکولیوز، در طول زندگی به عمل جراحی نیاز پیدا می‌کنند. احتمال بروز ضایعات نخاعی در این افراد زیاد است از این رو لازم است که در تمام مدت زندگی به طور مرتب تحت نظر قرار بگیرند. همچنین این افراد باید از فعالیت‌های نسبتاً شدید که احتمال آسیب به طناب نخاعی را افزایش می‌دهند به شدت پرهیز کنند.

^۱ - Next Generation Sequencing

^۲ - Panel



سندرم هولز گریو Holzgreve Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Complex Congenital Heart Defect
- Renal Agenesis and Cleft and Lip Palate
- Congenital Heart Anomalies
- Mesoaxial Polydactyly
- Multiple Malformations Syndrome
- Holzgreve Wagner Rehder Syndrome

توصیف بیماری (Description)

یک بیماری ژنتیکی بسیار نادر، کشنده و همراه با تعداد زیادی آنومالی‌های مادرزادی می‌باشد که از جمله ویژگی‌های آن اختلال در رشد، اختلالات رشد کلیوی (renal agenesis) همراه با potter sequence، شکاف لب و کام، oral synechiae (نوعی آنومالی مادرزادی در حفره دهانی که شامل شکاف کام هم می‌شود)، مشکلات قلبی و ناهنجاری‌های اسکلتی مثل postaxial polydactyly (تعداد زیاد انگشتان) می‌باشد. سن شروع بیماری مربوط به دوران قبل از تولد و یا دوران نوزادی می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

میزان شیوع آن کمتر از ۱ به ازای ۱,۰۰۰,۰۰۰ نفر می‌باشد.

علت بیماری (Etiology)

درمورد شکاف لب یا بدون شکاف کام علت مولتی فاکتوریال است که البته به صورت تک گیر هم می‌تواند اتفاق بیفتد. علت دیگر Pierre-Robin sequence است که در آن کوچک بودن چانه (micrognathia)، glossoptosis (قرارگیری زبان در موقعیت نابجا نسبت به حنجره) و شکاف کام دیده می‌شود و ۳۰٪ موارد را شامل می‌شود. علت دیگر سندرم stickler می‌باشد که در واقع همراهی Pierre-Robin sequence با myopia (نزدیک بینی) شدید پیش رونده و آرتريت در اوایل دوران بزرگسالی است و ۲۵٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد. سندرم دیگر velocardiofacial است که ۱۵٪ موارد را به خودش اختصاص می‌دهد. سایر سندرم‌ها شامل سندرم DiGeorge، تریزومی ۱۳، تریزومی ۱۸، van der woude syndrome می‌باشند. از جمله دلایل دیگر استفاده مادر از برخی از داروها از قبیل کورتیکواستروئیدها، phenytoin، valproic acid، thalidomide و ... می‌باشد. مصرف سیگار و الکل توسط مادر، عدم تعادل هورمونی مادر، ابتلای مادر به دیابت ملیتوس و کمبود ویتامین‌ها و سندرم‌هایی از قبیل Fetal Alcohol Syndrome و Treacher Collins Syndrome از جمله سایر عوامل می‌توانند باشند.



علائم بالینی (Clinical Features)

- شکاف لب بالایی^۱
- هایپوپلازی قلب چپ
- عدم تشکیل کلیه^۲
- هایپوپلازی کلیوی
- polydactyly
- گوش‌های بدشکل، low-set ears
- پل بینی صاف
- فک کوچک
- الیگوهایدرآمینوس^۳
- چین‌های بلند اپیکانتال^۴
- intestinal nonfixation (نوعی اختلال در قرارگیری کولون در موقعیت مناسب که در طی این اختلال مادرزادی روده کوچک در سمت راست شکم قرار می‌گیرد).

۲۸

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در موارد غیرسندرمی^۵ ریسک وقوع دوباره آنژری کلیوی^۳ ۳٪ گزارش شده است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- حمایت تغذیه‌ای نوزاد باید انجام شود.
- عمل‌های جراحی با اولویت تصحیح وضعیت تغذیه‌ای برای جلوگیری از بازپس زدن غذا و آسپیراسیون غذا، بهبود وضعیت تکلم و عمل‌های زیبایی باید برای این افراد انجام شود.
- گفتار درمانی و پایش بیمار از نظر ابتلا به اوتیت میانی^۶ باید انجام شود.
- هم‌چنین ارجاع بیمار به متخصص ژنتیک برای تست‌های ژنتیکی و برآورد ریسک برای بارداری‌های بعدی باید صورت بگیرد.

۱ - Harelip
۲ - Renal Agenesis
۳ - oligohydramnios
۴ - Epicanthal Fold
۵ - Nonsyndromic
۶ - Otitis Media



آکندروپلازی Achondroplasia; ACH

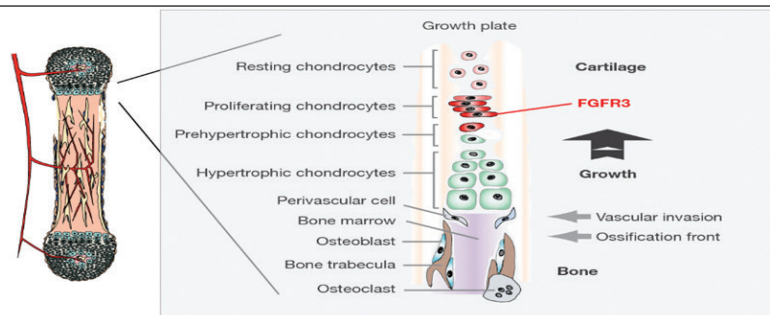
نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Achondroplastic Dwarfism

توصیف بیماری (Description)

کوتولگی^۱ یکی از اختلالات رشد می‌باشد که باعث کوتاهی غیرطبیعی قد می‌شود. اصطلاح کوتولگی در انسان در مورد فرد بالغی به کار برده می‌شود که قد او کوتاه‌تر از ۱۴۷ سانتی‌متر می‌باشد. بیش از ۲۰۰ عامل می‌تواند موجب کوتولگی شود، ولی یکی از رایج‌ترین دلایل آن آکندروپلازی می‌باشد. از دیگر علل کوتولگی (غیر ژنتیکی و ژنتیکی) کم‌کاری تیروئید، استئوزنوزایمپر فکتا، سندرم نونان، سندرم ترنر، موکوپلی ساکاریدوزها و سایر بیماری‌های ذخیره‌ای، هیپو کندروپلازی و دیسپلازی دیاستروفیک و غیره می‌باشد. آکندروپلازی نوعی اختلال ژنتیکی است و به عنوان شایع‌ترین علت کوتولگی به‌شمار می‌آید. این بیماری در واقع نوعی کوتاهی قد مادرزادی است که مشخصه‌ی اصلی آن کوتاه بودن طول اندام‌ها به صورت ریزوملیک است. مشکل اصلی در این بیماران تبدیل غضروف به استخوان در صفحات رشد بخصوص در استخوان‌های بلند اندام‌ها است (تصویر ۱). در این اختلال، پروتئین گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR-3) که در غضروف استخوان‌ها نقش دارد، جهش یافته است.

۲۹



(تصویر ۱) در اینجا صفحه‌ی رشد استخوان بلند که در نزدیک انتهای استخوان‌ها قرار دارد، را مشاهده می‌کنید

قد متوسط مردان مبتلا به آکندروپلازی حدود ۱۳۱ سانتیمتر و زنان مبتلا حدود ۱۲۴ سانتیمتر است. اندازه‌ی تنه این بیماران معمولاً مشابه حالت نرمال است و کوتاهی بیشتر مربوط به اندام‌های پروگزیمال آن‌ها می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

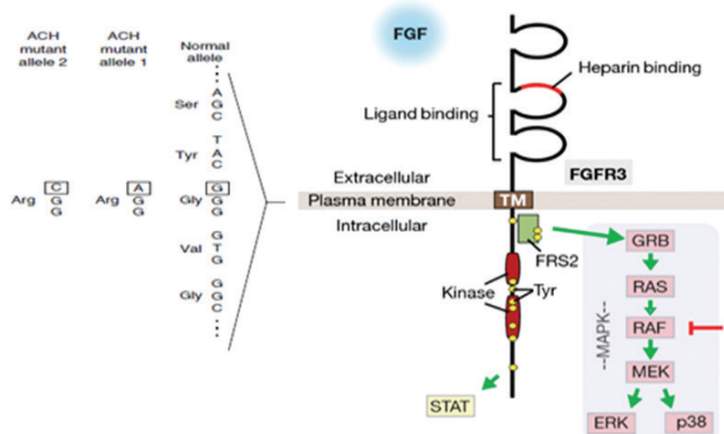
شیوع این بیماری در جوامع مختلف متفاوت است، ولی به طور کلی بر اساس مطالعات آماری صورت گرفته مشخص شد که شیوع آن تقریباً برابر ۱ مورد در هر ۱۵,۰۰۰ تا ۴۰,۰۰۰ نوزاد می‌باشد و دختر و پسر را به یک نسبت مبتلا می‌کند.



علت بیماری (Etiology)

ژن مسئول بیماری ^۱FGFR3 می باشد که کد کننده ی پروتئین FGFR-3 می باشد. در مطالعات بررسی پیوستگی، همراهی آکندروپلازی و لکوس ۴p۱۶ مشاهده شد. بعد از ۶ ماه از اولین گزارش پیوستگی در سال ۱۹۹۴، عامل بیماری یعنی جهش در ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست ^۲(FGFR3) شناسایی و نقشه برداری گردید و همچنین مشخص شد که جایگاه آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ (۴p۱۶.۳) در نزدیکی ژن هانتینگتون قرار دارد. در ۹۸٪ این بیماران جهش جایگزینی ترانزیشن ^۳A به G و در حدود ۱٪ جایگزینی ترانسورژن ^۳G به G در نوکلئوتید ۱۱۳۸ دیده می شود. این دو موتاسیون موجب قرارگیری اسید آمینه آرژینین به جای اسید آمینه گلیسین در کدون ۳۸۰ (Gly380Arg) در دومن ترانس ممبران پروتئین FGFR3 می گردد (تصویر ۲). در باقی بیماران چند جهش دیگر در این ژن از جمله G375C و G346A، مسئول وقوع این بیماری می باشد. ژن FGFR3 دارای ۱۹ اگزون می باشد و حدود ۱۶.۵ kb طول دارد.

جهش های مختلف در ژن FGFR3 موجب فنوتیپ های متفاوت در بیماران می گردد. به عنوان مثال جهش N540K در ژن FGFR3 موجب بیماری هیپوکندروپلازی با شدت علائم خفیف تر می شود و جهش G380R موجب علائم شدیدتر بیماری آکندروپلازی می گردد.



(تصویر ۲) تصویر پروتئین غشایی FGFR3 و نقشی که در مسیر سیگنالینگ دارد را مشاهده می کنید

علائم بالینی (Clinical Features)

جثه (Stature)

- کوتولگی نامتناسب (Disproportionate Dwarfism)
- اندازه تنه طبیعی (Normal Size Torso)
- کوتاهی قسمت پروگزیمال اندام ها (کوتاهی ریزوملیک) (Shortening of the Proximal Limbs)
- قفسه ی سینه با عرض کم (Narrow Chest)



(تصویر ۳)

^۱ - Fibroblast Growth Factor Receptor 3

^۲ - Transition

^۳ - Transversion



سر و صورت (Head and Face)

- سر بزرگ با پیشانی برجسته
(Large Head With Prominent Forehead)
- میانه صورت هیپوپلاستیک و پل بینی صاف و فرو رفته
(Small Midface With a Flattened Nasal Bridge)
- گردن کوتاه (Short Neck)

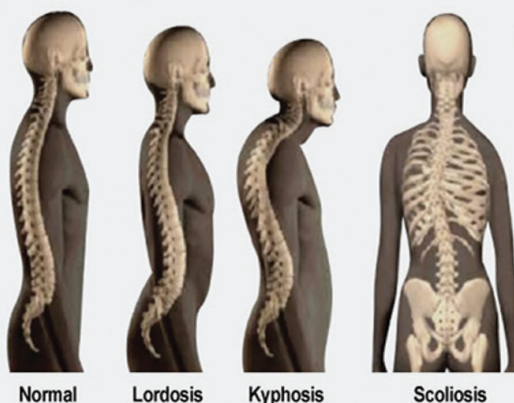


(تصویر ۴)

۳۱



SPINAL ABNORMALITIES



ستون فقرات (Spinal)

- کیفوز (Convex Curvature) Kyphosis
- لوردوز (Concave Curvature) Lordosis
- تنگی کانال نخاعی (Spinal Stenosis)

پا (Leg)

- پای پرانتزی (Bow Leg) Genu Varum
- پای ضربدری (knock knee) Genu Valgum

(تصویر ۵)

دست (hand)

- فاصله‌ی زیاد بین انگشت میانی و انگشت حلقه
- دست شبیه ستاره دریایی (Starfish Fingers)
- یا سه شاخه (Trident Hand or Three-Pronged)



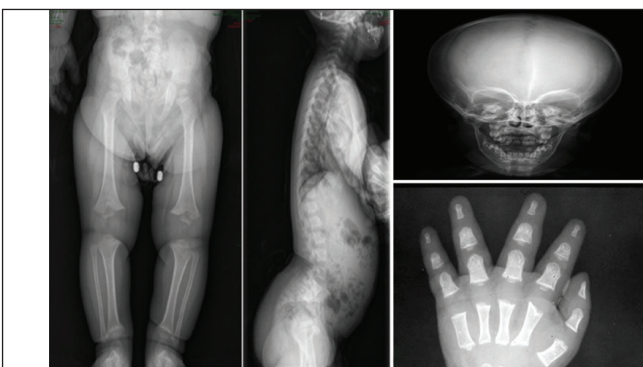
(تصویر ۶)



سایر علائم

- وقفه‌ی تنفسی در خواب (Sleep Apnea) • چاقی (Obesity) • هیدروسفالی (Hydrocephalus)
 - عفونت گوش میانی (Ear Infections) • دندان‌های درهم و نامنظم (Crowded or Crooked Teeth)
- نکته‌ی مهمی که در رابطه با این بیماران وجود دارد این است که در اکثر مواقع هوش افراد طبیعی می‌باشد و سطوح هورمون رشد (GH) در سرم این بیماران برخلاف سایر علت‌های وابسته به هورمون کوتولوگی، طبیعی می‌باشد.

تشخیص بیماری (Diagnosis)



تشخیص فرد مبتلا در اغلب موارد به دلیل واضح بودن علائم بالینی راحت می‌باشد و در مواردی که نمی‌توان توسط صرفاً علائم بالینی به تشخیص دقیق رسید، می‌توان از تست‌های پاراکلینیکی مثل تصاویر رادیوگرافی، اندازه‌گیری سطح هورمون رشد و یا حتی بررسی جهش در ژن مربوطه به تشخیص قطعی رسید. در تشخیص پیش از تولد، تشخیص بعد از ۲۴ ماهگی نیز نسبتاً راحت است و با اولترا سونوگرافی بیماری را می‌توان تشخیص داد، اما تشخیص قبل از ۲۴ ماهگی به دلیل شکل نگرفتن اندام‌ها و در نتیجه واضح نبودن علائم بالینی امکان پذیر نیست و تنها راه حل، بررسی مولکولی جهش‌های ژن با کمک نمونه‌ی آمینوسنتز می‌باشد.

(تصویر ۷) در اینجا علائم رادیولوژیکی فرد مبتلا به آکندروپلازی را مشاهده می‌کنید.

پیش‌آگهی (Prognosis)

در اغلب موارد طول عمر این افراد طبیعی می‌باشد، به جز در ۵-۲٪ موارد که آپنه‌های تنفسی باعث مرگ افراد مبتلا می‌شود.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در ۸۰٪ موارد بیماری به دلیل جهش‌های جدید می‌باشد و این یعنی اکثر افراد مبتلا به آکندروپلازی از والدین نرمال با قد طبیعی متولد می‌شوند، که در مورد این والدین ریسک مجدد برای ابتلای فرزند بعدی به بیماری پایین است و تقریباً مانند جمعیت عمومی است اما به دلیل احتمال وجود موزایسم گنادی کمی از جمعیت عمومی بیشتر است. در ۲۰٪ موارد بیماری به دلیل جهش‌های توارثی ایجاد می‌شود که در این حالت اگر یکی از والدین به بیماری مبتلا باشد (یکی هتروزیگوت)، شانس بروز مجدد ۵۰٪ و اگر هر دوی والدین به بیماری مبتلا باشند (هر دو هتروزیگوت)، شانس بروز مجدد بیماری ۲/۳ می‌باشد، زیرا ۱/۴ موارد به دلیل به ارث بردن هر دو ژن بیماری زا (هموزیگوت) به فرم شدید بیماری مبتلا می‌شوند که با بقا سازگار نبوده و قبل از تولد و یا اینکه حداکثر تا مدت کوتاهی پس از تولد به دلیل شدیدتر بودن بیماری در این حالت می‌میرند. نکته‌ی قابل توجهی که در مورد بیماری وجود دارد این است که سن بالای پدر از عوامل مهم ایجاد جهش جدید و در نتیجه ایجاد بیماری می‌باشد. تصور بر این است که دلیل ایجاد جهش‌ها احتمالاً به علت تقسیمات میتوزی بیشتری می‌باشد که سلول‌های بنیادی اسپرم ساز طی این دوره‌ی طولانی‌تر متحمل می‌شوند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان واقعی و اساسی برای این بیماری وجود ندارد و درمان‌ها بیشتر به صورت درمان مدیریتی و علامتی می‌باشد. پس فقط صرفاً می‌توان بارفع کردن عوارض به وجود آمده، بیماری فرد را تا حدودی بهبود بخشید و آن را مدیریت کرد.



سندرم آپرت Apert Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Acrocephalosyndactyly Type I • ACS1 • Syndactylic Oxycephaly

توصیف بیماری (Description)

سندرم آپرت که همچنین با نام Acrocephalosyndactyly Type I شناخته می‌شود، یک اختلال ژنتیکی نادر و یکی از انواع کرانیوسینوستوزیس (بیماری‌های مرتبط با بسته شدن زود هنگام درزهای جمجمه) است که به صورت مادرزادی ظاهر می‌شود. این سندرم را در سال ۱۹۰۶ آقای آپرت به صورت آکروسفالی و سینداکتیلی در انگشتان دست و پا (انگشتان به هم چسبیده به همراه شست آزاد) توصیف کرد.

تشخیص این اختلال از طریق ناهنجاری‌های متمایزی که دارد، مشخص می‌شود. به این صورت که در روند تکاملی استخوان‌های خاصی در جمجمه زودتر از موعد مقرر با یکدیگر جوش می‌خورند که اصطلاحاً کرانیوسینوستوز^۱ گفته می‌شود و این جوش خوردگی زود هنگام از رشد طبیعی جمجمه جلوگیری کرده و همچنین باعث تغییر شکل سر و صورت می‌گردد. علاوه بر این، همانطور که گفته شد، استخوان‌ها در تعدادی از انگشتان دست و پاها به صورت به هم جوش خورده می‌باشد، که این فنوتیپ را اصطلاحاً سین داکتیلی^۲ می‌گویند.

علت بیماری (Etiology)

بیماری به علت جهش خاصی در یک ژن شناخته شده به نام FGFR2 که یک نوع گیرنده‌ی فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR2) است، اتفاق می‌افتد. این پروتئین عملکردهای متنوع دارد که یکی از آن‌ها نقش در مسیر سیگنالینگ در سلول‌های تمایز نیافته جهت تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های استخوانی بالغ طی مراحل تکامل جنینی می‌باشد. جهش در ناحیه‌ی مشخصی از این ژن، باعث تغییر در دومن خاصی از پروتئین شده و این تغییر در نهایت باعث پیام رسانی بیشتر و طولانی مدت این مسیر سیگنالینگ می‌شود که این می‌تواند باعث جوش خوردگی زود هنگام استخوان‌های جمجمه، دست‌ها و پاها گردد.

در ۹۵٪ موارد، بیماری به دلیل جهش‌های جدید ایجاد می‌گردد و در بقیه موارد به صورت ارثی و با توارث اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. بر اساس گزارش‌ها، عنوان شده که ممکن است موارد تک‌گیر^۳ (منظور موارد غیر ارثی) با افزایش سن پدر مرتبط باشد.

^۱ - Craniosynostosis

^۲ - Syndactyly

^۳ - Sporadic



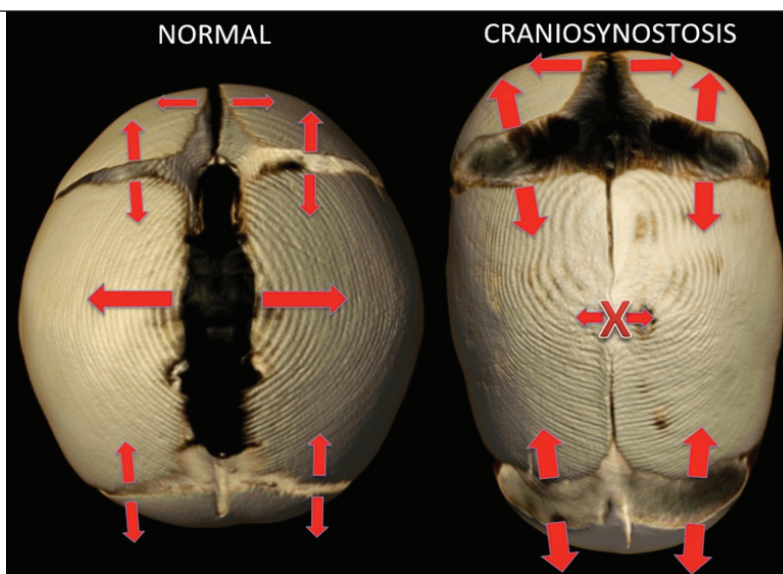
علائم بالینی (Clinical Features)

در این بیماری همانطور که گفته شد بدشکلی‌های استخوانی به علت بسته شدن زودرس مفاصل بین برخی از استخوان‌های جمجمه و ناهنجاری‌های صورت، دست‌ها و پاها ایجاد می‌شود.

جمجمه

در نوزادان در حالت طبیعی درزهای جمجمه‌ای بطور کامل بسته نشده است، که این امر اجازه رشد سر را به کودک می‌دهد. در کودکان مبتلا به سندرم آپرت قبل از متولد شدن درزهای جمجمه‌ای به صورت زود هنگام در فرایندی که به آن کرانیوسینوستوز گفته می‌شود، به هم متصل شده اند (تصویر ۱).

جمجمه افراد مبتلا به سندرم آپرت کوچکتر از حد معمول بوده، اما مغز در داخل جمجمه‌ی غیرطبیعی به رشد خود ادامه می‌دهد که این امر موجب فشار آمدن به جمجمه و صورت می‌شود. ناهنجاری استخوان‌های جمجمه و صورت که در اثر سندرم آپرت ایجاد می‌شود، علائم و نشانه‌های اصلی برای تشخیص آن می‌باشد. علاوه بر این، جوش خوردگی زود هنگام استخوان‌های جمجمه رشد مغز را تحت تاثیر قرار داده که می‌تواند در تکامل توانایی ذهنی اختلال ایجاد کند. محدوده توانایی‌های ذهنی و شناختی در افراد مبتلا به سندرم آپرت از حالت طبیعی تا ناتوانی ذهنی نسبتاً خفیف و یا متوسط متغیر است.



(تصویر ۱) در سمت چپ حالت طبیعی درزهای جمجمه را نشان می‌دهد که در روند تکاملی به صورت کامل بسته نمی‌شود. در سمت راست بسته شدن زود هنگام درزهای جمجمه‌ای را در فرایندی که به آن کرانیوسینوستوز می‌گویند، مشاهده می‌کنید

صورت

استخوان‌های میانی صورت بخوبی رشد نکرده اند (هیپوپلازی استخوان‌های میانی صورت) و این در حالی است که فک پایین و پیشانی رشد طبیعی خود را دارند و این امر سبب می‌گردد که صورت مقعرشکل به نظر برسد. عدم رشد فک بالایی که منجر به دندان‌های نامرتب و سایر مشکلات مرتبط با دندان می‌شود. لبه بینی فرو رفته است که ظاهر خاصی به آن می‌دهد که



اصطلاحاً بینی عقابی یا منقاری^۱ گفته می‌شود. فاصله بین چشم‌ها در این بیماران بیشتر از حد نرمال (هایپر تلوریسم) است و همچنین چشم‌ها به صورت بیرون زده^۲ می‌باشند. همچنین، کم عمق بودن حفره چشم‌ها می‌تواند منجر به مشکلات بینایی شود (تصویر ۲).



(تصویر ۲) در این تصویر هیپوپلازی میانه‌ی صورت، صورت مقعر شکل، هایپر تلوریسم، اگر و فتالمی خفیف و بینی منقاری شکل در فرد مبتلا به این سندرم مشخص می‌باشد

دست و پا

به هم جوش خوردگی استخوان‌ها در انگشتان دست و پا نیز مشاهده می‌شود. شدت این حالت متغیر است و حداقل سه انگشت در هر دست و پا و در شدیدترین موارد تمامی انگشتان به هم جوش خورده اند که در این حالت دومین و سومین و چهارمین و حتی پنجمین انگشت دست به هم چسبیده اند. همچنین در موارد نادر ممکن است افراد مبتلا دارای انگشتان اضافی^۴ نیز باشند (تصویر ۳).



(تصویر ۳) جوش خوردگی انگشتان دست و پا (سین داکتیلی)

- ۱ - Beaked Nose
- ۲ - Exophthalmia
- ۳ - Syndactyly
- ۴ - Polydactyly



سایر علائم

- به هم چسبیدگی ستون مهره‌ها در قسمت گردن
- آپنه‌های تنفسی در خواب
- عفونت‌های مکرر گوش یا سینوس‌ها
- اختلالات شنوایی، عرق کردن بیش از حد
- پوست چرب همراه با آکنه شدید
- از بین رفتن موها در قسمت‌هایی از ابرو
- شکاف کام
- در بعضی از کودکان مبتلا به سندرم آپرت مشکلات قلبی، گوارشی و یا ادراری نیز دیده می‌شود

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پیش از تولد (جنین)

در برخی موارد، تشخیص سندرم آپرت ممکن است قبل از تولد (PND) با آزمایش‌های تخصصی مانند فتوسکوپی یا اولتراسوند پیش‌نهاد شود. طی فتوسکوپی، یک ابزار تصویری برای انعطاف‌پذیر (آندوسکوپ) ممکن است از طریق دیواره شکم به رحم منتقل شود تا به طور مستقیم جنین را مشاهده کند.

همچنین بعضی مواقع از این تکنیک به منظور بیوپسی نمونه خون یا بافت از جنین (به عنوان مثال برای آنالیز DNA) استفاده می‌شود. همچنین التراسونوگرافی جنین یک روش تشخیصی غیر تهاجمی است که طی آن امواج صوتی منعکس شده برای ایجاد یک تصویر از جنین در حال رشد استفاده می‌شود.

تشخیص بعد از تولد (نوزاد)

در اغلب موارد، تشخیص در هنگام تولد و یا در دوران اولیه ابتلا به بیماری، براساس ارزیابی کامل بالینی، شناسایی یافته‌های فیزیکی و انجام انواع تست‌های پاراکلینیکی و ژنتیکی صورت می‌گیرد. تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته مانند CT Scan یا MRI و یا سایر تست‌های تشخیصی می‌تواند برای بررسی ناهنجاری‌ها (مانند اختلالات اسکلتی، اختلالات شنوایی، نقص مادرزادی قلب، و غیره) استفاده گردد. در آخر به منظور تأیید نهایی تشخیص، می‌توان از تست‌های ملکولی جهت بررسی جهش در ژن FGFR2 استفاده کرد.

پیش‌آگهی (Prognosis)

سندرم آپرت اگر بر تنفس کودک و یا داخل جمجمه او فشار وارد نماید، می‌تواند جدی و خطرناک باشد، اما این مشکلات معمولاً می‌تواند با جراحی برطرف گردد. تشخیص زود هنگام این بیماری در صد موفقیت درمان برخی از علائم و عوارض تهدید کننده‌ی حیات را بالا خواهد برد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

سندرم آپرت دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب است. در این الگوی وراثتی یک نسخه از ژن تغییر یافته در هر سلول، برای ایجاد اختلال کافی است. در ۹۵٪ موارد بیماری به دلیل جهش‌های جدید (de novo) ایجاد می‌گردد. برای تعیین ریسک عود مجدد ابتدا بایستی مشخص شود که جهش ایجاد شده آیا به صورت جهشی جدید (منظور موارد غیر ارثی) است و یا به صورت ارثی می‌باشد. اگر به صورت جهش جدید باشد، ریسک تکرار خیلی پایین است، اما به دلیل احتمال وجود موزائیسیم گنادی صفر نیست. در موارد ارثی با توجه به اتوزوم غالب بودن بیماری ریسک بروز مجدد بالا است (حدود ۵۰٪).

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان قطعی و شناخته شده‌ای برای سندرم آپرت وجود ندارد و درمان‌ها بیشتر به صورت رویکردهای اصلاحی با توجه به اختلال ایجاد شده در فرد می‌باشد. در واقع درمان‌ها بیشتر به صورت درمان علامتی و حمایتی می‌باشند. به این منظور تلاش‌های هماهنگ تیمی از متخصصین مختلف پزشکی مانند جراحان، متخصصین اطفال، متخصصین ارتوپدی، متخصصین گوش، حلق و بینی، متخصصین مربوط به نارسایی‌های قلبی (کاردیولوژیست‌ها)، متخصصین شنوایی و بعضاً سایر متخصصین ضروری است.

این سندرم می‌تواند شکل مجمله و صورت کودک را به هنگام تولد تغییر کند و در نتیجه می‌تواند منجر به عوارضی مانند مشکلات تنفسی شود که جدی و خطرناک است. درچنین شرایطی، جراحی اولیه (طی ۲ تا ۴ ماه پس از تولد) به منظور اصلاح کرانیوسینوستوزیس توصیه می‌شود. در واقع جراح ابتدا استخوان‌هایی که بطور غیر طبیعی به هم متصل شده‌اند را از یکدیگر جدا کرده و آن‌ها را بازآرایی کند. همچنین دربرخی از نوزادان مبتلا به سندرم آپرت ممکن است، جراحی اصلاحی برای تصحیح برخی از استخوان‌های صورت و انگشتان دست و پا انجام شود. در این حالت جراح با ایجاد برش‌هایی در استخوان‌های فک و گونه آن‌ها را بازآرایی می‌کند که این جراحی در سنین ۴ تا ۱۲ سالگی انجام می‌شود. این جراحی علاوه بر بهبود ظاهر به رفع مشکل تنفسی کودک کمک می‌کند. پس به طور کلی جراحی برای اصلاح ناهنجاری‌های اتصالی موجود بین استخوان‌ها از درمان‌های اصلی برای مبتلایان به سندرم آپرت می‌باشد (تصویر ۴).

کرانیوسینوستوزیس در برخی موارد با هیدروسفالی همراه است که ممکن است باعث افزایش غیرطبیعی فشار داخل مجمله و فشار روی مغز گردد. در چنین شرایطی جراح، لوله‌ای (شانت) را برای تخلیه مایع مغزی نخاعی (CSF) از مغزو انتقال به بخش دیگر از بدن که در آن CSF قابل جذب است، قرار می‌دهد.

کودکان مبتلا به این بیماری اغلب دارای اختلالات یادگیری هستند و برخی از آن‌ها بیشتر از بقیه تحت تاثیر قرار خواهند گرفت. همچنین مشاوره ژنتیکی برای افراد مبتلا به بیماری و خانواده‌های آن‌ها مفید خواهد بود که در صورت ارثی بودن از بروز مجدد بیماری جلوگیری گردد.



(تصویر ۴) همانطور که مشاهده می‌کنید جراحی‌های اصلاحی که بر روی فرد مبتلا صورت گرفته تا حد زیادی علائم چهره ای فرد را بهبود و تخفیف بخشیده است.



دوارفسم دیاستروفیک Diastrophic Dwarfism; DD

نام های دیگر (Synonym Names)

• Diastrophic dysplasia • Diastrophic Nanism Syndrome • DTD

توصیف بیماری (Description)

دوارفسم دیاستروفیک، که همچنین به عنوان دیسپلازی دیاستروفیک شناخته می شود، یک بیماری نادر ژنتیکی است که در هنگام تولد وجود دارد (مادرزادی). افراد مبتلا به این بیماری معمولاً دارای ناهنجاری های اسکلتی از جمله ناهنجاری ستون فقرات، ناهنجاری سر و صورت، انگشتان و دیگر استخوان ها می باشند. این افراد اغلب مشکلاتی در انعطاف پذیری و تحرک مفاصل در دوران کودکی نشان می دهند. همچنین برخی از کودکان مبتلا دچار مشکلات تنفسی می شوند و ممکن است بر اثر این اختلال جان خود را از دست می دهند. شدت علائم مرتبط با آن و یافته های فیزیکی می تواند از یک بیمار به بیمار دیگر خیلی متفاوت باشد.

۳۸

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

دیسپلازی دیاستروفیک در مردان و زنان به میزان مساوی تاثیر می گذارد. اگر چه از نظر کلی اختلالی بسیار نادر محسوب می شود، در جمعیت ها و نژادهای خاصی فراوانی ناقلین جهش و میزان بروز بیماری بیشتر است. به طور مثال در فنلاند ۱-۲٪ از جمعیت عمومی ناقل هستند و شیوع آن در حدود ۱ در ۳۰،۰۰۰ نفر است. به طور کلی این بیماری در جمعیت سفیدپوست بیشتر مشاهده شده است.

علت بیماری (Etiology)

ژن مسئول دیسپلازی دیاستروفیک^۱ DTDST یا نام دیگر آن SLC26A2 می باشد که در موقعیت کروموزومی 5q32q33.1 قرار دارد. جهش در این ژن به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می رسد. این ژن دارای دستورالعمل لازم برای ساخت پروتئینی است که برای رشد طبیعی غضروف و تبدیل آن به استخوان ضروری می باشد. غضروف بافتی انعطاف پذیر است که طی تکامل اولیه اسکلت را تشکیل می دهد. بیشتر غضروف به جز غضروف انتهای استخوان ها، بینی و گوش ها، بعدها به استخوان تبدیل می شود.

جهش ژن DTDST منجر به ناهنجاری های سلول های غضروف^۲ و ماده ی زمینه ای^۳ می شود که بین این سلول ها قرار

^۱ - Diastrophic Dysplasia Sulfate Transporter

^۲ - Chondrocyte

^۳ - Matrix



دارد و در نهایت علائم و یافته‌های مربوط به اختلال را ایجاد می‌کند. برای مثال در افراد مبتلا به دیسپلازی دیاستروفیک صفحه‌ی رشد استخوان‌های بلند ممکن است دارای توزیع غیرطبیعی از سلول‌های غضروفی و همچنین دارای مناطق فیبروز و کیستیکی باشد.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم و یافته‌های مرتبط با دیسپلازی دیاستروفیک ناشی از اختلالات در تشکیل غضروف است، بنابراین رشد اسکلت دچار اختلال می‌گردد. علائم و یافته‌های فیزیکی مرتبط با دیسپلازی دیاستروفیک ممکن است حتی در میان اعضای مبتلا خانواده بسیار متغیر باشد. با این حال، در تمام افراد مبتلا ناهنجاری استخوان و مفصلی (دیسپلازی اسکلتی و مفصلی) وجود دارد. در حالت طبیعی، اسکلت جنین در اوایل دوره‌ی تکاملی عمدتاً از غضروف تشکیل شده است که به تدریج توسط استخوان (ossification) جایگزین می‌شود. حتی پس از تولد، بسیاری از استخوان‌های اسکلتی هنوز عمدتاً از غضروف می‌باشند که اکثر آن‌ها در نهایت به استخوان تبدیل می‌گردند. رشد از قسمتی از استخوان‌ها به نام صفحه رشد (Growth plate) صورت می‌گیرد که صفحه‌ای غضروفی از جنس هیالین است و مابین دو قسمت اپی‌فیز و دیافیز استخوان‌های بدن قرار دارد که رشد طولی آن‌ها را میسر می‌سازد. به هر حال در این بیماران، رشد قبل و بعد از تولد با تاخیر صورت می‌گیرد. بنابراین، نوزادان و کودکان مبتلا به طور معمول تنه و پای کوتاهی دارند (تصویر ۱).

همچنین در این بیماران علاوه بر نقص رشدی استخوان‌ها، بد شکلی‌های استخوانی نیز دیده می‌شود. به عنوان مثال، اولین استخوان متاکارپال^۱ ممکن است غیرعادی، کوچک، کوتاه و بیضی شکل باشد. در نتیجه، انگشت شست این افراد دچار انحنای بیش از حدی می‌شود که به این حالت اصطلاحاً hitchhiker thumbs گفته می‌شود. همچنین در بعضی موارد، استخوان‌های مچ دست ممکن است، دچار بد شکلی شود. علاوه بر این، انگشتان دیگر ممکن است به طور غیر طبیعی کوتاه^۲ و مفاصل بین‌انگشتی نزدیک^۳ ممکن است به یکدیگر متصل شده^۴ و باعث محدودیت در انعطاف پذیری و حرکت انگشتان این افراد گردد. این محدودیت‌ها در دیگر مفاصل از جمله مفصل آرنج نیز دیده می‌شود.



(تصویر ۱) سمت راست کوتاهی تنه و پاها. سمت چپ hitchhiker thumb را نشان می‌دهد.

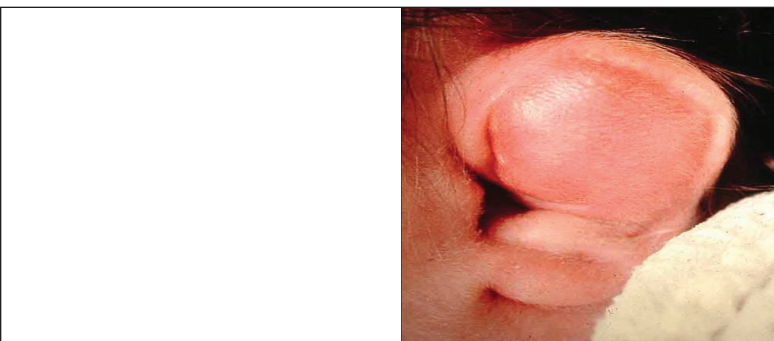


(تصویر ۲) انواع مختلف ناهنجاری‌های ساختاری پا را که می‌تواند در این بیمار وجود داشته باشد، مشاهده می‌کنید.

نوزادان مبتلا به علت به هم پیوستگی غیر طبیعی و در نتیجه انحراف در استخوان‌های پا^۱ به طور معمول دچار بدشکلی‌های شدید پا مانند پا چنبری^۲ می‌باشند. در اغلب موارد، پاشنه‌ها به سمت بیرون^۳ منحرف می‌شوند، در حالی که قسمت جلویی پا به سمت داخل^۴ انحراف دارد. در دیگر نوزادان، کف پاها ممکن است به طرف پایین خم شود^۵ و در بعضی موارد پاشنه‌ها نیز ممکن است به داخل خم گردد^۶. همچنین انگشتان بزرگ مثل انگشت شست ممکن است از محور اصلی بدن به سمت بیرون^۷ منحرف دور شوند (تصویر ۲).

بسیاری از نوزادان مبتلا به دیسپلازی دیستروفیک دارای ناهنجاری استخوانی در ستون فقرات می‌باشند. به عنوان مثال، در بیشتر نوزادان ممکن است ستون مهره‌ها بطور کامل بسته^۸ نشده باشد. علاوه بر این ستون فقرات برخی از نوزادان طی سال اول زندگی، ممکن است دچار انحناهای غیر طبیعی به سمت راست و چپ (اسکولیوز) و در دوران نوجوانی دچار انحناهای روبه جلو و عقب ستون فقرات (کیفوز) به ویژه در مهره‌های ناحیه گردن گردند (تصویر ۳).

در موارد شدید، کیفوز پیشرونده ممکن است منجر به مشکلات تنفسی شود. علاوه بر این، بعضی از نوزادان مبتلا به دیسپلازی دیستروفیک دارای ناهنجاری‌های مشخص در قسمت سر و صورت، مانند پیشانی برجسته و بلند غیرطبیعی، کوچکی غیرطبیعی فک^۹، سقف دهانی بلند و شکاف کام می‌باشند. شکاف کام در ۲۵٪ تا ۶۰٪ نوزادان مبتلا گزارش شده است که ممکن است مشکلات تغذیه و تنفسی ایجاد کند. علاوه بر این، در برخی از نوزادان مبتلا ناهنجاری بافت غضروف در نای، حنجره و برونش ممکن است باعث تنگی و کلاپس مجاری هوایی گردد. در چنین حالتی، منجر به انسداد مجاری تنفسی می‌گردد که تهدید کننده حیات است همچنین به دلیل ساختار غیر طبیعی سیستم صوتی، صدای این افراد اصطلاحاً تودماغی^{۱۰} به گوش می‌رسد. همچنین تقریباً یک سوم نوزادان و کودکان مبتلا به دیسپلازی دیاستروفیک دچار اختلالات دندان‌های مانند دندان‌های کوچک غیر طبیعی و دندان‌های متراکم و نامنظم می‌باشند.



(تصویر ۴) کیست لاله ی گوش



(تصویر ۳) کیفوز و اسکولیوز در کودک مبتلا

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پیش از تولد (جنین)

تشخیص دیسپلازی دیستروفیک در موارد دارای سابقه قبلی خانوادگی در سه ماهه اول با انجام تست ژنتیکی و بررسی ژن

۱ - Metatarsals
۲ - Clubfoot
۳ - Talipes Valgus
۴ - Metatarsus Adductus

۵ - Talipes Equinus
۶ - Talipes Equinovarus
۷ - Abduction
۸ - Spina Bifida Occulta

۹ - Micrognathia
۱۰ - Hyponasality



DTSD بر روی نمونه‌ی آمینوسنتز یا CVS امکان پذیر است. در دیگر موارد جنین مبتلا در سه ماهه دوم از طریق سونوگرافی قابل تشخیص است. در طی اولتراسونوگرافی جنین، تشخیص دیسپلازی دیستروفیک به دلیل وجود ناهنجاری‌های فیزیکی مشخصی از قبیل کوتاهی استخوان انگشتان، انحراف روبرو خارج شست، (hitchhiker thumbs)، پاچنبری، و دیگر یافته‌های فیزیکی امکان پذیر است.

تشخیص بعد از تولد (نوزاد)

در اغلب موارد تشخیص مبتلایان دیسپلازی دیستروفیک بر اساس ارزیابی بالینی کامل و شناسایی یافته‌های فیزیکی به راحتی امکان پذیر است و صورت شک می‌توان در نهایت با انجام آزمایشات تکمیلی مختلف مانند تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری بیماری را تأیید کرد. به عنوان مثال، بررسی‌ها تخصصی مانند CT و



(تصویر ۵) یافته‌های رادیولوژیکی در افراد مبتلا

MRI ممکن است برای تشخیص و تأیید برخی از اختلالات اسکلتی که با دیسپلازی دیستروفیک همراه است، مورد استفاده قرار گیرد (تصویر ۵). تست شنوایی سنجی همچنین ممکن است برای بررسی نقص شنوایی که در برخی از کودکان مبتلا به دیسپلازی دیستروفیک وجود دارد، انجام شود.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری با وضعیت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد و تقریباً همه‌ی موارد به دلیل جهش‌های به ارث رسیده از طرف والدین ایجاد می‌شوند. در این الگوی توارثی برای ایجاد بیماری بایستی هر دو نسخه ژن در سلول دچار جهش گردد. پس اگر یک فرد یک ژن طبیعی و یک ژن برای این بیماری را دریافت کند (ناقل) معمولاً علائم را نشان نمی‌دهد. به طور معمول در بیماری‌های اتوزوم مغلوب فرد مبتلا دارای والدینی است، که هر کدام یک نسخه از ژن جهش یافته (ناقل) را دارند و خطر ابتلا فرزندی مبتلا برای هر بارداری ۲۵٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان دیسپلازی دیستروفیک بر اساس علائم خاصی که در هر فرد ظاهر می‌شود، صورت می‌گیرد. برای رسیدن به درمانی قابل قبول تلاش‌های هماهنگ تیمی از متخصصان از جمله پزشک متخصص ارتوپد، متخصص جراحی، متخصصین دندانپزشکی (orthodontics) متخصصین شنوایی سنجی (audiologists) و دیگر متخصصین ضروری است. اتخاذ نوع و روش مناسب درمان (درمان اصلاحی و حمایتی) برای این بیماران بستگی به شدت ناهنجاری و اختلال در فرد بیمار دارد. روش‌های جراحی برای اصلاح ناهنجاری‌های مرتبط با بیماری یکی از گزینه‌های اصلی می‌باشد در برخی موارد، فیزیوتراپی همراه با اقدامات جراحی می‌تواند در بهبود توانایی فرد مبتلا بسیار مفید باشد. علاوه بر این، در موارد همراه با ناهنجاری دندانی، ارتودنسی و جراحی دندان می‌تواند برای تصحیح این ناهنجاری در کودکان مبتلا، انجام گیرد. تزریق استروئید و سایر اقدامات همچنین می‌تواند برای کمک به کاهش ضایعات گوش که اغلب در نوزادان مبتلا به این اختلال دیده می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد. به منظور جلوگیری از بروز مجدد بیماری مشاوره ژنتیکی برای افراد مبتلا به بیماری و خانواده‌های آن‌ها مفید خواهد بود.



استئوژن‌زایمپر فکتا

Osteogenesis Imperfecta; OI

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Brittle Bone Disease
- Ekman-Lobstein Disease
- Lobstein Disease (Type I)
- Vrolic Disease (Type II)
- Blue-sclera Syndrome
- Fragile-Bone Disease

توصیف بیماری (Description)

استئوژن‌زایمپر فکتا یک بیماری ارثی نادر است که در آن اختلال در ساخت پروتئین کلاژن وجود دارد و به طور عمده استخوان‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. پروتئین کلاژن از فراوان‌ترین پروتئین‌ها می‌باشد که در سرتاسر بدن وجود دارد و از اجزای اصلی ساختمان استخوان‌ها، پوست، عضله‌ها، تاندون‌ها و رباط‌های بدن می‌باشد. پس نقص در این پروتئین باعث اختلال در این بافت‌ها، خصوصاً استخوان‌ها می‌گردد. استئوژن‌زایمپر فکتا به معنی تشکیل ناقص استخوان است. افراد مبتلا به این بیماری دارای استخوان‌هایی بوده که اغلب در اثر ضربات خفیف و یا بدون هیچ دلیلی می‌شکنند. در این افراد، وقوع چندین شکستگی شایع بوده و در موارد شدید، شکستگی‌ها می‌تواند قبل از تولد رخ دهد. در موارد خفیف‌تر شکستگی‌ها با فراوانی کمتری در طول زندگی فرد اتفاق می‌افتد.

۴۲

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری مردم را از هر قوم و نژادی مبتلا می‌کند. به طور کلی شیوع بیماری در سراسر دنیا ۶-۷ مورد در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد شده است. تعداد دقیق افراد مبتلا به OI در ایالات متحده (شیوع) مشخص نیست، اما به صورت تخمینی تقریباً ۲۰,۰۰۰ تا ۵۰,۰۰۰ فرد به این بیماری مبتلا هستند و شیوع کلی انواع مختلف آن، ۵ مورد در هر ۱۰,۰۰۰ نفر تخمین زده شده است. استئوژن‌زایمپر فکتا نوع ۱ و ۴ شایع‌ترین شکل‌های این بیماری می‌باشد که ۴-۵ نفر را در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر مبتلامی‌کند. استئوژن‌زایمپر فکتا مردان و زنان را به نسبت مساوی مبتلا می‌کند.

علت بیماری (Etiology)

علت این بیماری عدم یا کاهش ساخت کلاژن و یا اختلال در تجمع و بلوغ رشته‌های کلاژن می‌باشد. جهش در ژن‌های COL1A1، COL1A2، CRTAP و P3H1 باعث ایجاد بیماری می‌گردد. جهش در ژن‌های COL1A1 و COL1A2 بیش از ۹۰٪ تمام موارد این بیماری را ایجاد می‌کند. این ژن‌ها دستور ساخت پروتئین‌هایی را صادر می‌کنند که در تجمع کلاژن تیپ یک (type I collagen) استفاده می‌شوند. این نوع از کلاژن، فراوان‌ترین پروتئین در استخوان، پوست و سایر بافت‌های همبند (connective tissues) است. بافت‌های همبند باعث استحکام و ایجاد ساختارهای بدن می‌شوند.



بیشتر جهش‌های ایجاد کننده تیپ یک این بیماری، در ژن COL1A1 ایجاد می‌شوند. این تغییرات ژنتیکی موجب کاهش کلاژن تیپ یک تولید شده در بدن و به دنبال آن باعث شکننده شدن استخوان‌ها می‌شود. جهش‌های ایجاد کننده بیشتر موارد تیپ‌های دو، سه و چهار در ژن COL1A1 و یا ژن COL1A2 ایجاد می‌شوند. معمولاً این جهش‌ها، ساختار مولکول‌های کلاژن تیپ یک را تغییر می‌دهند. نقص در ساختار کلاژن تیپ یک، موجب ضعیف شدن بافت‌های همبند، به خصوص استخوان‌ها و ایجاد علائم بارز بیماری اختلال استخوان‌زایی می‌شود.

جهش در ژن‌های CRTAP و P3H1 باعث ایجاد موارد شدید و نادر اختلال این بیماری می‌شود. مواردی از بیماری که در اثر جهش در ژن CRTAP ایجاد می‌شوند در تیپ هفت (VII) و موارد ایجاد شده در اثر جهش در ژن P3H1 در تیپ هشت (VIII) طبقه بندی می‌گردند. پروتئین‌های تولید شده توسط این ژن‌ها برای تبدیل کلاژن به شکل بالغ خود، با یکدیگر همکاری می‌کنند. جهش در هر یک از این ژن‌ها در فرایند طبیعی تا خوردگی^۱، تجمع^۲ و ترشح مولکول‌های کلاژن اختلال ایجاد می‌کند. این اختلالات، بافت‌های همبند را ضعیف کرده و منجر به ناهنجاری‌های شدید استخوان و اختلالات رشد می‌شود.

در مواردی که علت ایجاد بیماری، جهش‌های شناخته شده در یکی از ژن‌های ذکر شده نمی‌باشد، عامل بیماری نامشخص است. این موارد شامل تیپ‌های پنج (V) و شش (VI) می‌باشد.

علائم بالینی (Clinical Features)

این بیماری حداقل به ۸ نوع دسته بندی می‌شود که توسط علائم و تظاهرات بالینی قابل شناسایی هستند، هر چند بین انواع مختلف آن همپوشانی‌هایی وجود دارد. همچنین در انواع مختلف استئوزنزیس ایمپرکتا علائم از بیماری به بیماری دیگر حتی در بیماران درون یک خانواده با یکدیگر متفاوت است. بعضی بیماران ممکن است هیچ شکستگی استخوانی را تجربه نکنند، در حالی که دیگر بیماران دچار شکستگی‌های پی در پی حتی بدون ضربه خوردن گردند. همچنین سن شروع شکستگی‌ها نیز می‌تواند خیلی متفاوت باشد. در ادامه به توصیف ۴ نوع اصلی و علائم مرتبط با آن‌ها خواهیم پرداخت.

..... نوع یک استئوزنزیس ایمپرکتا

این نوع شایع ترین و خفیف ترین نوع بیماری است. در اغلب موارد با شکستگی‌های متعدد استخوانی که معمولاً از کودکی تا دوران بلوغ اتفاق می‌افتد، مشخص می‌شود. شکستگی‌ها معمولاً هنگامی شروع می‌شوند که کودک مبتلا شروع به حرکت می‌کند. شکستگی در دوره نوزادی نادر است و فراوانی شکستگی‌ها معمولاً بعد از بلوغ کاهش می‌یابد. شکستگی‌های مکرر منجر به ضعیف شدن استخوان‌های بازوها و پاها شود. در این گروه از بیماران ساختار پروتئین کلاژن درست می‌باشد، ولی کلاژن به اندازه کافی ساخته نمی‌شود. تغییر شکلی در استخوان این افراد وجود نداشته یا تغییر شکل متخصری وجود دارد، ولی استخوان‌ها شکننده بوده و به راحتی شکسته می‌شوند.

یکی از ویژگی‌های متمایز مربوط به این افراد رنگ سفیدی چشم این بیماران می‌باشد، که ممکن است به آبی یا خاکستری متمایل شود. برخی افراد مبتلا به این نوع، ممکن است ناهنجاری‌هایی را که در گوش میانی و یا داخلی نشان دهند که موجب اختلال شنوایی می‌شود. از دست دادن شنوایی اغلب در دهه سوم زندگی رخ می‌دهد، با این حال، این می‌تواند به صورت زودرس در دهه دوم یا حتی زودتر رخ دهد. این افراد ممکن است صورت سه گوش و یک سر بزرگ غیر طبیعی^۱ داشته باشند. در حدود

۱ - Folding
۲ - Assembly
۳ - Macrocephaly



۵۰٪ موارد، افراد مبتلا کمبود رشد را بعد از تولد تجربه خواهند کرد و منجر به کوتاهی قد می‌شود. تقریباً ۲۰٪ از بزرگسالان مبتلا به نوع I مبتلا به انحنای غیر طبیعی ستون فقرات (اسکولیوز یا کیفوز) هستند. دیگر علائم مرتبط عبارتند از: مفاصل شل (اندام فوقانی)، هیپوتونی و پوست نازک که به راحتی کبود می‌شود. اعتقاد بر این است که یک زیرگروه در نوع I وجود دارد که در آن افراد مبتلا علاوه بر ویژگی‌های ذکر شده دچار اختلالات دندانی نیز می‌گردند و دندان‌های این بیماران به راحتی پوسیده و شکسته می‌شود.

..... نوع دو استئوزنر ایمپرفکتا

این نوع شدیدترین نوع بیماری است. پروتئین کلاژن در این بیماران ساختار غیر طبیعی دارد. در این بیماران قفسه سینه شکننده و کوچک می‌باشد و ریه به صورت طبیعی تکامل و رشد نیافته است، نوزادان مبتلا به این حالت، دچار مشکلات تنفسی خطرناک شده و اغلب مدت کوتاهی پس از تولد، می‌میرند. نوزادان مبتلا اغلب عوارض تهدید کننده‌ی زندگی را در هنگام تولد یا بلافاصله پس از تولد تجربه می‌کنند. نوزادان دارای وزن کم هنگام تولد هستند. علاوه بر این، اغلب نوزادان مبتلا دارای استخوان‌های بسیار شکننده و شکستگی‌های متعدد در هنگام تولد می‌باشد. همچنین در بعضی موارد، نوزادان مبتلا ممکن است نارسایی قلبی را تجربه کنند.

..... نوع سه استئوزنر ایمپرفکتا

این نوع با استخوان‌های بسیار شکننده، شکستگی‌های متعدد و استخوان‌های ناهنجار مشخص می‌شود. شکستگی‌های متعدد در هنگام تولد وجود دارد. شکستگی‌ها و ناهنجاری‌های استخوان‌های مختلف (اغلب دنده‌ها و استخوان‌های بلند) ممکن است به صورت پیش‌رونده باشد و در مراحل بعدی زندگی بدتر شود. قد این افراد کوتاه و رنگ سفیدی چشم آن‌ها متمایل به آبی است. بیماران ممکن است دچار تغییر شکل در ستون فقرات و مشکلات تنفسی شوند. همچنین نوزادان مبتلا ممکن است از نظر ظاهری صورتی مثلثی شکل، به علت پیشانی برجسته^۱ و فک غیر طبیعی کوچک^۲ داشته باشند.

در بعضی موارد، اختلالات شنوایی و دندان‌های رنگی و شکننده^۳ نیز می‌تواند وجود داشته باشد.

..... نوع چهار استئوزنر ایمپرفکتا

افراد مبتلا به نوع چهار OI دارای استخوان‌های شکننده هستند که اغلب به راحتی دچار شکستگی می‌شود. شکستگی‌ها قبل

از بلوغ شایع‌تر است. افراد مبتلا به ناهنجاری‌های خفیف تا متوسط می‌باشند و معمولاً کمتر از حد متوسط می‌باشند. بیماران ممکن است انحنای ستون فقرات (اسکولیوز و کیفوز) را نشان دهند. رنگ سفیدی چشم طبیعی است. ممکن است قد کوتاه و دندان‌های شکننده داشته باشند. تغییر شکل و دفرمیتی استخوان کم یا متوسط است.



(تصویر ۱) در اینجا به طور کلی علائم و تظاهرات بالینی نوزاد مبتلا به استئوزنر ایز را مشاهده می‌کنید.

۱ - Prominent

۲ - Forehead

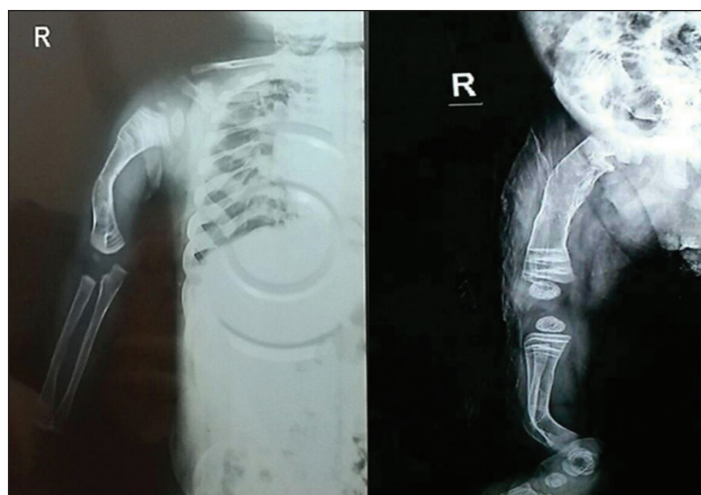
۳ - Dentinogenesis Imperfecta

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص این بیماری بر اساس ارزیابی بالینی، جزئیات تاریخچه‌ی خانوادگی و تست‌های اختصاصی امکان پذیر است. در کودکانی که شکستگی استخوانی با کوچک‌ترین ضربه ایجاد می‌شود، به وجود بیماری شک می‌شود. یک تشخیص دقیق‌تر ممکن است با انجام نمونه برداری از پوست به منظور بررسی کلاژن صورت گیرد. در نهایت به منظور تشخیص قطعی و نهایی نمونه برداری از خون فرد برای بررسی جهش ژنتیکی صورت می‌گیرد. اگر سابقه فامیلی از بیماری وجود دارد برای تشخیص اینکه جنین بیماری دارد یا نه، نمونه برداری از پرزهای کوریونی در دوران بارداری انجام می‌شود. با این حال در همه‌ی موارد بیماری با یک تست ژنتیکی تشخیص داده نمی‌شود در فرم شدید می‌توان به وسیله سونوگرافی زمانی که جنین ۱۶ هفته است بیماری را تشخیص داد.

پیش‌آگهی (Prognosis)

در نوع مادرزادی شدید در بدو تولد بالغ بر ۱۰۰ مورد شکستگی در استخوان‌ها دیده می‌شود و بیمار به علت خونریزی داخل جمجمه می‌میرد. هر چه شکستگی در سنین پایین‌تر ایجاد شود بیماری شدیدتر و پیش‌آگهی بدتر است، چنانکه در نوع شدید به دلیل شکستگی‌های متعدد، نارسایی تنفسی و خونریزی داخل جمجمه اتفاق افتاده و مرگ در بدو تولد رخ می‌دهد.



(تصویر ۲) دفورمیتی‌ها و شکستگی‌های استخوان‌ها را یک فرد مبتلا به استئوژنیزس ایمپرکتا مشاهده می‌کنید.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در بیشتر موارد استئوژنیزس ایمپرکتا دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب است. در این الگوی وراثتی یک نسخه از ژن تغییر یافته در هر سلول برای ایجاد بیماری کافی می‌باشد. بسیاری از مبتلایان به تیپ‌های یک (I) و چهار (IV)، جهش را از یک والد مبتلا به ارث می‌برند.

بیشتر نوزادان مبتلا به تیپ‌های شدیدتر این اختلال (مانند تیپ‌های دو و سه) فاقد سابقه خانوادگی می‌باشند. در این نوزادان، بیماری در اثر جهش‌های جدید در ژن‌های COL1A1 یا COL1A2 ایجاد می‌شود.

در موارد نادر این بیماری به شکل الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب ایجاد می‌گردد. در این الگوی وراثتی دو نسخه از ژن در هر سلول، تغییر یافته است. معمولاً والدین یک کودک مبتلا به بیماری با الگوی اتوزومال مغلوب، مبتلا نیستند اما دارای یک نسخه تغییر یافته ژن هستند.

بعضی از موارد تیپ سه دارای الگوی اتوزومال مغلوب هستند که معمولاً در اثر جهش در ژن‌هایی غیر از COL1A1 و COL1A2 ایجاد می‌شوند.

هنگامی که بیماری در اثر جهش در ژن CRTAP یا P3H1 ایجاد شود، دارای الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در حال حاضر درمان قطعی خاصی برای این بیماری وجود ندارد و هدف درمان اغلب به شکل حمایتی می‌باشد از درمان‌های دارویی مثل هورمون‌های جنسی، فلوراید، اکسید منیزیم استفاده شده ولی هیچ کدام جنبه درمان قطعی ندارد. طی سال‌های اخیر استفاده از ترکیبات بیفسفونات‌ها مانند آلدرونها در این بیماران به صورت دوره‌ای توانسته است، شرایط بالینی بیماران و تراکم استخوان‌های آن‌ها را بهبود بخشد و شیوع شکستگی‌ها و دردهای استخوانی را در آن‌ها کاهش دهد. وقتی استخوان شکسته می‌شود باید بطور مناسبی با گچ یا بریس درمان شود. هنگامی که استخوان بیمار مکرراً شکسته می‌شود یا شکستگی در یک استخوان جوش نمی‌خورد یا به علت شکستگی‌های مکرر در یک استخوان شکل آن تغییر می‌کند ممکن است نیاز به انجام عمل جراحی باشد.



سندرم پیررابین

Pierre Robin Syndrome; PRS

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Glossoptosis, Micrognathia, and Cleft Palate
- Robin Syndrome
- Pierre Robin Sequence

توصیف بیماری (Description)

سندرم پیررابین (PRS) یک اختلال نادر ژنتیکی است که با کوچکی فک پایین، قرارگیری زبان به سمت عقب حفره دهان^۱ و شکاف کام مشخص می‌شود. مهمترین علامت در این نوزادان مشکلات تنفسی به دلیل انسداد نسبی راه تنفس به وسیله زبان می‌باشد. اعتقاد بر این است که PRS ناشی از عوامل متعددی می‌باشد که منجر به یک سری تغییرات فیزیکی در حفره دهان می‌شود.

۴۷

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شکل خفیف این سندرم شایع‌تر است، در حالی که نوع پیشرفته نادر می‌باشد. اما به طور کلی شیوع این بیماری حدود ۱ در هر ۱۰,۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. صرف نظر از موارد وابسته به X، بیماری در هر دو جنس به یک میزان دیده می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

علت دقیق بروز این بیماری تاکنون مشخص نشده است. PRS می‌تواند در ضمیمه‌ی سایر سندرم‌ها از جمله سندرم استیکلر و میلر دیگر خود را نشان دهد. این رخداد بدان معناست که لوکوس‌های ژنی متعددی در اتیولوژی PRS نقش دارند. تا به امروز در چندین مطالعه گزارش‌هایی مبنی بر درگیری ناحیه‌ی کروموزومی 17q24 در موارد ایزوله‌ی PRS منتشر شده است. ۴ ژن کاندید در این ناحیه قرار دارد که احتمال می‌رود جهش در یکی از آن‌ها مسئول بروز فنوتیپ این بیماری است که محتمل‌ترین آن‌ها ژن SOX9 می‌باشد.

پروتئین این ژن یکی از فاکتورهای کلیدی تنظیمی مهم در شکل‌گیری استخوان‌ها در دوران جنینی محسوب می‌شود و جهش‌های آن در سایر ناهنجاری‌ها مانند دیسپلازی کامپوملیک گزارش شده است. با وجود اینکه جهش SOX9 در مبتلایان به PRS تأیید نشده است، بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند که بیان SOX9 در این بیماران کاهش می‌یابد. یکی از فرضیه‌های احتمالی این است که یک جهش در مناطق بالادست این ژن، ارتباط آن با Enhancer را با اختلال مواجه کرده است. ترانسلوکاسیون‌هایی که در این ناحیه در برخی از بیماران یافت شده‌اند، این فرضیه را تقویت می‌کند. با این وجود برای اظهار نظر قطعی در این زمینه احتیاج به بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

^۱ - Glossoptosis



علائم بالینی (Clinical Features)

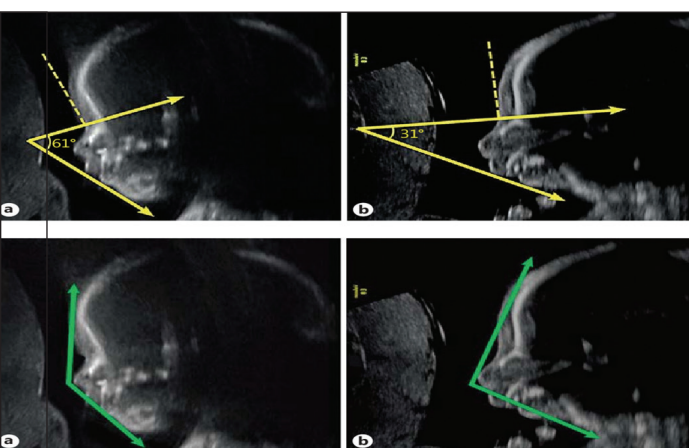
تغییرات فیزیکی این بیماری در طول تکامل اتفاق افتاده که منجر به تغییر آناتومیک حفره دهان می‌شود. در واقع فک پایین به صورت کوچک و به سمت پشت^۱ با یک شکل و موقعیت تغییر یافته قرار دارد. ناهنجاری‌هایی مثل یک شکاف U شکلی در سقف دهان بر تنفس و گفتار تاثیر می‌گذارد. از آنجا که اکسیژن و مواد غذایی هر دو از طریق دهان و گلو عبور می‌کنند، مشکلات تنفسی و تغذیه شایع است. به طور خاص، جابجایی زبان به پشت دهان، آن را به سمت گلو برده است. این ممکن است راه هوایی را مختل کند و دچار توقف تنفسی شود. این می‌تواند در شدت متفاوت، از حالت خفیف تا دیسترس شدید تنفسی تهدید کننده حیات وجود داشته باشد. این انسداد مجاری هوایی ممکن است حتی در طول شب اتفاق بیفتد و باعث آپنه تنفسی هنگام خواب گردد. علاوه بر این از آنجایی که مواد غذایی از طریق دهان و گلو به سمت دستگاه گوارش حرکت می‌کنند، مشکلات تغذیه‌ای نیز بدلیل حفره دهان غیرطبیعی ممکن است در این افراد وجود داشته باشد. بسته به شدت، این می‌تواند منجر به مسائل نظیر خفگی (آسپیراسیون) یا دیر وزن گرفتن در این افراد گردد. ریفلاکس اسید معده در کودکان مبتلا به PRS شایع می‌باشد. دیگر یافته‌های احتمالی PRS شامل مشکلات قلبی، عروقی و ریوی مانند فشار خون بالا در شریان‌های ریه، ناهنجاری‌های سیستم عضلانی اسکلتی، از جمله در بازوها، پاها، و ستون مهره نیز معمول است. التهاب گوش میانی که معمولاً با عفونت مکرر گوش همراه است، و نقایص چشم در خیلی از بیماران گزارش شده است. دندان‌های موجود در هنگام تولد یکی دیگر از یافته‌های معمول می‌باشد.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

PRS را می‌توان طی دوره ی جنینی با توجه به ویژگی‌های مشخصی که دارد با استفاده از تصویربرداری اولتراسوند تشخیص داد. با سونوگرافی معمولی، اندازه ی چانه می‌تواند ارزیابی گردد. می‌دانیم که فک پایین به طور قابل ملاحظه‌ای در سه ماهه سوم رشد می‌کند. اگر مشکوک به چانه‌ی کوچک شدیم به رشد چانه در طول بارداری توجه ویژه می‌شود.

در بالای ۶۰٪ از حاملگی‌های با چانه کوچک به نظر می‌رسد مایع آمنیوتیک بیشتر از حد طبیعی باشد. احتمالاً به دلیل آن است که کودک نمی‌تواند به خوبی قورت دهد. درحالی که جنین در رحم مادر مایع آمنیوتیکی که دور آن را فرا گرفته است را قورت می‌دهند و این کمک می‌کند که حجم مایع آمنیوتیک در سطح ثابتی نگه داشته شود. اگر جنینی نتواند به خوبی قورت دهد، میزان مایعات افزایش می‌یابد.

سونوگرافی با جزئیات بیشتر وقتی انجام می‌شود که بخواهند جنین را از نظر همه‌ی نقائص هنگام تولد بررسی کنند. ممکن است برای اینکه طی حاملگی کام نوزاد را بررسی کنند، از MRI نیز استفاده گردد (تصویر ۱).



(تصویر ۱) یافته‌های سونوگرافی در جنین مبتلا



ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

از آن جا که اطلاع دقیقی از اتیولوژی بیماری در دست نیست، تخمین دقیق ریسک کار دشواری است. به طور کلی در اغلب موارد این بیماری تک‌گیر^۱ می‌باشد و به استثنای مواردی که با یک سندرم همراهی نشان می‌دهند، خطر بروز مجدد آن اندک است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

مدیریت و درمان این بیماران روی سه جنبه‌ی بیماری متمرکز شده است. تغذیه و رشد، مشکلات تنفسی، جراحی اصلاحی. به منظور جلوگیری از مشکلات تنفسی قرار دادن کودک روی شکم می‌تواند به جلوگیری از افتادن زبان به سمت گلو کمک کند. اگر این کار مشکل انسداد راه هوایی را حل نکند، ممکن است دستگاه‌های خاص کوچکی در بینی قرار داده شود تا راه‌های هوایی باز شود. در نوزاد اگر انسداد مجاری هوایی شدیدتر باشد، در بیمارستان لوله‌ای در گلو قرار داده می‌شود و یا در موارد نادر جراح ممکن است با برش و قرار دادن تیوب در تراشه، نوزاد را در نفس کشیدن راحت تر کمک کند. همچنین به دلیل اختلال در بلعیدن و مکیدن به دنبال ناهنجاری فک مثل چانه کوچک، افتادگی زبان به طرف پایین و عقب دهان و شکاف کام، تغذیه این نوزادان به راحتی صورت نمی‌گیرد و در نتیجه این نوزادان دچار مشکلات تغذیه‌ای می‌باشند. علاوه بر این به دلیل مشکلات تنفسی و انسداد مزمن مجاری هوایی این نوزادان احتیاج به کالری بیشتری دارند. به منظور دریافت کالری کافی، بایستی روش‌های صحیح شیردهی به مادران این نوزادان آموزش داده شود و یا اینکه بطری‌های شیردهی خاص استفاده گردد. اگر مشکلات تغذیه برطرف نگردد و یا اینکه مشکلات تغذیه‌ای به حدی شدید باشد که نوزادان مبتلا قادر به تغذیه‌ی دهانی نباشند، تغذیه با کمک لوله بینی - معده^۲ ضروری می‌باشند. در برخی موارد جراحی برای بهبود ظاهر فک، ضروری است، زیرا فک پایین کوچک که در هنگام تولد مشاهده می‌شود، در بیشتر مواقع بعد از ۱۸ ماهگی به اندازه طبیعی می‌رسد. برای بستن شکاف کام، عمل جراحی معمولاً بین ۱۲ تا ۱۸ ماهگی انجام می‌شود (تصویر ۲).

اگر گفتار دچار اختلال شود، کودک باید توسط یک آسیب شناس گفتاری تحت نظر قرار گیرد. متخصص گوش و حلق و بینی و متخصصین گوش شنوایی می‌توانند مسائل مربوط به گوش و شنوایی پیگیری کنند. از دیگر مشکلاتی که می‌بایست توسط متخصصین مربوطه بررسی و رفع گردد، مشکلات چشم و دندان می‌باشد.



(تصویر ۲)



استئوپتروزیس Osteopetrosis

نام های دیگر (Synonym Names)

- Albers-Schonberg Disease • Marble Bone Disease
- Osteosclerosis Fragilis Generalisata

توصیف بیماری (Description)

استئوپتروزیس یک دیسپلازی استخوانی نادر ژنتیکی است که ابتداء در سال ۱۹۰۴ توسط رادیولوژیستی به نام البرز شونبرگ (Albers Schonberg) شناسایی شد. این بیماری با افزایش تراکم استخوانی به علت نقص در جذب استخوان توسط سلول های به نام استئوکلاست ها و در نتیجه باقی ماندن کندروئید کلسیفیه مشخص می شود. این منجر به تراکم یافتن استخوان ها با ساختاری معیوب می شود که آن ها را مستعد شکنندگی می سازد و حتی در برخی موارد با اختلالات اسکلتی همراه است . اگرچه علائم در افراد مبتلا به اشکال خفیف ممکن است تظاهر نیابد، اما صدمات جزیی می تواند منجر شکستگی استخوان های آن ها گردد .

این بیماری بر اساس الگوی توارث ، سن بروز ، شدت بیماری به زیر دسته هایی تقسیم می شود از جمله:

- Osteopetrosis, Autosomal Dominant; Adult type (ADO)
- Osteopetrosis, Autosomal Recessive; Malignant infantile Type (ARO)
- Osteopetrosis, Intermediate Autosomal (IAO)
- Osteopetrosis, X-Linked Recessive (XLO)

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع این بیماری در جمعیت های مختلف متفاوت است و مثلاً شیوع در یک ناحیه خاص در کاستاریکا ، سوئد ، روسیه و منطقه ی خاورمیانه بیشتر است . شکل اتوزوم غالب استئوپتروزیس شایع ترین شکل اختلال است که در ایالات متحده شیوعی در حدود ۱ در ۲۰،۰۰۰ نفر دارد. استئوپتروزیس اتوزوم مغلوب نادرتر است، که در حدود ۱ در ۲۵۰،۰۰۰ نفر اتفاق می افتد و اما شکل وابسته به X استئوپتروزیس بسیار نادر تر می باشد. همچنین مرد و زن تقریباً به یک نسبت مبتلا می شوند.

علت بیماری (Etiology)

جهش در حداقل ۹ ژن باعث ایجاد انواع مختلف استئوپتروزیس می شود. جهش در ژن CLCN7 مسئول حدود ۷۵٪ از موارد اتوزوم غالب استئوپتروزیس ، ۱۰٪ تا ۱۵٪ موارد اتوزوم مغلوب استئوپتروزیس و همه موارد شناخته شده غالب ناقص استئوپتروزیس است.



جهش‌های ژن TCIRG1 موجب حدود ۵۰٪ موارد اتوزوم مغلوب استئوپتروزیس می‌شوند. موتاسیون در ژن‌های دیگر در اشکال اتوزوم غالب و اتوزوم مغلوب کمتر شایع است. شکل وابسته به X استئوپتروزیس ناشی از جهش در ژن IKBKG است. همچنین در حدود ۳۰٪ از همه موارد استئوپتروزیس، علت بیماری ناشناخته است. ژن‌های مرتبط با استئوپتروزیس در ساخت، تکامل و عملکرد سلول‌های تخصصی به نام استئوکلاست‌ها دخیل هستند. این سلول‌ها در طی بازسازی استخوان بافت استخوانی را تخریب می‌کنند. این یک فرایند طبیعی است که استخوان قدیمی تخریب می‌شود و استخوان جدید برای جایگزینی آن ایجاد می‌شود. استخوان‌ها به طور مداوم بازسازی می‌شوند و این روند با دقت کنترل می‌شود تا اطمینان حاصل شود که استخوان‌ها قوی و سالم می‌مانند. جهش در هر یک از ژن‌های مرتبط با استئوپتروزیس منجر به ناهنجاری یا از دست رفتن استئوکلاست‌ها می‌شود. بدون استئوکلاست‌های عملکردی، استخوان‌های قدیمی هنگام شکل‌گیری استخوان‌های جدید، تخریب نمی‌گردند. در نتیجه، استخوان‌ها در سراسر اسکلت به شکلی غیرمعمول متراکم می‌شوند. این اختلال در بازسازی استخوان‌ها، زمینه‌ساز مشکلات و علائم ایجاد شده در استئوپتروزیس می‌باشد.

علائم بالینی (Clinical Features)

به طور کلی استئوپتروزیس با تراکم بیش از حد استخوان‌های سراسر بدن مشخص می‌شود. از جمله شکستگی‌ها، کاهش تولید سلول‌های خونی و از دست دادن عملکرد عصبی جمجمه که باعث کوری، ناشنوایی و یا فلج عصب صورت می‌شود. افراد مبتلا ممکن است عفونت‌های مکرر دندان‌ها و استخوان‌ها فک را تجربه کنند.



(تصویر ۲) در اینجا یک کودک مبتلا به استئوپتروزیس را مشاهده می‌کنید.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص استئوپتروزیس مبتنی بر ارزیابی کامل بالینی، سابقه ای دقیق از بیمار و انواع آزمایشات تخصصی و تکمیلی مانند تصویربرداری اشعه ایکس و اندازه‌گیری تراکم توده استخوانی (BMD) که افزایش می‌یابد، می‌باشد. یافته‌های اشعه ایکس اسکلتی بسیار تخصصی است و برای رسیدن به تشخیص کافی است. تصویربرداری روزنانس مغناطیسی (MRI) باید به منظور بررسی درگیری عصب جمجمه، هیدروسفالی و اختلالات عروقی انجام شود. افراد آسیب دیده باید به صورت منظم توسط چشم‌پزشک برای درگیری عصب بینایی مورد ارزیابی قرار گیرند. همچنین یافته‌های بیوشیمی مانند افزایش غلظت ایزوآنزیم BB کراتینین کیناز و اسید فسفاتاز مقاوم در برابر تارتارات (TRAP) می‌تواند به تشخیص کمک کند. از دیگر تست‌های پاراکلینیکی که می‌تواند به تشخیص کمک کند شامل سطوح کلسیم سرم، هورمون پاراتیروئید، فسفر، کراتینین، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، لاکتات دهیدروژناز، ایزوآنزیم کراتین کیناز (به ویژه کراتین کیناز BB) و شمارش کامل سلول‌های خونی می‌باشد.

تست ژنتیکی می‌تواند جهش در بیش از ۹۰٪ موارد را به طور دقیق مشخص کند. این تست‌ها همچنین می‌تواند اشکال



استئوپتروزیس را نیز از هم تفکیک کند، در نتیجه می توان روش ها و برنامه های مدیریتی درمانی خاصی را با توجه به نوع اختلال برای بیمار اتخاذ کرد . بیوپسی استخوان گاهی اوقات برای تأیید تشخیص انجام می شود، هرچند به طور معمول انجام نمی شود، زیرا این یک روش تهاجمی و پر خطر است. به طور کلی به منظور رسیدن به تشخیص دقیق علاوه بر انجام تست های فوق احتیاج به همکاری متخصصین مختلف می باشد. همچنین تشخیص پیش از تولد در خانواده هایی که جهش ژنتیکی آن ها شناسایی شده است، امکان پذیر می باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در حال حاضر تنها درمان شناخته شده ی موثر برای استئوپتروزیس نوزادی بدخیم اتوزومی مغلوب، پیوند سلول های بنیادی خون ساز (HSCT^۱) می باشد که امکان بازسازی استخوان را با استفاده از استئوکلاست های حاصل از دهنده ها فراهم می کند. مطالعات ژنتیکی برای تعیین اینکه آیا HSCT مناسب است مهم است، زیرا وجود جهش های خاص (ژن RANKL) برای پیوند نامناسب است و سودی نخواهند داشت . در فرم های خفیف استئوپتروزیس مهم است که مزایا و معایب این کار را مقایسه کرد، زیرا خطرات احتمالی مرتبط با HSCT مانند رد پیوند، عفونت شدید و احتمال مرگ به دلیل سطح بسیار بالای کلسیم خون در سال اول وجود دارد . برای بیمارانی که HSCT برای آن ها مناسب نیست ، ممکن است کورتیکواستروئیدها تجویز شود، اما هنوز شواهد کافی برای حمایت از مصرف روزمره آن ها وجود ندارد.

گاما-1b (Actimmune) توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شد. این دارو باعث تأخیر در روند پیشرونده ی بیماری در افراد مبتلا به استئوپتروزیس شدید بدخیم نوزادی می شود.

تغذیه خوب برای بیماران مبتلا به استئوپتروزیس بسیار مهم است، از جمله استفاده از مکمل های کلسیم و ویتامین D در صورتی که سطح کلسیم در خون پایین باشد. همچنین مشاوره ژنتیکی برای خانواده هایی که این اختلال رخ می دهد، توصیه می شود.



آتلاستئوژنز

Atelosteogenesis Type III

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• AO3 • AOIII • Atelosteogenesis type 3

توصیف بیماری (Description)

آتلاستئوژنز گروهی از بیماری‌های هتروژن اطلاق می‌شود که علائم بالینی آن‌ها همپوشانی دارند، اما به دلیل جهش در ژن‌های مختلف اندکی از نظر فنوتیپی متمایز می‌باشند. اما به طور کلی همه این بیماران علائم اسکلتی عضلانی را نشان می‌دهند که از بدو تولد قابل تشخیص است. در AO3 علائم شاخصی مانند کوتولگی ریزوملیک، ناهنجاری‌های اسکلتی قفسه سینه، جابجایی مفاصل مختلف، پاچماقی و گاهاً مرگ زودرس اتفاق می‌افتد. این بیماری از الگوی توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کند و به دلیل جهش در ژن کدکننده فیلامین B رخ می‌دهد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع دقیق این بیماری مشخص نیست. تاکنون کمتر از ۲۵ مورد از آن گزارش شده است. بیماری در بدو تولد خود را نشان می‌دهد.

علت بیماری (Etiology)

جهش در ژن FLNB باعث ایجاد بیماری Atelosteogenesis Type III می‌شود. این ژن دستورالعمل‌های لازم برای تولید پروتئین فیلامین B را در خود جای داده است. این پروتئین با ایجاد یک شبکه با پروتئین‌های دیگر، به شکل‌گیری ساختار طبیعی سلول کمک می‌کند و به سلول اجازه می‌دهد متناسب با فعالیت خود تغییر شکل دهد. یکی از پروتئین‌هایی که فیلامین B به آن متصل می‌شود، اکتین است که به عنوان یک جز اصلی اسکلت سلولی شناخته می‌شود. نحوه‌ی انشعابات اکتین در پاسخ به سیگنال‌های مختلف منجر به تغییرات شکل سلول و حرکت آن در طول تکوین می‌شود. نقش فیلامین B در تنظیم این فرایند قبل از تولد بسیار مهم است. فیلامین B به طور گسترده‌ای در مراحل اولیه‌ی جنینی در کندروسیت‌ها بیان می‌شود و زمینه تبدیل آن‌ها به استخوان را فراهم می‌کند. جهش در این ژن سبب تولید نوعی از این پروتئین می‌شود که در فرایند تمایز کندروسیت‌ها اختلال ایجاد می‌کند از این رو بیشتر علائم بیمار در سیستم اسکلتی و غضروف‌ها دیده می‌شود. جهش‌های این ژن در بیماری‌های دیگری از جمله سندرم لارسن، Spondyllocarpotarsal synostosis syndrome، AO I^۴ گزارش شده‌اند که در همه‌ی این بیماری‌ها درگیری‌های اسکلتی و غضروفی دیده می‌شود.



علائم بالینی (Clinical Features)

AO3 اختلالی است که رشد و تمایز استخوان‌ها را در سراسر بدن تحت تاثیر قرار می‌دهد. افراد مبتلا با پاهای با چرخش رو به بالا و به سمت داخل (clubfeet) و دررفتگی در لگن، زانوها و آرنج متولد می‌شوند. ممکن است استخوان‌های ستون فقرات، قفسه سینه، لگن و دیگر اندام‌ها به درستی شکل نگرفته باشند و یا بخشی از این استخوان‌ها وجود نداشته باشند. در نتیجه این ناهنجاری‌های استخوانی، افراد مبتلا دست‌ها و پاهای کوتاهی^۱ دارند. دست‌ها و پاهای این افراد پهن و دارای انگشتان بلند و بزرگی هستند که ممکن است همیشه به صورت خم شده (camptodactyly) و یا چسبیده به هم (syndactyly) باشند. علائم چهره‌ای شامل پیشانی بزرگ و فاصله بیش از حد چشم‌ها (hypertelorism) می‌باشد. در حدود نیمی از افراد مبتلا شکاف کام (cleft palate) قابل تشخیص است (تصویر ۱ و ۲).



(تصویر ۲) ناهنجاری‌های اسکلتی



(تصویر ۱) دست و پای کوتاه

ناهنجاری‌های متعدد اسکلتی در بیماران

از آنجا که بیماران معمولاً در ساختار استخوان‌های قفسه سینه دچار ناهنجاری می‌باشند، عملکرد ریه‌ها نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرد؛ در نتیجه نوزادان مبتلا یا بصورت مرده به دنیا می‌آیند و یا به دلیل اختلال تنفسی (apnea) و عفونت، مدت کوتاهی پس از تولد فوت می‌کنند.

بیمارانی که دوره‌ی نوزادی را پشت سر می‌گذارند از مشکلات یادگیری و مهارت‌های زبانی ضعیف رنج می‌برند که احتمالاً به دلیل کاهش اکسیژن رسانی به مغز رخ می‌دهد و ناشی از مشکلات ریوی می‌باشد. بیماران به دنبال مشکلات ارتوپدیک، در راه رفتن و یا ایستادن نیز با مشکل روبرو می‌باشند (تصویر ۳).



(تصویر ۳) نوزاد تازه متولد شده با علائم بیماری



تشخیص بیماری (Diagnosis)

افراد بیمار معمولاً با معاینه‌ی بالینی و یک تصویر رادیوگرافی کل بدن (X-ray) به تشخیص می‌رسند. این تشخیص بالینی با تست ژنتیکی بررسی جهش ژن FLNB تأیید می‌شود. بررسی پیش از تولد نیز برای این بیماری از هفته‌ی ۲۰ بارداری توسط اولتراسوند ممکن است.

با وجود اینکه بیشتر موارد این بیماری به صورت اسپورادیک بروز پیدا می‌کنند، اما در صورت وجود سابقه‌ی بیماری در یک خانواده گزینه‌ی تست ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) نیز در دسترس است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

الگوی توارث این بیماری اتوزوم غالب است ولی اکثر موارد آن تک‌گیر هستند. در برخی موارد یکی از والدین شکل خفیفی از علائم (مانند سندرم لارسن) را نشان می‌دهند.

به نظر می‌رسد که شکل خفیف بیماری به علت موزایسیسم در والدین بروز پیدا می‌کند، و با انتقال به فرزندان، شکل شدید AO3 خود را نشان می‌دهد. بنابراین وجود شکل خفیف از سندرم لارسن در والدین می‌تواند خطر ابتلای فرزند را به طور بالقوه‌ای افزایش دهد. اگر والدین نشانی از مشکلات اسکلتی و مفصلی نداشته باشند، خطر ابتلای فرزند بعدی بسیار اندک است. البته موزایسیسم گنادی همواره باید مد نظر قرار داده شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

این بیماران معمولاً با ناهنجاری‌های اسکلتی گسترده متولد می‌شوند از این رو معمولاً در سال‌های ابتدایی زندگی به عمل‌های جراحی ارتوپدی متعددی نیاز دارند.

سین داکتیلی از جمله علائمی است که معمولاً با عمل جراحی قابل اصلاح است. به دلیل مشکلات ساختاری که در استخوان‌ها و مفاصل پای مبتلایان وجود دارد، توانایی حرکتی این کودکان محدود است. اصلاح مشکلات اسکلتی این افراد با عمل جراحی و فیزیوتراپی می‌تواند در توانایی‌های حرکتی این افراد بهبود ایجاد کند. اسکولیوزهای خفیف این افراد با فیزیوتراپی و Brace تاحدودی قابل مدیریت است.

در موارد شدیدتر ممکن است نیاز به جراحی داشته باشند. با این وجود به دلیل محدودیت در ظرفیت تنفسی برخی مبتلایان، استفاده از جراحی برای درمان اسکولیوز با ریسک‌هایی همراه است که انتخاب این گزینه درمانی را با چالش‌هایی مواجه می‌کند. به طور کلی یک دستورالعمل مشخص برای درمان این بیماران وجود ندارد، و درمان آن‌ها به مدیریت مشکلات اسکلتی مبتلایان محدود می‌شود.



دیسپلازی کرانیوفرونتونازال Craniofrontonasal Dysplasia

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• CFND • CFNS • Craniofrontonasal Syndrome • Craniofrontonasal Dysostosis

توصیف بیماری (Description)

دیسپلازی کرانیوفرونتونازال (CFND) یک اختلال بسیار نادر توارثی است که با ناهنجاری‌های ناحیه صورت، اسکلتی و پوستی شناخته می‌شود. علائم اصلی این بیماری می‌توانند شامل فاصله بیش از حد چشم‌ها، شکاف در نوک بینی، دهان بزرگتر از حالت عادی، ناهنجاری‌های انگشتان دست یا پا و عدم شکل‌گیری صحیح ناحیه میانی صورت باشند. همچنین ممکن است سر این افراد به دلیل بسته شدن زودهنگام بعضی از استخوان‌های جمجمه، شکل نامعمولی به خود بگیرد. این بیماری به دلیل جهش در ژن EFNB1 با توارث وابسته به X غالب رخ می‌دهد. نکته جالب در مورد این بیماری این است که افراد مونث نسبت به مذکر علائم شدیدتری از بیماری را نشان می‌دهند. درمان این افراد معمولاً با جراحی اصلاحی شکل جمجمه و یا جراحی‌های اصلاحی ناهنجاری‌های صورت انجام می‌شود.

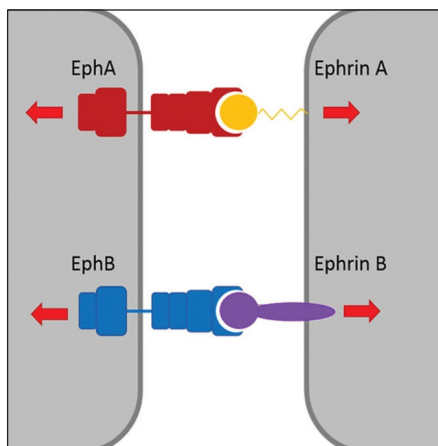
۵۶

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع بیماری حدود ۱/۱۲۰۰۰۰ تولد است. بیماری بیشتر در جنس مذکر دیده می‌شود. برخلاف سایر بیماری‌های وابسته به X غالب، دختران با شدت بیشتری علائم بیماری را نشان می‌دهند.

علت بیماری (Etiology)

همانطور که ذکر شد، این بیماری به علت جهش در ژن EFNB1 رخ می‌دهد. این ژن روی بازوی بلند کروموزوم (Xq13.1) قرار گرفته است به همین دلیل از الگوی توارث وابسته به X غالب تبعیت می‌کند. محصول این ژن یک پروتئین غشایی به نام Ephrin-B1 است که به عنوان یک لیگاند به یک دسته از گیرنده‌های تیروزین کینازی به نام Eph متصل می‌شود (تصویر ۱). این اتصال مسیرهای پیام‌رسانی متعددی را تنظیم می‌کند که در تقسیم، مهاجرت و تمایز سلول‌ها و بازآرایی اسکلت سلولی نقش دارند. نمو صحیح نورون‌ها (بویژه آکسون‌ها) و سلول‌های اپی‌تلیالی عروق از دیگر مواردی به شمار می‌روند که به شکل‌گیری صحیح این اتصالات بسیار وابسته هستند. علاوه بر این به نظر می‌رسد که اتصال مناسب بین افرین-B1 و Eph یک نقش مهم در کنترل شکل‌گیری Gap junctions دارد. Gap junctions ساختارهایی کانال مانند در غشای سلول‌های مجاور هستند که بسیاری از یون‌ها و مولکول‌های کوچکی که در تنظیم متابولیسم و مسیرهای سیگنالینگ نقش دارند، از طریق آن به سرعت بین سلول‌ها مبادله می‌شوند. این ساختارها نقش بسیار مهمی در رشد و نمو بسیاری از بافت‌ها (بویژه استخوان‌ها) در دوران جنینی ایفا می‌کنند. به نظر می‌رسد که علائم اسکلتی این بیماران به دلیل این جنبه از عملکرد پروتئین رخ می‌دهد.



(تصویر ۱) خانواده‌ی پروتئینی Ephrin. به طور کلی این خانواده از پروتئین‌ها در دو دسته‌ی A و B طبقه‌بندی می‌شوند که به ترتیب به گیرنده‌های EphA و EphB متصل می‌شوند. دسته‌ی A به وسیله‌ی لیپیدهای لپیدی به غشا متصل می‌شوند در حالی که دسته‌ی B پروتئین‌های غشاگذر هستند. با اتصال این پروتئین‌ها به گیرنده‌های خود مسیرهای پیام‌رسانی متعددی در سلول‌ها فعال می‌شوند که در تنظیم قطبیت، مهاجرت و اسکلت سلولی نقش دارند. جهش در ژن‌های کدکننده‌ی این پروتئین‌ها، در رشد و نمو بافت‌های متعددی در دوران جنینی اختلال ایجاد می‌کند.

علائم بالینی (Clinical Features)

اگرچه علائم در CFND میان افراد مختلف متغیر است، اما شایع‌ترین علائم گزارش شده در این افراد شامل هایپرتلوریسم، وجود یک شکاف در نوک بینی^۱، براکی سفالی، جلوآمدگی پیشانی^۲، عدم تقارن اجزاء چهره و استرابیسم می‌باشند (تصویر ۲). همچنین ناهنجاری‌های اسکلتی در این بیماران شایع است که می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- Coronal Synostosis
- Scoliosis
- Lordosis
- Pectus Excavatum



(تصویر ۲) علائم چهره‌ای

گاهی نیز ممکن است شکاف کام/لب، گوش‌های پایین‌تر از حالت طبیعی^۳، و گردن پره دار^۴ مشاهده شود. دختران مبتلا معمولاً از ۲-۳ ماهگی به بعد دارای موهای ضخیم، سیم‌مانند و فردار می‌شوند.

همچنین ناهنجاری‌های انگشتان دست یا پا مانند syndactyly و clinodactyly نیز گزارش شده است.

ویژگی‌های دیگر که با CFND مرتبط هستند ممکن است شامل عدم قرار گیری استخوان scapula در جایگاه صحیح که

۱ - Bifid Nasal Tip
۲ - Frontal Bossing
۳ - Low-Set Ears
۴ - Webbed Neck



منجر به علامتی به نام Sprengel deformity می‌شود و ناهنجاری‌های استخوان clavicle باشد. زنان مبتلا ممکن است ناهنجاری‌هایی در رحم داشته باشند که منجر به افزایش خطر سقط هنگام بارداری شود. مجموعه‌ای دیگر از علائم ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- Hypotonia
- Sensorineural Deafness
- Depressed Nasal Bridge
- Diaphragmatic Hernia
- Hypoplasia of Corpus Collosum
- Shawl Scrotum
- Hypospadias
- Cryptorchidism
- Down-Sloping Shoulders

تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً تشخیص CFND پس از یک معاینه بالینی دقیق ویژگی‌های ظاهری بیمار صورت می‌گیرد. تست‌های ژنتیک مولکولی از قبیل انواع PCR و تکنیک NGS برای تعیین جهش‌های مختلف ژن EFNB1 در دسترس می‌باشد. همچنین می‌توان این بیماری را پیش از تولد به کمک اولتراسوند و تکنیک‌های مولکولی به کمک نمونه‌های CVS و یا آمنیوسنتز تشخیص داد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

از آن‌جا که الگوی توارث بیماری وابسته به X غالب است، همه دختران یک مرد مبتلا، با این ناهنجاری متولد خواهند شد. گاهی ممکن است یک مرد حامل جهش در ژن مسئول بیماری باشد، اما کاملاً بدون علامت باشد که در این صورت خطر زیادی متوجه فرزندان دختر این فرد خواهد بود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

به طور کلی درمان این بیماری نیاز به تیمی از متخصصین حوزه‌های مختلف پزشکی دارد. درمان‌ها عمدتاً حمایتی و علامتی است. این درمان براساس ناهنجاری خاص موجود، شدت آن‌ها در هر بیمار و زمان تشخیص صورت می‌گیرد. جراحی می‌تواند به منظور اصلاح ناهنجاری‌های جمجمه، صورت و دست و پاها انجام شود. سن مناسب برای جراحی بسته شدن استخوان‌های جمجمه ۶-۹ ماهگی است. این کار سبب کاهش فشار داخل جمجمه‌ای و پیشگیری از آسیب‌های بعدی خواهد شد. جراحی زودتر از این زمان، شانس موفقیت عمل را کاهش می‌دهد. همچنین جراحی به منظور کاهش پهنای بینی و برداشتن پره‌ی گردنی صورت می‌گیرد. معمولاً توصیه می‌شود برای درمان orbital hypertelorism تا سن ۵-۸ سالگی صبر کرد، سپس مداخلات لازم صورت گیرد. مشاوره ژنتیک نیز به منظور پیشگیری از بروز بیماری و مدیریت آن مخصوصاً در خانواده‌هایی که جهش شناخته شده وجود دارد، توصیه می‌شود.



پیکنودیزوستوزیس Pyknodysostosis

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Pyknodysostosis • PKND • PYCD

توصیف بیماری (Description)

پیکنودیزوستوزیس یک اختلال ژنتیکی نادر است که در سال ۱۹۶۲ توسط ماروتکس و لامی با ویژگی‌های خاص صورت و ناهنجاری‌های اسکلتی توصیف گردید. این اختلال همچنین به عنوان سندرم Toulouse-Lautrec شناخته می‌شود، که به خاطر هنرمند مشهور فرانسوی نامیده می‌شود که تصور می‌شد مبتلا به این بیماری است. این بیماری متعلق به یک گروه بزرگتر از بیماری‌ها به نام اختلالات ذخیره ای لیوزوم می‌باشد. لیوزوم‌ها در محفظه‌های غشایی درون سلول قرار دارند و حاوی آنزیم‌هایی هستند که مولکول‌های بزرگ مانند پروتئین، کربوهیدرات و چربی‌ها را به واحدهای کوچک‌تر و سازنده تجزیه می‌کنند. یکی از این آنزیم‌ها کاتسپین K می‌باشد که سطح پایین یا عدم فعالیت این آنزیم (در پیکنودیزوستوزیس)، منجر به تجمع غیرطبیعی مواد سمی در لیوزوم می‌شود.

افراد مبتلا ممکن است دارای استئواسکلروز باشند. استئواسکلروز وضعیتی است که با سخت شدن و متراکم شدن غیر طبیعی استخوان و به دنبال آن ناهنجاری ظاهری استخوان‌ها همراه است. همچنین افراد مبتلا مستعد شکستگی‌های مکرر هستند. این افراد رشد می‌کنند، اما ممکن است کوتاه‌تر از حد انتظار باشند^۱. هوش تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد و به نظر نمی‌رسد که این اختلال تهدید کننده زندگی باشد. شدت اختلال، از جمله فراوانی شکستگی‌ها، قد افراد و دیگر علائم می‌تواند در بین افراد مختلف، متفاوت باشد. علائم بیماری پیکنودیزوستوزیس بسیار شبیه به استئوپتروزیس و کلیدودوکرانیال دیسپلازی است. استئوپتروزیس نیز یک اختلال است که با استخوان‌های متراکم غیرطبیعی که مستعد شکستگی است، مشخص می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری یک اختلال بسیار نادر است که به نسبت مساوی مردان و زنان را مبتلا می‌کند. تا کنون حدود ۲۰۰ نفر با این اختلال گزارش شده است. به طور تخمینی حدود ۱ نفر را در هر ۱/۷ میلیون نفر مبتلا می‌کند. البته بایستی توجه داشت که این بیماری به دلیل اینکه بروز بسیار پایینی دارد و اینکه علائم مشترکی که با دیگر اختلالات مشابه دارد، ممکن است تشخیص داده نشود و یا اینکه اشتباه تشخیص داده شود که این مسئله باعث مشکل شدن تعیین فراوانی واقعی بیماری در جمعیت عمومی می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

پیکنودیزوستوزیس یک اختلال لیوزومی ناشی از کمبود ژنتیکی در کاتسپین K (CTSK) می‌باشد، که ژن آن بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱ (1q21) قرار گرفته است. کاتسپین یک پروتئاز لیوزومی است که مسئول تخریب پروتئولیتیک در استئوکلاست‌ها می‌باشد.



پس نقص در این پروتئین سبب مشکلاتی در تخریب استخوان، تغییر شکل استخوان و به دنبال آن ناهنجاری های کرانیوفاشیال می گردد. در واقع در نتیجه کمبود آنزیم کاتپسین K، بدون اینکه تخریب استخوانی صورت گیرد، استخوان اندوستیال مداوم تشکیل می شود.

این مسأله منجر به استئواسکلروز جنرالیزه می شود و به همین دلیل این بیماران شدیداً مستعد شکستگی های استخوانی، استئومیلیت و سایر عوارض مرتبط با آن می باشند. پس به طور کلی کاتپسین K برای عملکرد طبیعی استئوکلست ضروری است.

علائم بالینی (Clinical Features)

ویژگی های این سندرم

- قد کوتاه
- برایکی سفالی
- انگشتان کوتاه و ضخیم
- بسته نشدن فونتanel ها و سوچورهای کرانیال
- پیشانی برجسته
- هیپوپلازی زاویه مندیبل
- فک عقب رفته و کوچک
- بینی منقاری
- دیسپلازی ترقوه
- استئواسکلروزیس
- شکستگی های متعدد استخوان های بلند و مندیبل از عوارض شایع این بیماری است (تصویر ۱).



(تصویر ۱) مشاهده برخی از علائم بالینی در فرد مبتلا پیکنودیزوستوزیس

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص مبتنی بر ارزیابی کامل بالینی، تاریخچه ی خانوادگی و تست های پاراکلینیکی تکمیلی و تأییدی مانند بررسی های رادیولوژیکی یا ژنتیکی صورت می گیرد.

در ارزیابی بالینی تکامل ناهنجار صورت، ناهنجاری های کرانیال شامل فونتanel ها و سوچورهای باز و پیشانی برجسته، شکنندگی استخوان ها در اثر ضربات نسبتاً خفیف، پوست چروک، ناهنجاری های ناخن و انگشت دیده می شود.

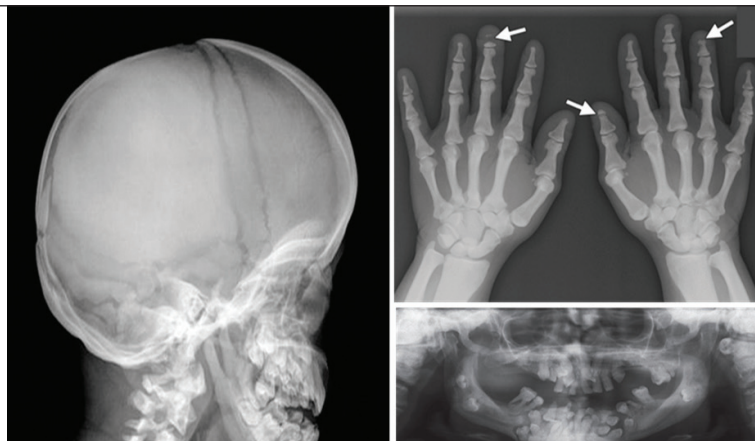
همانطور که گفته شد، اسکروز جنرالیزه خصوصیتی از پیکنودیزوستوزیس است، بنابراین شکستگی ها و استئومیلیت مندیبل از عوارض قابل ملاحظه به دنبال انجام جراحی های مینور مانند کشیدن دندان یا گذاشتن ایمپلنت محسوب می شوند. با این حال ریسک شکستگی و استئومیلیت فکی در بالغین بیشتر است، چرا که علاوه بر حذف تدریجی فضاهای مدولاری که طی فرآیند پیری رخ می دهند، تولید استخوان اندوستال نیز بدلیل بیماری افزایش می یابد. از طرفی کاهش واسکولاریته و قدرت سیستم ایمنی، نیز سبب افزایش ریسک استئومیلیت می گردد. پیکنودیزوستوزیس در تشخیص افتراقی با کلیدوکرانیال



دیسپلازی و استئوپتروزیس به دلیل وجود خصوصیات کلینیکی مشترک مطرح است. افزایش شکنندگی استخوانی، افزایش دانسیته استخوان و برجستگی پیشانی از جمله خصوصیات مشترک این دو بیماری است. با این حال استئوپتروزیس سبب ایجاد تنگی سوراخ‌های کرانیال و به دنبال آن اختلال در شنوایی، بینایی، هیدروسفالی و عقب ماندگی ذهنی می‌شود. حال آنکه چنین اختلالاتی در پیکنودیزوستوزیس مشاهده نمی‌گردد.

از دیگر علائم این افراد، اختلالات مربوط به فک و دندان از جمله رویش زود هنگام یا با تأخیر دندان‌ها، ریشه‌های کوتاه، هیپوپلازی مینا، دندان‌های شیری دو ردیفه در ماگزایلا و مندیبل، پوسیدگی شدید دندان، ماکروگلوپی، شیار کام و زاویه گونیال منفرد می‌باشد.

مطالعات اشعه ایکس می‌تواند بسیاری از تغییرات استخوانی مرتبط با بیماری را نشان دهد. برای مثال در ارزیابی رادیوگرافیکی استخوان‌های این افراد، اسکروز جنرالیزه اسکلتی، همراه با بسته شدن با تأخیر سوچورهای کرانیال و کوچکی سینوس‌های فرونتال قابل مشاهده است. البته نکته‌ای که در ارتباط با این افراد بایستی توجه داشت این است که در ابتدا تراکم غیرطبیعی استخوان‌ها به صورت خفیف می‌باشد و در دوران بعدی اسکروتیک‌تر می‌شود. در این افراد همچنین انتهای بند استخوان‌های انگشت دست و پا به صورت هیپوپلاستیک می‌باشد (تصویر سمت راست ۲).



(تصویر ۲) برای سفاکی، انگشت‌های هیپوپلاستیک و ناهنجاری‌های دندان در یافته‌های رادیولوژیکی

پارامترهای خونی و نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی، بخصوص سطح سرمی کلسیم و آلکالین فسفاتاز نرمال گزارش شد. هرچند مواردی از بالا بودن سطح کلسیم و پایین بودن سطح آلکالین فسفاتاز سرمی نیز گزارش شده است. تست ژنتیک مولکولی می‌تواند تشخیص پیکنودیزوستوزیس را تأیید کند. تست ژنتیک مولکولی می‌تواند جهش‌هایی را در ژن CTSK که باعث اختلال می‌شود شناسایی کند.

تشخیص پیش از تولد با اولتراسونوگرافی امکان پذیر نیست و تنها با کمک تست‌های ژنتیکی امکان تشخیص فراهم است، که البته لازمه‌ی انجام این رویکرد تشخیصی، شناسایی والدینی ناقل و تعیین احتمال و ریسک جنین مبتلا به بیماری وابسته است. برای انجام این تست احتیاج به نمونه‌ی آمینوسنتز یا CVS می‌باشد.



پیش‌آگهی (Prognosis)

همانطور که گفته شد استخوان‌های این بیماران شکننده می‌باشد و احتمال شکستگی استخوان‌ها، مخصوصاً استخوان‌های بلند به دنبال ضربه‌ها و صدمات کوچک در این افراد بیشتر است. همچنین احتمال شکستگی‌های مندیبل بدنبال انجام جراحی‌های مینور مانند کشیدن دندان یا گذاشتن ایمپلنت وجود دارد. به جز خطر شکستگی پیش‌آگهی این بیماران از سایر جهات خوب است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری با الگوی توارثی اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و تقریباً همه ی موارد به دلیل جهش‌های به ارث رسیده از طرف والدین ایجاد می‌شوند. به عبارتی دیگر والدین این افراد ناقلین جهش هستند و ریسک ایجاد بیماری برای هر بارداری ۲۵٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

برای این بیماری نیز تقریباً همانند همه‌ی بیماری‌های ژنتیکی درمانی قطعی و اساسی وجود ندارد. درمان‌ها به صورت درمان حمایتی، مدیریتی و تسکینی می‌باشد.

در حقیقت درمان‌ها به سمت علائم و مشکلات ایجاد شده در فرد، هدایت می‌شود. به منظور رسیدن به این هدف به تلاش‌های هماهنگ یک تیم متخصصان از جمله متخصصین اطفال، متخصصین ارتوپدی، متخصصین دندانپزشکی و دیگر متخصصان نیاز است.

به دلیل عدم وجود علائم و مشکلات جسمی در فرد و وجود مشکلات متعدد دندانی مانند پوسیدگی، بی‌نظمی دندان‌ها، اکثر مواقع نخستین بار به دندانپزشک مراجعه می‌کنند.

در نتیجه دندانپزشک می‌تواند اولین کسی باشد که با اطلاع از خصوصیات ظاهری و علائم به تشخیص بیماری کمک کرده و پیش‌آگهی آن را ارتقاء بخشد و آن‌ها را در انتخاب درمان مناسب یاری کند. به علاوه با تشخیص زود هنگام بیماری می‌توان از عوارض آن مانند شکستگی استخوان‌ها و استئومیلیت پیشگیری کرد.



سندرم پروتئوس Proteus Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم پروتئوس یک اختلال ژنتیکی پیشرونده است که بافت‌های با منشأ هر سه لایه جنینی (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) را می‌تواند درگیر کند. این اختلال با رشد بیش از حد و نامتقارن اندام‌های مختلف مشخص می‌شود. معمولاً نوزادان تازه متولد شده بدون علامت هستند تا زمانی که به سن ۶ تا ۱۸ ماهگی برسند.

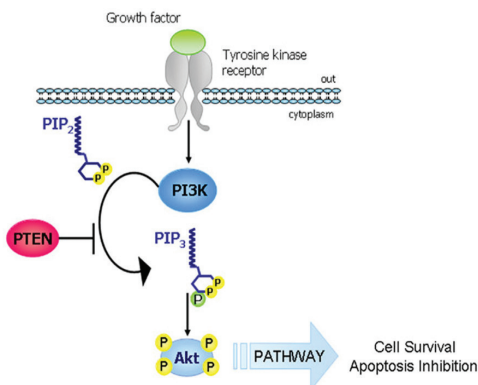
شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری فوق‌العاده نادر است و تاکنون حدود ۲۰۰ فرد مبتلا به آن در دنیا گزارش شده است. تشخیص بیماری بسیار دشوار است و در هر سنی می‌تواند صورت بگیرد ولی میانگین سن تشخیص حدود ۱۹ ماه است. به نظر می‌رسد شیوع بیماری در مردان اندکی بیشتر است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت اختلال در مسیر پیام‌رسانی PI3K-AKT ایجاد می‌شود که یک نقش کلیدی در تنظیم رشد و مرگ سلولی در اغلب بافت‌ها بر عهده دارد به طوری که فعالیت بیش از اندازه‌ی AKT تقسیم سلولی را تحریک، و مانع از مرگ سلولی می‌شود.

به همین دلیل در بیماری‌هایی که با رشد بی‌رویه‌ی سلولی همراه هستند، این مسیر به عنوان یک کاندید بالقوه مطرح شود. بررسی پروتئین‌های این مسیر در بیماران مبتلا به سندرم پروتئوس نشان داد که عمده‌ی مبتلایان، در ژن AKT1 دارای جهش‌هایی هستند که منجر به فعالیت بیش از اندازه‌ی آن می‌شود که شاخص‌ترین آن‌ها جهش c.49G>A, p.Glu17Lys است. وجود یک جهش برای بروز علائم کافی است بنابراین الگوی توارث آن اتوزوم غالب است. بیشتر این جهش‌ها به صورت سوماتیک و بعد از لقاح رخ می‌دهند. از آن‌جا که این مسیر در اغلب بافت‌های بدن فعال است، علائم بیماری بسته به نوع بافت درگیر می‌توانند متغیر باشند. ویژگی عمومی آن‌ها رشد نامتقارن در قسمت‌های مختلف بدن است. در تعداد کمی از این بیماران جهش در ژن PTEN نیز گزارش شده است. این ژن تنظیم‌کننده‌ی منفی Akt است و مانع از عملکرد آن می‌شود. بنابراین جهش‌های غیرفعال‌کننده‌ی PTEN منجر به افزایش فعالیت Akt می‌شود.



(تصویر ۱) مسیر AKT با اتصال یک سری فاکتورهای رشد به رسپتورهای تیروزین کینازی، آنزیم PI3K فسفریله و فعال می‌شود. این آنزیم PIP2 را فسفریله و به PIP3 تبدیل می‌کند. سپس AKT به سمت PIP3 جذب می‌شود و به وسیله‌ی یک سری کینازها فسفریله و فعال می‌شود که در نتیجه‌ی فعالیت آن اپوپتوز مهار می‌شود. پروتئین PTEN معکوس عمل می‌کند و PIP3 را به PIP2 تبدیل می‌کند و از این طریق مانع فعالیت AKT می‌شود.



علائم بالینی (Clinical Features)

در سندرم پروتئوس علائم در بیماران با شدت و انواع مختلف بروز پیدا می‌کنند اما به طور کلی بافت‌های مختلفی شامل استخوان‌ها، بافت همبند، بافت چربی، پوست سیستم عصبی مرکزی و ارگان‌های داخلی درگیر می‌شوند. همانطور که اشاره شد اغلب نوزادان تازه متولد شده فاقد علائم بالینی می‌باشند. رشد بیش از حد و نامتقارن معمولاً بین ۶ تا ۱۸ ماهگی مشهود می‌شود که این رشد در افراد مختلف در بافت‌های مختلف دیده می‌شود. علائم اصلی به قرار زیر است:

رشد بیش از حد استخوان‌ها^۱ که می‌تواند استخوان جمجمه، استخوان‌های بلند مانند دست‌ها و پاها را درگیر کند. ستون فقرات نیز ممکن است درگیر شود که منجر به اسکولیوز خواهد شد. این رشد پیشرونده ممکن است تا جایی پیش برود که نهایتاً منجر به کاهش محدوده حرکتی مفاصل و یا حتی بی حرکت شدن آن‌ها شود (تصویر ۲).

برخی افراد در کودکی ضایعات پوستی را مانند رشد بیش از حد بافت چربی در مخصوصاً در ناحیه شکم و دست و پاها بروز می‌دهند. این ضایعات شانس ابتلا به یک تومور خوش خیم به نام لیپوما^۲ را افزایش می‌دهند. گاهی افراد در بعضی مناطق بدن مانند سینه دچار آتروفی بافت چربی می‌شوند. بعضی افراد مبتلا ممکن است در هنگام تولد روی پوست خود ضایعاتی

موسوم به epidermal nevus را نشان دهند.

بدشکلی‌های عروقی^۳ که وریدها، مویرگ‌ها و عروق لنفاوی را در درگیر می‌کنند در افراد مبتلا رایج است.

افراد مبتلا شانس افزایش یافته‌ای برای ایجاد لخته‌های خونی در پاها دارند که با نام Deep Vein thrombosis (DVT) شناخته می‌شود و با درد و ورم در ناحیه پا همراه است. گاهی اوقات ممکن است قطعه‌ای از این لخته جدا و از طریق جریان خون به ریه‌ها برسد و سبب علائم آمبولی ریه شود (علائم آمبولی ریه شامل: تندشدن تنفس، تکیکاردی، درد قفسه سینه، تنگی نفس و ... می‌باشد) افزایش سایز بافت‌هایی مانند طحال، تیموس، کولون و بعضی بافت‌های دیگر ممکن است مشاهده شود.

علامت‌های کمتر شایع در این افراد نیز مانند موارد زیر وجود دارد:

Hemimegalencephaly •

Ptosis •

Dolichocephaly •

Strabismus •

Cystic lung Disease •
or Kidney or Urinary Abnormalities



(تصویر ۲)

۱ - Hyperostosis

۲ - Lipoma

۳ - Vascular Malformation



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص قطعی بر اساس معیارهای بالینی و تست‌ها مولکولی امکان پذیر است. تأیید تشخیص سندرم پروتئوس به دلیل چالش برانگیز بودن معیارها مشکل است. تشخیص واریانت‌های جهش یافته ژن AKT1 می‌تواند به تشخیص کمک کند. نکته قابل توجه این است که معمولاً واریانت‌های جهش یافته این ژن در سلول‌های خونی وجود ندارد و برای انجام تست باید از بافت مبتلا و غیرطبیعی بیوپسی تهیه شود.

تست‌های تشخیصی رادیوگرافی و CT scan برای ضایعات مغزی، CT scan با رزولوشن بالا برای کیست‌های ریوی و MRI مغز، شکم، لگن و اندام‌ها برای ارزیابی‌های بالینی انجام می‌شود. از اولتراسوند نیز برای تشخیص DVT می‌توان استفاده کرد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

تقریباً تمام موارد سندرم پروتئوس de novo هستند که به علت جهش سوماتیکی رخ می‌دهند و خطری فرزند بعدی را تهدید نمی‌کند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان بیماری به علائم بیمار بستگی دارد. در اغلب اوقات انجام چندین جراحی ارتوپدی (Epiphysiodesis) برای کنترل رشد استخوان‌های بلند در این افراد ضروری است. زمانی که رشد بیش از حد بافت، مفاصل را درگیر کند و یا زمینه ساز اسکولیوز شود، انجام اینگونه جراحی‌ها بیش از پیش اهمیت می‌یابد.

در مواردی که تحرک مفاصل کاهش می‌یابد جایگذاری مفصل کمک کننده است. خطر بروز ترومبوز وریدی پس از جراحی در این بیماران بالاست، از این رو لازم است که پس از جراحی وضعیت آن‌ها به دقت پایش شود. در این رابطه استفاده از داروهای antithrombotic می‌تواند مفید واقع شود. این بیماران مستعد بروز کیست‌های ریوی و پنومونی هستند و باید به طور مرتب مورد بررسی قرار بگیرند. سایر درمان‌ها حمایتی هستند و اغلب به منظور تخفیف علائم بیماری صورت می‌گیرند. این بیماری علاوه بر بیمار، روی آرامش روانی و روابط اجتماعی سایر افراد خانواده نیز تاثیر به سزایی دارد به گونه‌ای که در برخی موارد، گزارش‌هایی در رابطه با مشکلات روحی در بستگان نزدیک افراد مبتلا منتشر شده است. به عنوان مثال در یک مطالعه ۲۳ درصد والدین افراد مبتلا به سندرم پروتئوس، علائم افسردگی را نشان دادند. ارجاع این خانواده‌ها به مراکز مشاوره، انجمن‌های حمایتی و ایجاد یک شبکه بین خانواده‌های بیماران به منظور انتقال تجربیات می‌تواند در کاهش بار روانی بیماری روی سایر اعضا موثر باشد.



سندرم اهلرز - دانلوس Ehlers-Danlos Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم اهلرز - دانلوس گروهی از اختلالات مرتبط با یکدیگر می باشند که به علت نقایص ژنتیکی مختلف در ژن های سازنده کلاژن رخ می دهند و بافت همبند را درگیر می کنند. کلاژن یک پروتئین محکم و فیبروزی است که در استحکام بافت همبند مانند استخوان ها و همچنین انعطاف پذیری بافت هایی مانند غضروف نقش مهمی دارد. اختلال موجود در بیماران مبتلا به EDS یا مربوط به استحکام ناکافی کلاژن سنتز شده و یا بدلیل کاهش ساخت کلاژن طبیعی روی می دهد. اصلی ترین بافت های درگیر در EDS پوست، عضلات، استخوان ها و رگ های خونی می باشند. بدلیل ژن های مختلفی که در اتیولوژی این بیماری نقش دارند، الگوی توارث بیماری وابسته به ژن جهش یافته خواهد بود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری انواع مختلفی دارد که شدت بیماری در هر کدام متفاوت است و اطلاعات دقیقی در مورد شیوع آن وجود ندارد. شکل عروقی این بیماری شیوعی در حدود یک مورد در ۱۵۰,۰۰۰ تا ۱,۲۰۰,۰۰۰ دارد، اما اگر همه ی انواع آن را در نظر بگیریم شیوع آن به حدود ۱ در ۵,۰۰۰ نیز می رسد. بسته به شدت و نوع بیماری در سنین مختلفی می تواند تشخیص داده شود.

به نظر می رسد که نرخ بروز بیماری در سفیدپوستان اندکی بیشتر از سایر جمعیت هاست. هر دو جنس تقریباً به یک میزان مبتلا می شوند.

علت بیماری (Etiology)

بیش از ۱۰ نوع مختلف از این بیماری تاکنون گزارش شده است که هر کدام به علت جهش در ژن های مختلفی ایجاد می شوند و از الگوی توارث متفاوتی پیروی می کنند. وجود جهش هایی در ژن های دخیل در سنتز کلاژن، حداقل در ۶ نوع از این سندرم به اثبات رسیده است. سایر ژن های دخیل در این بیماری نیز به شکل غیر مستقیم روی فرآیند تولید کلاژن در سلول تاثیر می گذارند و یا به نحوی با پروتئین کلاژن ارتباط دارند و برای عملکرد طبیعی آن ضروری هستند. به عنوان مثال تیپ VI این بیماری به علت جهش در لیزین هیدروکسیلاز (PLOD1) رخ می دهد که برای انجام تغییرات پس از ترجمه در پروتئین کلاژن ضروری است.

یکی از شکل های تیپ VII این بیماری به علت نقص آنزیم (amino-terminal procollagen peptidase (ADAMTS2 ایجاد می شود.

در تیپ IX بیماری، ژن های دخیل در متابولیسم مس با اختلال مواجه می شوند. یون مس برای عملکرد طبیعی آنزیم پرولیل اکسیداز ضروری است. تیپ X بیماری به علت تولید یک شکل معیوب از فیبرونکتین ایجاد می شود. فیبرونکتین یک پروتئین ماتریکس بین سلولی است که به کلاژن متصل می شود و در استحکام بافت و حفظ یکپارچگی آن موثر است.

جهش در ژن های COL5A1 و COL5A2 و به میزان کمتری COL1A1 باعث بروز شکل کلاسیک (تیپ I, II) این



بیماری می‌شود. تیپ III (Hypermobility) این بیماری به علت جهش در ژن TNXB رخ می‌دهد. جهش‌های COL3A1 به عنوان شایع‌ترین دلیل بروز تیپ Vascular (تیپ IV) شناخته می‌شود. علاوه بر این، جهش‌های این ژن در تیپ III بیماری نیز به میزان اندکی گزارش شده‌اند. جهش در ژن‌های COL1A1 و COL1A2 به ترتیب مسئول تیپ VIIA و VIIB هستند.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم از فردی به فرد دیگر با توجه به ساب تایپ بیماری متفاوت است. همانطور که اشاره شد، علائم اکثراً در مفاصل، پوست و عروق خونی مشاهده می‌شوند که اثرات آن‌ها از شلی خفیف مفاصل تا عوارض تهدیدکننده زندگی متغیر است. علائم بیماری ممکن است در هر زمانی از هنگام تولد تا کودکی خود را نشان دهند. علائم اصلی به طور خلاصه شامل موارد زیر است.

علائم (Musculoskeletal)

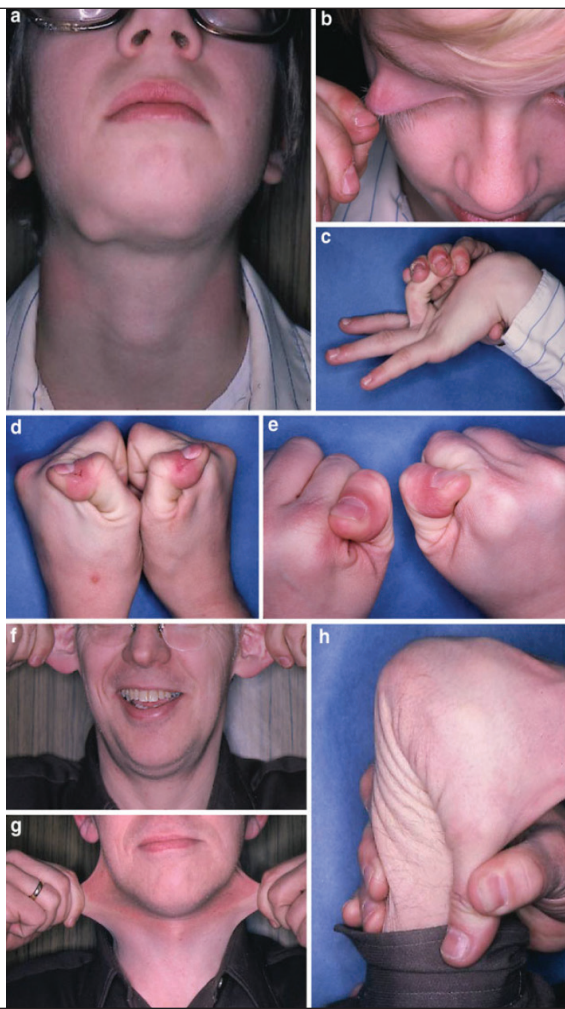
- مفاصل Hyperflexible که می‌تواند موجب دررفتگی و یا پیچ خوردن مفاصل گردد
- افزایش احتمال بروز آستئوآرتریت^۱
- افزایش احتمال پارگی تاندون‌ها یا عضلات
- کیفوز یا اسکولیوز
- هیپوتونی
- درد مفاصل^۲ و یا درد عضلات^۳
- در نوزادان راه رفتن تا بعد از ۱۸ ماهگی ممکن است به تأخیر افتد.

علائم پوستی

- کشسانی و شلی بیش از حد پوست
- پوست شکننده و مستعد به زخمی شدن و کبودی
- اسکارهای آتروفیک
- چین پوستی اضافه^۴ مخصوصاً در پلک چشم (تصویر ۱)
- Molluscoid Pseudotumors مخصوصاً روی مفاصل بزرگ
- Calcified Spheroids
- Petechial
- پوست بسیار نازک و شفاف در برخی انواع EDS

(تصویر ۱)

- ۱ - Osteoarthritis
- ۲ - Arthralgia
- ۳ - Myalgia
- ۴ - Redundant Skin Folds





علائم قلبی

- نقایص دریچه میترال و متعاقباً اندوکاردیت
- نقایص هدایتی قلب
- سوفل قلبی^۱
- آنوریسم^۲ آئورت
- گشادی یا پارگی آئورت صعودی
- افزایش احتمال واریس

تظاهرات دیگر

- فتق
- رفلاکس معده به مری
- اختلال حرکتی معده - مری
- اختلال سیستم اتونوم
- علامت گورلین (توانایی رساندن زبان به نوک بینی)
- پرولاپس رکتال
- پنوموتوراکس خود به خودی

Pregnancy complications: increased pain, mild to moderate peripartum bleeding, cervical insufficiency, uterine tearing, or premature rupture of membranes.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

EDS به طور کلی بر اساس سابقه بیمار و یافته‌های بالینی تشخیص داده می‌شود. تست ژنتیک تشخیص بعضی از دسته‌های بیماری را تسهیل می‌کند. بررسی‌های بافتی به وسیله میکروسکوپ الکترونی نیز می‌تواند ناهنجاری‌ها ساختار کلاژن را که در EDS دیده می‌شود مشخص سازد.

به طور معمول معاینه بالینی افراد مشکوک به EDS با سنجش میزان کشسانی پوست و انعطاف مفاصل آغاز می‌شود. به این منظور، پزشک پوست را تا جایی که مقاومت ایجاد شود می‌کشد و همچنین میزان انعطاف مفصل با تستی مانند Beighton scale سنجش می‌شود. گاهی تست‌های تصویربرداری تخصصی مانند CT اسکن، MRI و اکوکاردیوگرافی به منظور تشخیص پرولاپس دریچه میترال و اتساع آئورت انجام می‌شوند. همچنین بعضی تست‌های رادیوگرافی دیگر به منظور تشخیص scoliosis و kyphosis و همچنین اندازه‌گیری تراکم استخوان‌ها صورت می‌گیرد.

بررسی ژنتیکی در تعیین سبب تایید دقیق بیماری و همچنین تعیین ریسک بروز مجدد بیماری مهم است.



ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بسته به نوع الگوی توارث میزان خطر بروز مجدد در بستگان بیمار متفاوت است:

- خطر بروز بیماری در خواهر و برادر فرد
- اگر الگوی توارث اتوزوم مغلوب باشد: ۲۵٪
- اگر الگوی توارث اتوزوم غالب باشد: خطر با توجه به امکان موزاییسم گنادی در والدین بین ۱٪ - ۴٪ است. اگر یکی از والدین ناقل باشد این احتمال حدود ۵۰٪ است
- اگر الگوی توارث وابسته به X باشد: در صورت ناقل بودن مادر فرد بیمار، به احتمال ۵۰٪ هر کدام از برادران فرد، به بیماری مبتلا می‌شود. خواهران فرد به بیماری مبتلا نمی‌شوند ولی به احتمال ۵۰٪ ناقل هستند.

خطر بروز بیماری در فرزندان فرد مبتلا

- اگر الگوی توارث بیماری اتوزوم مغلوب باشد: احتمال بروز بیماری بسیار اندک است.
- اگر الگوی توارث بیماری اتوزوم غالب باشد: ۵۰٪ ریسک ابتلای فرزندان است.
- اگر الگوی توارث بیماری وابسته به X باشد: فرزندان ذکور سالم، و تمام دختران فرد مبتلا هستند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان این بیماری محدود به پیشگیری از بروز علائمی است که حیات فرد را تهدید می‌کند. یکی از مشکلات اولیه‌ی این افراد حساسیت به زخم و تاخیر در بهبودی آن‌هاست.

این افراد ممکن است برای بهبود زخم‌های نسبتاً سطحی نیز به بخیه نیاز داشته باشند. مصرف ویتامین C می‌تواند در بهبود کبودی‌های پوستی این افراد موثر باشد. در یک مطالعه روی بیماران مبتلا به تیپ VI بیماری، نشان داده شد که مصرف روزانه‌ی ۴ گرم ویتامین C به صورت خوراکی، می‌تواند به میزان قابل توجهی خونریزی و اسکارهای پوستی را در این افراد کاهش دهد.

علاوه بر این، این بیماران باید از ورزش‌های سنگین که خطر آسیب و خونریزی را افزایش می‌دهند بپرهیزند. عروق خونی این افراد به شدت مستعد پارگی هستند از این‌رو فشار خون این بیماران باید به طور مرتب بررسی و کنترل شود. در تست‌های تشخیصی که برای فرد در طول زندگی درخواست می‌شوند باید تا حد امکان از روش‌های غیرتهاجمی استفاده کرد. چنانچه انجام یک تست تهاجمی مانند کولونوسکوپی غیر قابل اجتناب باشد، ضروری است که با دقت فراوان انجام پذیرد تا کمترین آسیب متوجه بیمار شود. بارداری این افراد در دسته بندی بارداری‌های پرخطر قرار می‌گیرد و باید به دقت تحت نظر قرار داشته باشند.

آن دسته از مادرانی که اتساع آئورتی در آن‌ها دیده می‌شود لازم است که هر سه ماه با اکوکاردیوگرافی بررسی شوند. فیزیوتراپی برای بهبود دردهای عضلانی - استخوانی این افراد مفید است.



سندرم سکل Seckel Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Bird-headed Dwarfism (Seckel Type) • Microcephalic Primordial Dwarfism
• Nanocephalic Dwarfism • SCKL • Seckel Type Dwarfism • Seckel Type Primordial Dwarfism

توصیف بیماری (Description)

بیماری بسیار نادر ارثی است که با تاخیر در رشد قبل از تولد مشخص می‌شود (تاخیر در رشد داخل رحمی) که این موضوع خود منجر به کمبود وزن به هنگام تولد می‌شود. این کمبود رشد تا بعد از تولد هم ادامه می‌یابد و منجر به کوتولگی می‌شود. سایر علائم مرتبط با این بیماری شامل کوچکی سر، درجات متغیری از عقب ماندگی ذهنی، بینی منقاری شکل و برجسته “beak-like”، چشمان بیش از حد درشت، صورت باریک، گوش‌های بد شکل، چانه بسیار کوچک^۱ می‌باشد. بعضی از نوزادان ممکن است دارای کلینوداکتیلی^۲، دیسپلازی لگن، ازجادر رفتگی استخوان رادیال و یا سایر ناهنجاری‌های فیزیکی باشند.

۷۰

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری بسیار نادر ارثی است که خانم‌ها و آقایان را به میزان یکسان درگیر می‌کند. میزان دقیق بروز آن مشخص نیست. از سال ۱۹۶۰ به بعد بیش از ۱۰۰ مورد از آن در مطالعات پزشکی گزارش شده است.

علت بیماری (Etiology)

بیماری به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد

۳ نوع واریانت مختلف از این بیماری بنا به نوع موتاسیون وجود دارد:

۱ - seckel syndrome که به خاطر وقوع موتاسیون در ژنی در موقعیت 3q22-q24 بر روی کروموزوم شماره ۳

۲ - seckel syndrome به خاطر موتاسیون در موقعیت 18p11.31-q11

۳ - seckel syndrome به خاطر موتاسیون در موقعیت 14q21-q22 ایجاد می‌شوند

ژن درگیر در سندرم نوع ۱ ataxia telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) می‌باشد.

ژن‌های درگیر در نوع ۲ و ۳ ناشناخته می‌باشند.

۱ - Micrognathia

۲ - Clinodactyly



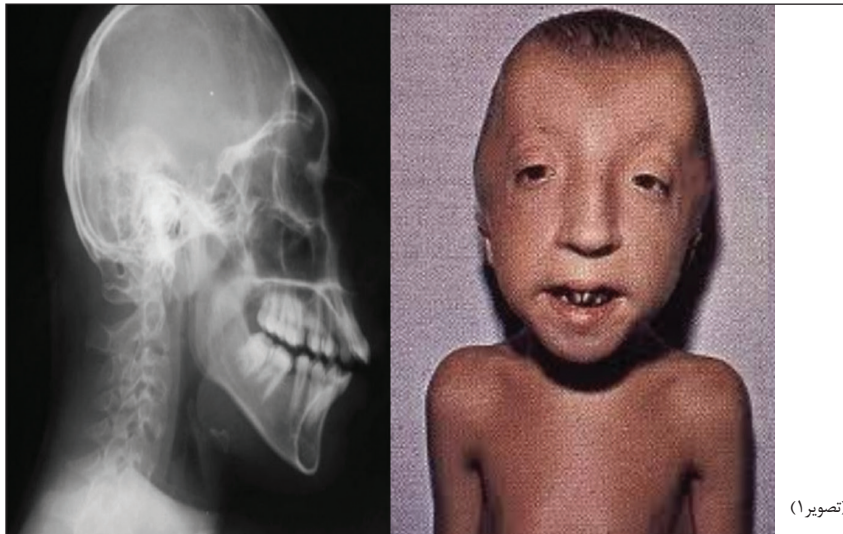
علائم بالینی (Clinical Features)

ویژگی اصلی:

مشخصه اصلی آن کمبود رشد جنینی است که منجر به وزن خیلی کم در زمان تولد می‌شود. این موضوع تا بعد از تولد ادامه یافته و منجر به کوتولگی با تناسب دست‌ها و پاها می‌شود. عقب ماندگی ذهنی متوسط تا شدید نیز ممکن است به صورت مادرزادی وجود داشته باشد ولی این مشکل معمولاً تا زمانی که کودک به سنین بالاتر برسد بروز پیدا نمی‌کند.

سر و صورت:

ویژگی‌های متمایز سر و صورت نیز در این افراد وجود دارد: (کوچک بودن اندازه دور سر نسبت به سن و جنسیت نوزاد)، پیشانی پس رفته، فک کوچک^۱ که البته در کنار (عقب رفتگی غیر عادی چانه^۲) دیده می‌شود و یا بینی سه گوش منحنی منقار مانند (مشخصه اصلی بیماری در چهره). این ویژگی‌ها همه باعث می‌شوند که قسمت وسط صورت به طور غیر عادی برجسته به نظر برسد. در بعضی موارد کرانیوسینوزیس^۳ (بسته شدن مفاصل بین استخوان‌های جمجمه به صورت زودرس) اتفاق می‌افتد که بسته به استخوان درگیر باعث کشیدگی یا کوتاهی صورت فرد می‌شود.



(تصویر ۱)

سایر علائم سر و صورت (در بعضی از نوازادان مبتلا ممکن است دیده شوند):

چشم‌های بیش از حد درشت با چین‌های پلک رو به پایین^۴، لوچی، گوش‌های بدشکل و پایین‌تر از نرمال^۵ بدون وجود لوب‌ها، شکاف کام، عدم تقارن صورت به طوریکه یک سمت بزرگتر از سمت دیگر به نظر می‌رسد، هایپوپلازی دندان‌ها، شلوغی دندان‌ها^۶ و یا جایگیری نامناسب دندان‌ها در بعضی کودکان نیز ممکن است دیده شود.

۱ - Micrognathia
۲ - Retrognathia
۳ - Craniosynostosis
۴ - Palpebral Fissures
۵ - Low-Set
۶ - Crowding



اسکلتی:

بعضی از کودکان ممکن است دارای مشکلات اسکلتی باشند از جمله از جا دررفتگی استخوان رادیکال^۱، آرنج ها، از جا دررفتگی و یا بدشکلی استخوان های لگن و یا عدم توانایی بازکردن زانوها به طور کامل، کیفواسکولیوز^۲ در بعضی موارد (انحنای غیر عادی ستون فقرات از جلو به عقب و یا طرفین)، کیلینوداکتیلی، پا چنبری و یا نبود یک جفت از دنده ها.

سایر علائم:

در آقایان ممکن است کریپتواریکیدیسم (عدم تنزل بیضه ها به اسکروتوم از حفره شکمی) اتفاق بیفتد. در خانم ها ممکن است بزرگ شدن clitoris یا cliteromegaly دیده شود. کودکان مبتلا ممکن است پرمویی^۲ داشته باشند و یا یک شیار عمیق به تنهایی در کف دست هایشان دیده شود (simian crease). در مواردی هم ممکن است مشکلات خونی به صورت کمبود همه سلول های خونی اعم از گلبول های قرمز، سفید و پلاکت دیده شود.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

- تشخیص قبل از تولد ممکن است با اولتراسونوگرافی امکان پذیر باشد.
- تشخیص بعد از تولد با معاینه کامل، شرح حال جزئی بیمار و تست های آزمایشگاهی ممکن می شود.
- نوع کوتولگی این بیماری متناسب با سایز دست و پاست که این موضوع تشخیص افتراقی این بیماری را از سایر سندرم هایی که کوتولگی نامتناسب با اندازه دست ها و پاها در آن ها دیده می شود را ممکن می سازد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری به صورت اتوزومی مغلوب انتقال می یابد. ریسک انتقال آلل بیماری زا از هر دو والدی که ناقل بیماری هستند در هر بارداری ۲۵٪ می باشد. ریسک ناقل شدن فرزند همانند والدین در هر بارداری ۵۰٪ می باشد. احتمال تولد فرزند سالم از والدین ناقل نیز ۲۵٪ می باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

بر اساس علائم بیمار، درمان های علامتی انجام می گردد.

۱ - Kyphoscoliosis

۲ - Hirsutism



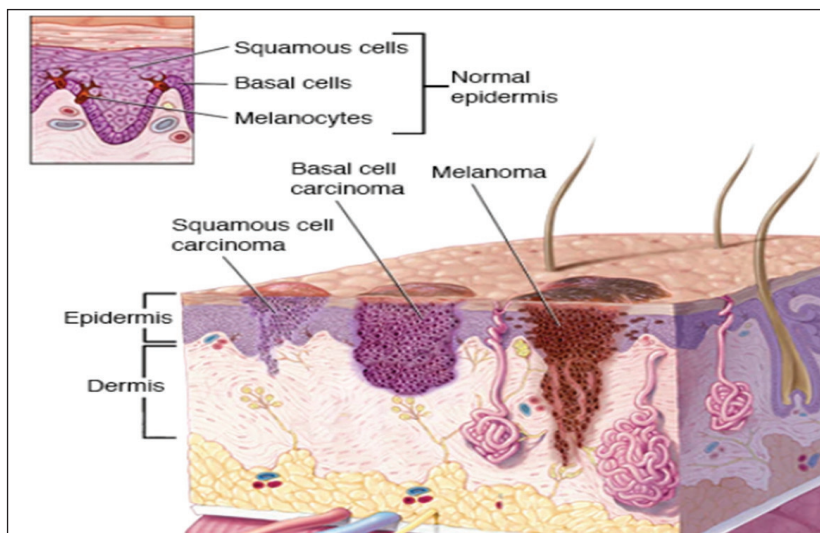
سندرم گورلین Gorlin Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Basal Cell Nevus Syndrome
- BCNS
- Gorlin-Goltz Syndrome
- Hermans-Herzberg Phakomatosis
- Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome
- NBCCS

توصیف بیماری (Description)

سندرم گورلین که همچنین به نام سندرم خال سلول قاعده ای (BCNS) شناخته می‌شود، اولین بار در سال ۱۸۹۴ گزارش شد. با اینحال در سال ۱۹۶۰ دو پزشک به نام‌های دکتر ابرت گورلین و رابرت گولتز بیماری را به صورت یک مورد بالینی متمایز، دقیق توصیف کردند. در نتیجه، اختلال نیز به عنوان سندرم گورلین یا سندرم گورلین گولتز شناخته می‌شود. این بیماری یک اختلال ژنتیکی نادر و پیچیده است که با انواع مختلف ناهنجاری‌های پیشرفته مشخص شده و فرد مستعد ابتلا به برخی از انواع سرطان، به ویژه نوعی سرطان پوست به نام کارسینوم سلول بازال^۱ (BCC) می‌باشد.



(تصویر ۱)

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع سندرم گورلین بطور دقیق مشخص نیست. با این حال براساس مطالعات جمعیتی در انگلستان و آمریکا شیوعی در حدود ۱ در هر ۳۰,۰۰۰ نفر در جمعیت عمومی گزارش شده است. بطور کلی سرطان سلول بازال پوست شایع‌ترین نوع

^۱ - Basal Cell Carcinoma



سرطان در انسان است. با اینکه در ایالات متحده بیش از ۱ میلیون مورد جدید کارسینوم سلول‌های بازال در هر سال تشخیص داده می‌شود، اما کمتر از ۱٪ از آن‌ها مرتبط با سندرم گورلین هستند. شیوع واقعی سندرم گورلین در جمعیت عمومی ممکن است حتی بالاتر از این گزارش‌ها باشد، زیرا افراد به ویژه افراد با فرم خفیف بیماری، ممکن است تشخیص داده نشوند یا اشتباه تشخیص داده شوند. همچنین سندرم گورلین در مردان و زنان به میزان مساوی دیده می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

تقریباً تمام (اکثر) موارد سندرم گورلین به علت جهش در ژن PTCH1 ایجاد می‌شود. ژن PTCH1 در موقعیت کروموزومی 9q23-31 قرار دارد و یک تغییر کروموزومی به صورت ریزحذف^۱ در این موقعیت می‌تواند سبب از بین رفتن ژن گردد. این بیماری با الگوی وراثت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. به این معنی که وجود یک نسخه از ژن جهش یافته در هر سلول برای ایجاد بیماری کافی می‌باشد. در اغلب موارد یک فرد مبتلا جهش را از یک والد مبتلا به ارث می‌برد. از دست رفتن این ژن، علائم و نشانه‌ها را در این افراد توجیه می‌کند. ژن PTCH1 پروتئینی به نام patched-1 را ایجاد می‌کند که یک گیرنده است و در مسیر Sonic Hedgehog قرار دارد. این مسیر شامل تعدادی از تعاملات پیچیده است که برای تکامل طبیعی انسان ضروری هستند. در واقع این پروتئین یک سرکوب کننده تومور است که باعث کاهش تقسیم سلولی و آپوپتوز می‌شود. فقدان یا تولید غیرطبیعی گیرنده patched-1 نمی‌تواند به طور موثری رشد و تکثیر سلولی را مهار کند. در نتیجه سلول‌ها به صورت غیر کنترل شده‌ای تکثیر شده و تومورهای مشخصه سندرم گورلین را ایجاد می‌کنند.

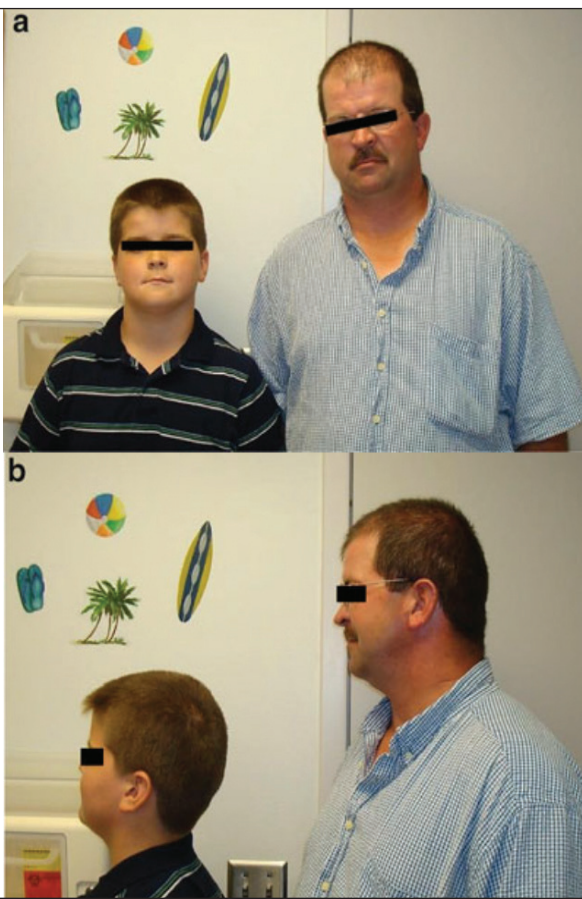
در موارد نادری که جهشی در ژن PTCH1 وجود ندارد، ژن PTCH2 (ژن بسیار شبیه به PTCH1) می‌تواند دچار جهش شده باشد و یا حتی در برخی از موارد جهش در ژن SUFU ممکن است رخ داده باشد.

ژن مذکور یکی دیگر از پروتئین‌های مسیر Hedgehog است که در همکاری با PTCH1 در کنترل رشد و تکامل سلول‌ها نقش دارند.

علائم بالینی (Clinical Features)

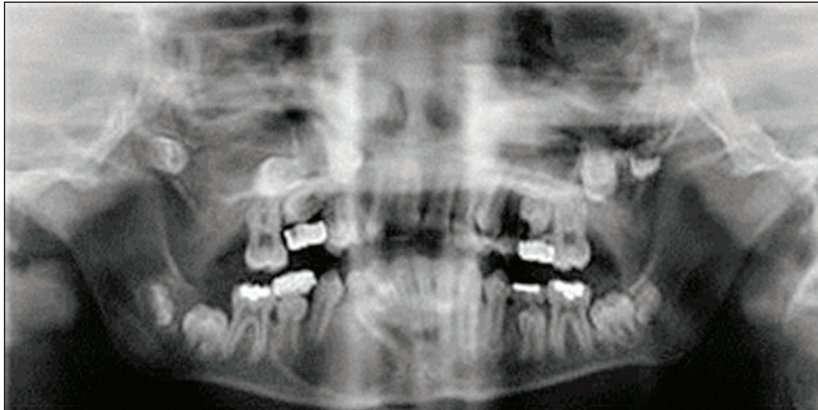
داشتن یک نسخه جهش یافته از ژن PTCH1 در هر سلول برای ایجاد ویژگی‌های اولیه‌ای مرتبط با سندرم گورلین شامل بزرگی اندازه سر و ناهنجاری‌های اسکلتی کافی می‌باشد (تصویر ۲). برای ایجاد کارسینوم سلول پایه و سایر تومورها، همچنین باید جهشی در نسخه دوم ژن PTCH1 در سلول‌های مشخصی در طول زندگی فرد اتفاق بیفتد. بسیاری از افرادی که با یک نسخه جهش یافته از ژن PTCH1 متولد می‌شوند در نهایت جهشی را در برخی از سلول‌ها کسب کرده و در نتیجه به انواع تومورها مبتلا می‌شوند.

(تصویر ۲) پسر ۱۱ ساله و پدرش که هر دو مبتلا به سندرم گورلین می‌باشند





اغلب افراد مبتلا به سندرم گورلین همچنین دچار تومورهای غیرسرطانی خوشخیم فک به نام تومورهای ادونتوژنیک کراتوسیت^۱ می‌شوند. این تومورها معمولاً اولین بار در حوالی بلوغ ظاهر می‌شوند و تومورهای جدید تا حدود سن ۳۰ سالگی شکل می‌گیرند. تومورهای ادونتوژنیک کراتوسیت به ندرت بعدها در سنین بزرگسالی شکل می‌گیرند. این تومورها در صورت عدم درمان ممکن است منجر به تورم دردناک صورت و جابجا شدگی دندان‌ها شوند.



Panoramic radiograph of jaw shows multiple odontogenic cysts (تصویر ۳)

۷۵

افراد مبتلا به سندرم گورلین نسبت به جمعیت عادی ریسک بالاتری برای ابتلا به سایر تومورها دارند. نسبت کوچکی از افراد مبتلا در سنین کودکی به فرمی از تومور مغزی به نام مدولوبلاستوما^۲ دچار می‌شوند. فرمی از تومور خوش خیم به نام فیبروما می‌تواند در قلب یا تخمدان‌های زنان ایجاد شود. فیبروماهای قلبی معمولاً علامتی ایجاد نمی‌کنند، اما ممکن است منجر به انسداد جریان خون یا ایجاد ضربان قلب غیر طبیعی (arrhythmia) گردد. تصور نمی‌شود که فیبروماهای تخمدانی تاثیری بر روی توانایی بچه دار شدن زنان داشته باشند. سایر مشخصات سندرم گورلین شامل فرورفتگی‌های کوچک در کف دست‌ها و پاها، اختلالات اسکلتی در مهره‌ها، دنده‌ها و جمجمه می‌باشد. این علائم و نشانه‌ها یا به طور مشخص از زمان تولد نمایان هستند یا در سال‌های اولیه کودکی قابل تشخیص می‌گردند. افراد مبتلا همچنین ویژگی‌هایی دارند که به طور مشخص با سندرم گورلین مرتبط نمی‌باشد؛ شامل تاخیر تکامل، ناتوانی ذهنی، رشد بیش از اندازه بدن^۳ و سایر ناهنجاری‌ها.



A small subcutaneous nodule (تصویر ۵)



A small subcutaneous nodule seen in the dorsal aspect of the foot of the father (تصویر ۴)

۱ - Keratocystic Odontogenic

۲ - Medulloblastoma

۳ - Macrosomia



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص سندرم گورلین بر اساس شناسایی علائم مشخص، تاریخچه‌ی خانوادگی دقیق، یک ارزیابی بالینی کامل و انواع تست‌های تخصصی صورت می‌گیرد. اکثر منابع پزشکی اشاره می‌کنند که وجود علائم بالینی خاص برای تشخیص سندرم گورلین کافی است. این علائم به دسته‌های اصلی و جزئی دسته بندی می‌شوند. تعداد مشخصی از معیارهای عمده یا جزئی مورد نیاز برای تشخیص بر اساس منابع مختلف متفاوت است. یکی از رایجترین روش‌های تشخیصی، استفاده از معیارهای اصلی و جزئی می‌باشد به این صورت که در صورت وجود دو معیار اصلی به همراه یک معیار جزئی یا یک معیار اصلی و سه معیار جزئی می‌توان با احتمال بالایی بیماری را تشخیص داد. این معیارها در جدول زیر لیست شده است.

معیارهای عمده	معیارهای جزئی
کلسیفه شدن فالکس مغز	ماکروسفالی
تومورهای keratocystic odontogenic	ناهنجاری‌های مختلف چشم
دو و یا تعداد بیشتر از حفره‌های کف دست و پا	ناهنجاری‌های رادیوگرافی دنده‌ها و مهره‌ها
BCC چندگانه یا BCC قبل از سن ۳۰ سالگی	شکاف لب و کام
خویشاوند درجه اول مبتلا به سندرم گورلین	پلی داکتیلی
	کیست‌های مزانتریک یا پلوری
	فیبروماهای قلب و تخمدان
	مدولوبلاستوما

همچنین تکنیک‌های تصویربرداری تخصصی می‌توانند برای به دست آوردن تشخیص سندرم گورلین کمک کنند. چنین آزمایش‌هایی می‌تواند شامل تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، سونوگرافی شکم، یک بررسی اسکلتی و اشعه ایکس فک و دندان‌ها باشد. سونوگرافی شکمی با استفاده از امواج صوتی منعکس شده برای ایجاد یک تصویر از شکم می‌تواند کیست‌های مزانتیر را نشان دهد. برای بررسی فیبروم‌های قلبی ممکن است یک اکوکاردیوگرام انجام شود. در طی یک اکوکاردیوگرام، امواج صوتی از قلب به پزشکان امکان مطالعه کارکرد قلب و حرکت آن را می‌دهد. سونوگرافی تخمدان ممکن است برای بررسی فیبروم‌های تخمدان انجام شود.

تشخیص سندرم گورلین می‌تواند از طریق آزمایش ژنتیک مولکولی تأیید شود و از طریق آن می‌توان جهش‌های ژن PTCH1 مسبب بیماری را بررسی کرد. از آنجایی که برخی از موارد سندرم گورلین به علت جهش در SUFU یا PTCH2 هستند، بسیاری از آزمایشگاه‌ها برای آزمایش هر سه ژن را همزمان مورد بررسی قرار می‌دهند.



پیش‌آگهی (Prognosis)

امید به زندگی در سندرم Gorlin-Goltz به طور قابل توجهی تغییر نمی‌کند، اما مرگ و میر ناشی از عوارض نیز گزارش شده است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در موارد بدون سابقه خانوادگی بیماری، جهش ژن PTCH1 به صورت اسپورادیک رخ می‌دهد. تقریباً ۳۵٪-۵۰٪ افراد مبتلا یک جهش جدید را نشان می‌دهند. در موارد با سابقه خانوادگی مثبت، جهش به صورت یک ویژگی اتوزوم غالب شناخته می‌شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان سندرم گورلین به سمت علائم خاصی که در هر فرد ظاهر می‌شود، هدایت می‌شود. درمان ممکن است به تلاش‌های هماهنگ یک تیم متخصصان مانند متخصصین اطفال، متخصصین پوست، جراحان دهان، دندان پزشکان، متخصصین قلب و عروق، چشم پزشکان، جراحان پلاستیک و دیگر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی نیاز داشته باشد. مشاوره ژنتیکی برای افراد مبتلا به بیماری و خانواده‌های آن‌ها مفید خواهد بود.

روش‌های درمانی خاص و مداخلات ممکن است بسته به عوامل متعدد، مانند شدت بیماری، متفاوت باشد. اندازه تومور؛ وجود یا عدم وجود علائم خاص؛ سن فرد و سلامت عمومی؛ و عوامل دیگر. تصمیمات مربوط به استفاده از درمان‌های خاص یا روش‌ها باید توسط پزشکان و سایر اعضای تیم مراقبت‌های بهداشتی در مشاوره دقیق با بیمار بر اساس پرونده بیمار گرفته شود؛ یک بررسی دقیق در مورد مزایای بالقوه و خطرات، از جمله عوارض جانبی احتمالی و اثرات طولانی مدت؛ ترجیح بیمار؛ و دیگر عوامل مناسب باید صورت گیرد.

ادونتوزنیک کراتوسیت معمولاً نیاز به حذف سریع جراحی دارد. هدف از این درمان حفظ فک‌ها و دندان‌ها است زیرا افراد مبتلا اغلب کیست‌های متعددی را در دوران نوجوانی و بزرگسالی دارند. با کیست‌های بزرگتر توصیه می‌شود که ابتدا آن‌ها را از طریق تزریق یک لوله کوچکی که به محلول آب یا محلول نمکی اجازه می‌دهد تا تومور را از بین ببرید، کاهش داده و آن را به اندازه کافی باز کنید.

طیف گسترده‌ای از گزینه‌های درمان برای افراد مبتلا به BCC شامل شیمی درمانی موضعی، جراحی، دارو درمانی، کرایوتراپی، الکتروسرجری، کورتاژ، درمان فوتودینامیک و گاهی رادیوتراپی وجود دارد.

دو دارو موضعی که برای درمان NBCCS مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: ۵- فلوروئوراسیل و ایمیکیمود ۵٪. این درمان‌ها ممکن است به تنهایی یا همراه با سایر درمان‌ها مورد استفاده قرار گیرد. ۵- fluorouracil با از بین بردن سلول‌های غیر طبیعی پوست کار می‌کند و می‌تواند برای درمان BCC های کوچک و سطحی در مناطق کم خطر استفاده شود. اداره غذا و داروی آمریکا (FDA)، استفاده از کرم موضعی ۵٪ imiquimod (Aldara) را برای درمان کارسینوم سلول‌های بازال سطحی تأیید کرده است. در بسیاری از افراد مبتلا به NBCCS اگر ضایعه ایجاد شده کوچک باشد یک جراحی ساده برداشتن که شامل برش ضایعه و بستن زخم با بخیه است صورت می‌گیرد. در موارد خاص ضایعات بزرگ ممکن است نیاز به پیوند پوست از ناحیه دیگری از بدن باشد.



برای برخی از افراد مبتلا به NBCCS یک نوع خاص از عمل جراحی به نام جراحی میکروسکوپی موس^۱ توصیه می‌شود. با استفاده از این جراحی، جراح از تکنیکی دقیق برای حذف یک لایه آسیب دیده استفاده می‌کند. اثربخشی عمل جراحی موس به ویژه در درمان NBCCS اثبات شده است و برای درمان تومورهای دشوار مفید است که ممکن است به سایر روش‌های استاندارد پاسخ ندهند.

کرایوتراپی^۲ نیز ممکن است برای درمان NBCCS استفاده شود. کرایوتراپی استفاده از سرما شدید برای متوقف کردن و تخریب بافت‌ها و سلول‌های ضایعات پوست است. با استفاده از کرایوتراپی یک ماده یخ زده مانند نیتروژن مایع یا گاز آرگون به طور مستقیم به ضایعه اعمال می‌شود. کرایوتراپی برای ضایعات تک یا کوچک مؤثر است. یکی دیگر از روش‌های جراحی که برای درمان افراد مبتلا به NBCCS مورد استفاده قرار می‌گیرد، کورتاژ است. با کورتاژ، ضایعه پوست را با وسیله جراحی به نام کورت پاک می‌کند.

این روش معمولاً تحت بیهوشی انجام می‌شود. در بعضی موارد، کورتاژ ممکن است با استفاده از یک سوزن الکترو سرجری به منظور اعمال حرارت و خشک کردن بافت سرطانی باقیمانده (electrodessication) دنبال شود. این روش ممکن است برای بعضی از بیماران تکرار شود و اغلب یک اسکار سفید رنگ برجا بگذارد. این روش بهترین درمان BCC های کوچک در مناطقی است که خطر عود آن کم است. Electrodessication و curettage اغلب به عنوان جایگزین برای شیمی درمانی موضعی استفاده می‌شود.

تبخیر لیزر روش جدیدی است که گاهی اوقات به تنهایی و یا با کورتاژ برای درمان BCC ها، به ویژه افراد مبتلا به ضایعات متعدد و یا سطحی، استفاده می‌شود. این روش شامل استفاده از لیزر دی‌اکسیدکربن برای از بین بردن (تبخیر) بافت غیرطبیعی است.

درمان فتودینامیک روش دیگری است که در برخی افراد می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. در سال‌های اخیر، FDA دو دارو را تأیید کرده است که به طور خاص با اثر جهش‌های PTCH1 مقابله می‌کند. Sonidegib (Odomzo®) و vismodegib (Erivedge®) به طور خاص مسیر Hedgehog را مهار می‌کنند. هر دو را می‌توان برای درمان بزرگسالان با کارسینوم سلول‌های بازال که به سایر قسمت‌های بدن گسترش یافته است یا بعد از عمل جراحی تجویز کرد. Vismodegib نیز برای درمان medulloblastoma استفاده می‌شود. با استفاده از تحقیقات و تجربیات بیشتری در آزمایشات بالینی، این داروها ممکن است به عنوان عوامل خط اول برای درمان BCCs تبدیل شوند. در گذشته، اشعه ایکس یا پرتودرمانی اغلب برای درمان افراد مبتلا به NBCCS، به ویژه افرادی که مناسب برای عمل جراحی نبودند یا اینکه دارای ضایعات متعدد بودند، مورد استفاده قرار می‌گرفته است. اگرچه رادیوتراپی مؤثر بود، محققان دریافتند که این درمان می‌تواند باعث ایجاد BCC های جدید در مناطق تحت درمان شود. به علت این عوارض جانبی قابل توجه و به دلیل اینکه داروهای سیستمیک برای درمان BCC های گسترده و پیشرفته در دسترس می‌باشد، در بیماران مبتلا به NBCCS از پرتودرمانی جز در موارد استثنایی استفاده نمی‌شود.

^۱ - Mohs

^۲ - Cryotherapy

^۳ - Photodynamic Therapy

بخش دوم

ناهنجاری‌های
با تظاهرات پوستی



سندرم کیندلر Kindler Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Poikiloderma of Kindler

توصیف بیماری (Description)

سندرم کیندلر نوع نادری از بیماری پروانه‌ای است که سبب شکنندگی و تاول‌های پوستی می‌گردد. این سندرم باعث بروز تاول‌های پوستی در اوایل نوزادی می‌شود. علائم دیگر می‌تواند شامل حساسیت به نور، از دست رفتن رنگدانه‌های بخشی از پوست و تجمع کوچکی از عروق خونی در زیر پوست باشند. سندرم کیندلر به دلیل جهش در ژن FERMT1 رخ می‌دهد و درمان آن شامل دوری از آسیب‌های پوستی، کاهش قرار گیری در معرض نور آفتاب و مراقبت از تاول‌ها می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

حدود ۲۵۰ مورد از این بیماری تاکنون گزارش شده‌است. بیماری در هر دو جنس به یک میزان مشاهده می‌شود و شیوع آن در همه‌ی نژادها تقریباً برابر است. اغلب تظاهرات پوستی این بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کنند با این وجود در موارد اندکی تشخیص آن تا بزرگسالی به تأخیر می‌افتد.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش در ژن FERMT1 (KIND1) رخ می‌دهد. جهش‌های این ژن باعث فقدان عملکرد صحیح پروتئین Kindlin-1 می‌شود. در افراد سالم پروتئین کیندلین-۱ به دومین سیتوپلاسمی $\beta 1$ -integrin متصل می‌شود و از این طریق کراتینوسیت‌ها را به لایه‌ی Basal متصل نگه می‌دارند. علاوه بر آن، این اتصالات یک سری مسیرهای پیام‌رسانی سلول را فعال می‌کنند که برای بقای سلول ضروری هستند. فقدان پروتئین کیندلین-۱ منجر به گسستگی این اتصالات می‌شود که نتیجه‌ی آن بروز تاول و زخم‌های پوستی می‌شود.

(تصویر ۱) نقش پروتئین کیندلین-۱ اینتگرین‌ها واسطه‌ی اتصال سلول‌ها به ماتریکس بین سلولی هستند و از این طریق سلول‌ها را به غشای پایه متصل نگه می‌دارند. کیندلین ۱ به زیرواحد بتا اینتگرین وصل می‌شود و یک سری مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کند که بقای سلول را تضمین می‌نمایند. فقدان کیندلین منجر به مرگ کراتینوسیت‌ها و سستی اتصال آن‌ها به اینتگرین می‌شود.

α/β integrins

Kindlin

Survival signaling pathways

Nucleus

keratinocyte



علائم بالینی (Clinical Features)

بسیاری از علائم دیده شده در بیماران مبتلا به سندرم کیندلر، با بیماری EB مشترک می‌باشد. معمولاً از اوایل دوران نوزادی تاول‌هایی در سطح پوست مخصوصاً در پشت دست‌ها و پاها ظاهر می‌شوند. همچنین پوست این افراد در نواحی دست و پاها شروع به نازک و کاغذی شدن می‌کند که بعداً ممکن است به سایر نواحی بدن نیز گسترش یابد. علائم دیگر این افراد می‌تواند شامل گشادشدن رگ‌های خونی در زیر پوست^۱ (telangiectases)، ضخیم شدن بیش از حد پوست کف دست‌ها و پاها^۲، حساسیت بیش از حد به نور UV ناشی از آفتاب باشد.

سندرم کیندلر همچنین می‌تواند لایه مخاطی دهان، چشم‌ها، مری، روده، دستگاه تناسلی و سیستم ادراری را درگیر کند و موجب شکنندگی و آسیب پذیری این بافت‌ها گردد. بیماران گاهی به دلیل بیماری‌های شدید لثه دچار از دست دادن زودرس دندان می‌شوند. گاهی نیز مری دچار تنگی می‌شود و بیماران در بلع غذا با سختی روبرو می‌شوند. در افراد مبتلا شانس ابتلا به نوعی از سرطان پوست به نام اسکوآموس سل کارسینوما (SCC) افزایش می‌یابد. این سرطان از سلول‌های اسکوآموس پوست که در لایه خارجی پوست (اپیدرم) قرار دارند، نشأت می‌گیرد.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

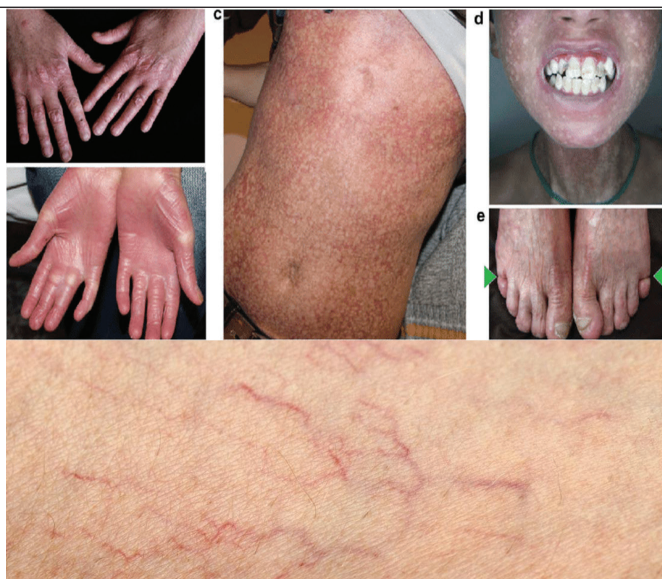
تشخیص بر اساس معاینه بالینی بیمار و بیوپسی پوست استفاده می‌گردد. بیوپسی از تاول‌های پوستی تهیه می‌شود و ساختار پوست به کمک تکنیکی به نام IFM یا میکروسکوپ الکترونی مورد بررسی قرار می‌گیرد. تست‌های بررسی جهش در ژن FERMT1 نیز برای تأیید جهش مورد استفاده قرار می‌گیرند. (برای اطلاعات بیشتر به بیماری پروانه‌ای مراجعه شود).

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

سندرم کیندلر از توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند. در صورت بروز بیماری در یکی از فرزندان خانواده احتمال بروز آن در سایر افراد حدود ۲۵٪ است. بیماری بسیار نادر است و به طور کلی احتمال انتقال آن از والدین به فرزندان بسیار اندک می‌باشد مگر در مواقعی که فرد بیمار با یکی از بستگان خود ازدواج کند. در این موارد استفاده از خدمات مشاوره‌ی ژنتیک به افراد توصیه می‌شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

متأسفانه این بیماری درمان قطعی ندارد و بیشتر تلاش‌های درمانی، برای بهبود علائم بیماری و جلوگیری از بروز تاول‌های پوستی صورت می‌گیرند. این بیماران باید تا حد ممکن از قرار گرفتن در معرض نور خورشید و انجام فعالیت‌هایی که احتمال آسیب به پوست را افزایش می‌دهند، اجتناب کنند. این بیماران مستعد ابتلا به نوع به شدت بدخیم SCC هستند از این رو لازم است که هر چند ماه یکبار برای این بیماری مورد معاینه قرار بگیرند. برای اطلاعات بیشتر به بیماری EB رجوع کنید.



تصویر ۲) Telangiectases



بیماری پروانه‌ای

Epidermolysis Bullosa Simplex

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Epidermolysis Bullosa simplex
- Butterfly Disease
- Crystal Skin Disease
- Cotton Wool Babies

توصیف بیماری (Description)

بیماری اپیدرمولایزیس بولوزا (EB) به عنوان گروهی از بیماری‌های توارثی و ژنتیکی درگیر کننده بافت پوست شناخته می‌شود. این اختلال از نظر علائم بالینی و جهش‌های ژنتیکی شناخته شده هتروژن است، با این وجود شاخص‌ترین علائم ایجاد شده در فرد شامل تاول‌های پوستی در اثر سایش و شکنندگی پوست می‌باشد. این بیماری بر اساس علائم بافت شناختی به چهار دسته اصلی تقسیم می‌شود:

- EB Simplex (EBS) با اختلال در لایه اپیدرمیس ۱ پوست.
- Junctional EB (EBS) با شکنندگی در لایه لامینا لوسیدا ۲ پوست.
- Dystrophic EB (EBS) با شکنندگی در لایه ساب لامینا دنسا ۳ پوست.
- Kindler's Syndrome (EBS) با شکنندگی لایه‌های مختلف پوست.

همچنین این بیماری بر اساس نوع آسیب بافت پوست، الگوی توارث و شدت بیماری به چندین زیرگروه دسته بندی می‌شود. EBS با شکنندگی در اپیدرمیس که منجر به سست شدن اتصالات آن با درمیس می‌گردد شناخته می‌شود. EBS خود به ۲ دسته تقسیم می‌شود:

- Suprabasal که شکنندگی در بخش‌های بالایی اپیدرمیس اتفاق می‌افتد.
- Basal که شکنندگی در کراتینوسیت‌های پایینی اپیدرمیس رخ می‌دهد.

EBS از میان ۴ دسته اصلی بیماری، شایع‌ترین نوع EB می‌باشد که تاکنون ژن‌های متعددی برای EBS شناخته شده است. شایع‌ترین جهش‌های شناخته در EBS شامل جهش در ژن‌های کدکننده کراتین ۵ و ۱۴ (کراتین‌های اصلی سلول‌های اپی تلیال بازال) که توارث اتوزم غالب را نشان می‌دهند، و پروتئین‌های چسبنده سلولی پلکتین، اینتگرین $\alpha 6\beta 4$ ، پلاکوفیلین ۱- و دسموپلاکین می‌باشد. در JEB جهش‌ها عمدتاً در ژن‌های کلاژن نوع XVII، لامینین ۳۳۲- و اینتگرین $\alpha 6\beta 4$ رخ می‌دهند. در شکل DEB جهش‌ها در کلاژن نوع VII که در حالت عادی لنگرهایی برای اتصال اپیدرم به درم ایجاد می‌کند وجود دارد و نهایتاً EB در فرم نادرتر خود با نام سندرم Kindler جهش در ژن کیندلین ۱- که در فعالسازی اینتگرین نقش دارد را نشان می‌دهد.



شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

EB در همه جمعیت‌ها در سراسر جهان بروز می‌کند، با این وجود عدد دقیقی برای بروز یا شیوع جهانی بیماری وجود ندارد. این بیماری هر دو جنس را به یک نسبت مبتلا می‌کند. بر اساس آمار موجود در رجیستری ملی EB، بروز بیماری ۲۰ مورد در هر ۱ میلیون نوزاد تازه متولد شده برآورد شده است به طوری که حدوداً بین ۲۵,۰۰۰-۵۰,۰۰۰ فرد در ایالات متحده به این بیماری مبتلا می‌باشند. آمار مشابهی در شماری از کشورهای اروپایی گزارش شده است به طوری که شیوع ۲۴-۴۹ مورد به ازای هر ۱ میلیون جمعیت وجود دارد.

علت بیماری (Etiology)

EB به عنوان یک بیماری ژنتیکی به دلیل هتروژنی لوکوسی و آللی الگوهای توارث غالب و مغلوب را نشان می‌دهد. حداقل ۱۶ ژن که کد کننده پروتئین‌های متصل کننده اپیدرم به غشای پایه هستند در پاتوژنز EB نقش دارند که جهش در هر کدام از آن‌ها می‌تواند طیف گسترده‌ای از علائم را در فرد بیمار ایجاد کند. جهش‌های ایجاد شده غالباً سبب تغییراتی در ساخت پروتئین‌ها می‌گردد که نهایتاً منجر به از دست رفتن عملکرد پروتئین مورد نظر می‌شود. بطور کلی در بیماری EB اتصالات غشای پایه بافت پوست که اپیدرم را به درم متصل می‌کند از نظر ساختاری و عملکردی دچار اختلال می‌شوند. کمپلکس‌های چسبندگی مختلفی در برقراری اتصالات لایه‌های پوست از قبیل دسموزوم‌ها، همی دسموزوم‌ها و اجزا مختلف غشا پایه نقش دارند. این اجزا به پوست قابلیت مقاومت در برابر آسیب‌های فیزیکی، مکانیکی و میکروبی را می‌دهند. دسموزوم‌ها، فیلامان‌های حدواسط سیتواسکلتون را به جانکشن‌های سلولی قلاب می‌کنند و همی دسموزوم‌ها سیتواسکلتون کراتینوسیت‌ها را به غشای پایه متصل می‌کنند. مهمترین پروتئین‌هایی که در تشکیل دسموزوم‌ها و همی دسموزوم‌ها نقش دارند عضو خانواده‌های پروتئینی Plakins و Cadherines، Armadillo می‌باشند. از دیگر پروتئین‌های حیاتی برای تشکیل این ساختارها می‌توان به Keratins، Collagens و Integrins اشاره کرد. در نوع EBS که ژن‌های کراتین ۵ و ۱۴ دچار جهش‌های منفی غالب شده اند و صرفاً در کراتینوسیت‌های غشای پایه بیان می‌شوند، شدت بیماری وابسته به جایگاه ایجاد جهش در ژن‌های مذکور می‌باشد، به طوری که جهش در نواحی از ژن که محافظت شده‌تر هستند و نقش مهمتری در عملکرد پروتئین دارند سبب بروز علائم شدیدتر در فرد مبتلا می‌شود.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم بالینی بحث شده در این بخش محدود به نوع EBS بیماری به دلیل فراوانی بیشتری باشد (تصویر ۱ و ۲):

EBS با جهش در ژن‌های کراتین ۵ و ۱۴

- بروز علائم در هنگام تولد یا نوزادی
- بروز تاول‌ها در سطح پوست در اثر ضربه یا ساییدگی
- بهبود خودبخودی تاول‌ها بدون به جا ماندن اسکار
- درگیری عمدتاً در دست‌ها و پاها
- درگیری محدود دیگر اندام‌ها
- بهبود شدت و گستره بیماری با افزایش سن



● Palmoplantar Hyperkeratosis دردناک

نوع Weber-Cockayne

- نوع نسبتاً خفیفی از EBS
- بروز تاول در دست‌ها یا پاها پس از ضربه خفیف
- ممکن است تا بزرگسالی علائم بروز نکنند
- Hyperkeratosis دست‌ها و پاها
- احتمال عفونی شدن تاول‌های موجود در پاها
- علائم ذکر شده در زیر می‌تواند در فرم‌های دیگر EB بروز کنند:
- ریزش مو (Alopecia)
- ایجاد تاول‌های پوستی در اثر تغییرات دمایی
- وجود میلیا (نقاط سفید جوش مانند روی پوست)
- تغییر شکل یا از دست ناخن
- خرخر کردن، سرفه یا دیگر مشکلات تنفسی
- مشکلات دندانی
- مشکل در بلع و خوردن به دلیل تاول‌های نزدیک دهان و گلو



(تصویر ۱)

(تصویر ۲)



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص در افراد بزرگ سال مبتلا بدلیل شکل گیری کامل فنوتیپ و علائم ثانویه واضح براساس علائم بالینی تقریباً به طور کامل ممکن است. در مورد نوزادان تشخیص افتراقی EB برای هر نوزاد تازه متولد شده با تاول‌های پوستی گذاشته می‌شود اما بدلیل اینکه علائم بیماری مختص هیچ یک از زیر گروه‌های بیماری نمی‌باشد می‌تواند حتی متخصصین خبره را با صرف علائم بالینی در امر تشخیص افتراقی نوزادان با مشکل مواجه

کند. با این وجود علائم ثانویه بیماری مانند اسکارهای پوستی، از دست دادن موها، دیستروفی ناخن‌ها، مشکلات مینای دندان و تغییرات رنگ دانه‌های پوستی که در زمان دیرتری تظاهر می‌یابند هنگامی که با اطلاعات حاصل از بیوپسی و آنالیز جهش‌ها همراه می‌شوند می‌توانند در تشخیص و تقسیم بندی دقیق بیماری کمک کننده باشند.



باید شجره خانوادگی بیمار به دقت بررسی شود و همچنین به علائم بالینی بیماری و اینکه اندام‌های دیگری جز پوست مانند سیستم‌های گوارشی، ادراری تناسلی و ماهیچه‌ای اسکلتی درگیر می‌باشند یا خیر توجه شود. معمولاً قدم اول در تشخیص EB، بیوپسی بافتی است که توسط متخصص پوست گرفته می‌شود و با استفاده از میکروسکوپ نوری و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین^۱ می‌توان شکستگی‌های داخل اپیتلیال را تشخیص داد، اگر چه که این روش دقت کافی برای طبقه بندی کامل بیماری را ندارد. روش دقیق دیگری که وجود دارد نقشه برداری ایمونوفلوروسنس^۲ (IF) است که طی آن پانلی از آنتی بادی‌ها علیه اجزا غشا پایه و اتصالات سلولی به کار گرفته می‌شود به طوری که میزان آسیب بافتی و حتی نوع ژن درگیر را می‌توان از روی پروتئین ناقص مربوطه شناسایی کرد. بنابراین نقشه برداری IF علاوه بر یک روش تشخیصی ارزشمند، یک ابزار تشخیصی پیش آگهی نیز می‌باشد. روش تشخیصی دیگر استفاده از میکروسکوپ‌های TEM می‌باشد که می‌تواند تصاویر با کیفیتی از بافت آسیب دیده ارائه کند. با این وجود این روش هزینه بالاتری دارد و همچنین دقت و حساسیت کمتری نسبت به نقشه برداری IF می‌باشد.

روش‌های تشخیصی پیش از تولد نیز موجود می‌باشند. از قدیمی‌ترین آن‌ها نمونه گیری تهاجمی بافتی از جنین در سه ماهه دوم بارداری (هفته‌های ۱۷-۲۰) می‌باشد که تشخیص یا بوسیله آنالیز مستقیم جهش و یا نقشه برداری IF صورت می‌گیرد. اما این روش خطر سقط بالاتری نسبت به روش‌های جدیدتر دارد و همچنین نیاز به تجهیزات و متخصص ماهر دارد که همیشه در همه جا در دسترس نمی‌باشد. روش‌های جدیدتر شامل نمونه گیری CVS در حدود هفته‌های ۱۱-۱۰ بارداری و یا آمنیوسنتز در حدود هفته‌های ۱۵-۱۶ بارداری می‌باشد. جدیدترین روش موجود استفاده از DNA های جنینی آزاد شده به جریان خون مادر می‌باشد که برخلاف روش‌های بالا خطری برای جنین ندارد و با یک نمونه گیری خون ساده از مادر قابل انجام است. روش‌های تشخیصی پیش از لانه‌گزینی (PGD) نیز برای خانواده‌هایی که ریسک بروز بالایی برای بیماری دارند نیز در دسترس می‌باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

انتقال بیماری معمولاً به صورت اتوزوم غالب است و موارد اسپورادیک یا تک‌گیر نیز شایع‌اند. در موارد با وراثت غالب در صورتی که یک والد مبتلا نیز وجود داشته باشد، احتمال ابتلا فرزندان بعدی در هر بارداری ۵۰٪ است. در حالتی که والدین از نظر بالینی سالم باشند، خطر بروز مجدد فرزندان مبتلا بعدی تقریباً مانند جمعیت عمومی است مگر در موارد موزائیسزم ژرم لاین که ژن عامل بیماری در DNA والدین قابل شناسایی نیست و در نتیجه خطر بروز مجدد بیشتر از جمعیت عمومی است. در مواردی که الگوی توارث به صورت اتوزوم مغلوب است، چنانچه والدین برای یک ژن خاص ناقل باشند خطر بروز مجدد در هر بارداری ۲۵٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

تا به امروز هیچ درمان موثری برای EB وجود ندارد و درمان‌ها عمدتاً علامتی و حمایتی می‌باشند. بهترین اقدام شامل محافظت از سایش و یا ضربه به همراه مراقبت دقیق از زخم‌ها و پوست است. بهتر است هنگام بروز تاول‌های جدید اقدام به باز کردن آن‌ها شود تا فشار مایع داخل تاول از بین برود، اما لایه روی تاول نباید جدا شود زیرا به عنوان یک لایه محافظ طی فرایند باز سازی پوست^۳ عمل می‌کند. مراقبت زخم ترجیحاً بوسیله باندهای غیرچسبنده مناسب مانند

^۱ - Hematoxylin-Eosin

^۲ - Immunofluorescence Mapping

^۳ - Re-Epithelialization



ژل‌های کلوییدی هیدرواکتیو و یا باندهای سیلیکونی انجام شود. کرم‌هایی که فرایند بازسازی پوست را تسریع می‌کنند و یا کورتیکواستروئیدهایی که باعث کاهش خارش می‌شوند نیز مفید است. در صورت عفونت ثانویه از آنتی بیوتیک‌های موضعی می‌توان استفاده کرد. به طور کلی مراقبت از زخم با هدف کاهش درد و عوارض ثانویه بیماری مانند عفونت‌ها و افزایش کیفیت زندگی بیمار صورت می‌گیرد. در مواردی که در فرد مبتلا چندین ارگان درگیر وجود دارد همکاری بین تخصص‌های مختلف در مراکز تخصصی نیاز است.

نکات مفید برای مدیریت بیماری

- اجتناب از گرمای بیش از حد با ننگ داشتن دمای اتاق در یک درجه حرارت یکنواخت
 - استعمال روغن روی پوست برای کاهش سایش و مرطوب نگه داشتن پوست
 - استفاده از لباس‌های ساده و نرم و سبک به منظور حداقل جابجایی هنگام آماده سازی کودک
 - استفاده از پوستین روی صندلی‌های ماشین و دیگر سطوح سخت
 - پوشاندن دستکش در هنگام خواب برای پیشگیری از خراشیدن پوست
 - یک نوزاد مبتلا به EB هرگز نباید از زیر بازوها بلند شود
- همچنین یک مشاوره ژنتیکی پیش از ازدواج یا بارداری می‌تواند اطلاعاتی درباره احتمال انتقال یک ژن معیوب بیماری به نسل بعد را ارائه دهد و یک گام مهم در کمک به خانواده‌ها در رابطه با تصمیم‌گیری برای بارداری‌های بعدی باشد. نتیجه اینکه برای افرادی که قصد بچه دار شدن دارند و سابقه EB در خانواده شان وجود دارد مشاوره ژنتیک با متخصص مربوطه توصیه می‌شود.



گزردرما پیگمنتوزوم

Xeroderma Pigmentosum; Xp

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Xeroderma Pigmentosa
- DeSanctis-Cacchione Syndrome

توصیف بیماری (Description)

گزردرما پیگمنتوزوم (Xeroderma Pigmentosum) یک اختلال نادر توارثی اتوزومال مغلوب است این بیماری اولین بار در سال ۱۸۷۰ در وین اتریش توضیح داده شد. حساسیت شدید پوست و چشم به اشعه ماوراء بنفش و گرایش به توسعه سرطان‌های پوستی در سن پایین از ویژگی‌های کلیدی این سندرم می‌باشد. این بیماری دارای ۷ نوع مختلف است که از گروه A تا G تقسیم می‌شوند که همگی توارث اتوزومال مغلوب دارند.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع آن در ایالات متحده و اروپا ۱ در هر ۱,۰۰۰,۰۰۰ نفر گزارش شده است. این بیماری در تمام نژادها و در سراسر جهان دیده می‌شود و بیشترین شیوع آن در ژاپن است که در حدود ۱ در هر ۵۰,۰۰۰ - ۲۰,۰۰۰ می‌باشد. همچنین در شمال آفریقا و خاورمیانه نیز شیوع زیادی دارد. ابتلا به بیماری در هر دو جنس برابر است و هر دو جنس به یک نسبت به بیماری مبتلا می‌شوند.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری ناشی از جهش در ژن‌هایی است که در ترمیم DNA آسیب دیده دخالت دارند. DNA می‌تواند توسط اشعه ماوراء بنفش خورشید و مواد شیمیایی و سمی مثلاً در مواجهه با دود سیگار دچار آسیب گردد. سلول‌های طبیعی معمولاً قادر به ترمیم آسیب DNA قبل از اینکه مشکلی ایجاد کنند، می‌باشند. با این حال در افراد گزردرما پیگمنتوزوم آسیب DNA به طور معمول ترمیم نمی‌شود. با تجمع جهش آسیب‌ها در DNA عملکرد طبیعی سلول مختل می‌گردد که در نهایت این مسئله می‌تواند موجب سرطانی شدن سلول‌ها و یا مرگ آن‌ها گردد.

اکثر ژن‌های مرتبط با گزردرما پیگمنتوزوم، بخشی از فرایند ترمیم DNA می‌باشند که به عنوان ترمیم برش نوکلئوتیدی^۱ (NER) شناخته می‌شود.

پروتئین‌های تولید شده از این ژن‌ها نقش‌های مختلفی در این فرایند ترمیمی بازی می‌کنند. آنها آسیب DNA را تشخیص می‌دهند، مناطق آسیب دیده DNA را برش داده و با DNA صحیح جایگزین می‌کند. ناهنجاری‌های ارثی در ژن‌های مرتبط با NER باعث جلوگیری سلول‌ها از انجام یک یا چند مرحله از این مراحل می‌شوند.

جهش‌های ارثی در حداقل هشت ژن در گزردرما پیگمنتوزوم دیده می‌شود. بیش از نیمی از موارد در ایالات متحده به علت جهش در ژن XPC، ERCC2 یا POLH است و جهش در ژن‌های دیگر به طور کلی درصد کمی از موارد را تشکیل می‌دهد. این بیماری دارای ۷ نوع مختلف است که از گروه A تا G تقسیم می‌شوند که گروه‌های XPA و XPC رایجترین شکل‌های این اختلال هستند، XPF و XPD فراوانی متوسطی دارند، گروه XPF منحصراً در ژاپن گزارش شده است.

علائم بالینی (Clinical Features)

به طور کلی مشکلات این بیماران را می‌توان در چند دسته قرار داد.

- مشکلات پوستی
- مشکل چشمی
- مشکلات نورولوژیکی
- بدخیمی‌ها

مشکلات پوستی

تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به گزردرمای پیگمنتوزوم پس از قرار گرفتن در معرض کمترین نور خورشید (گاهی اوقات کمتر از ۱۰ دقیقه در خورشید)، دچار تاول و سوختگی می‌شوند این سوختگی‌ها تا چند روز گسترش می‌یابد و ممکن است بهبودی آن‌ها بیش از یک هفته طول بکشد. گاهی اوقات این سوختگی‌ها بسیار شدیدتر می‌باشد. ۵۰٪ دیگر از بیماران سوختن ندارند، اما پس از قرار گرفتن در معرض نور خورشید، دچار لکه‌های قهوه‌ای پوستی می‌شوند.

مواجهه مکرر سبب بروز xerosis (پوست خشک و شبیه کاغذ) و poikilo-derma ترکیبی از افزایش و کاهش پیگمانت‌های پوستی، آتروفی پوست (نازک شدن بافت پوست) و telangiectasia (گسترش رگ‌های خونی کوچک که خطوط و الگوهای قرمز روی پوست تولید می‌کنند) می‌گردد. در افرادی که XP ندارند، Poikiloderma به طور معمول در افرادی مانند کشاورزان که سال‌ها در معرض تابش آفتاب قرار داشتند، دیده می‌شود.

متوسط سن شروع علائم برای اکثر بیماران ۲ سالگی است و فقط ۵٪ بیماران شروع علائم دیرتر (پس از ۱۴ سالگی) می‌باشد. همچنین کودکان دارای این بیماری در مناطقی از پوست که در معرض نور خورشید است، دچار کک مک می‌شوند که این نواحی شامل صورت، گردن، دست‌ها و پاها می‌باشد (تصویر ۱).

مشکلات چشمی

پلک‌ها و قسمتی از چشم که در معرض نور خورشید است، معمولاً در دهه اول زندگی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. فوتوفوبیا (حساسیت به نور یا اذیت شدن هنگام دیدن نور) در دوران نوزادی یا کودکی در این افراد رایج است. چشم این افراد دچار خشکی می‌شود که این خشکی می‌تواند باعث التهاب قرنیه گردد. البته این التهاب می‌تواند در نتیجه‌ی در معرض نور قرار گرفتن نیز باشد. در موارد شدید، التهاب می‌تواند منجر به عدم شفافیت قرنیه و افزایش تعداد عروق خونی چشم گردد. این عوامل می‌تواند منجر به کاهش قدرت بینایی و حتی کوری شود (تصویر ۲).

(تصویر ۲) التهاب پلک‌ها، کدورت قرنیه و تلائز کتازی عروق خونی در فرد مبتلا





مشکلات نورولوژیکی

حدود ۲۰٪-۳۰٪ از افراد که مبتلا به گزردرماپیگمنتوزوم، علاوه بر مشکلات پوست و چشم، مشکلات نورولوژیکی را نشان می‌دهند. این اختلالات می‌تواند شامل میکروسفالی اکتسابی، کم شنوایی و ناشنوایی، آتاکسی (مشکل در تعادل و در راه رفتن)، از دست دادن عملکرد فکری، مشکل بلع، مشکل در صحبت کردن و تشنج باشد. به طور کلی شایع‌ترین مشکلات نورولوژیک عقب افتادگی ذهنی (۸۰٪)، آتاکسی (۳۰٪) و میکروسفالی (۲۴٪) می‌باشد. این اختلالات در گروه‌های XPA، XPG، XPD و XPB دیده می‌شود. پایین‌ترین سطح ترمیم DNA در بیماران گروه A یافت شد که این می‌تواند توجیه کننده‌ی علائم پوستی شدیدتر و درگیری سیستم عصبی مرکزی در این گروه از بیماران باشد.

نئوپلازم

خطر ابتلا به سرطان پوست غیر ملانوم (به عنوان مثال کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگفرشی) ۱۰,۰۰۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی در بیماران زیر ۲۰ سال است. متوسط سن اولین سرطان غیر ملانوما برای این بیماران ۹ سالگی است که ۵۰ سال زودتر از جمعیت عمومی است. احتمال بروز ملانوم بدخیم در افراد زیر ۲۰ سال مبتلا، ۲۰۰۰ برابر افراد عادی است. سن متوسط شروع، ۲۲ سالگی است که ۳۰ سال زودتر از جمعیت عمومی است. نئوپلاسم‌های حفره دهان، به ویژه کارسینوم سلول سنگفرشی نوک زبان (یک ناحیه در معرض نور خورشید بدون رنگدانه)، به ویژه در بیماران با پوست تیره شایع است. دیگر سرطان‌های که در افراد مبتلا به XP گزارش شده است شامل: گلیوبلاستوما مغز، استروسیتوما نخاع و سرطان ریه در بیماران سیگاری و به ندرت لوئمی می‌باشد. همچنین سرطان تیروئید، رحم، پستان، لوزالمعده، معده، کلیه و بیضه‌ها در این بیماران گزارش شده است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پیش از تولد (جنین)

تشخیص قبل از تولد این سندرم توسط تست‌های ژنتیکی امکان پذیر است از جمله‌ی این تست‌ها:

تست سیتوژنتیکی:

تشخیص با بررسی میزان تبادل بین کروماتیدهای خواهری (SCE) سلول‌های جنینی در هفته ۱۵-۱۸ با انجام آمینوسنتز و یا در هفته‌های ۱۰-۱۲ بر روی نمونه ی CVS بعد از قرار دادن سلول‌ها در معرض نور UV صورت می‌گیرد. تبادل کروماتیدهای خواهری (SCE) کراسینگ اور بین کروماتیدهای خواهری یک کروموزوم در میتوز است. در هر سلول به طور طبیعی ۱۰ مورد SCE رخ می‌دهد، اما تعداد آن‌ها در سلول‌های مبتلایان سندرم بلوم و XP به شدت افزایش می‌یابد. البته در مورد XP ها تنها زمانی افزایش SCE ها مشاهده می‌شود که سلول‌ها در معرض نور UV قرار گیرند.

تست مولکولی:

همچنین آنالیز ژن Xp نیز به منظور بررسی جهش بر روی نمونه‌های آمینوسنتز یا CVS امکان پذیر است.

تشخیص بعد از تولد (نوزاد)

تشخیص در هنگام تولد و یا در دوران اولیه ابتلا به بیماری، بر اساس ارزیابی کامل بالینی (تظاهرات پوستی، چشمی، نورولوژیکی)، ارزیابی خانوادگی (البته بسیاری از بیماران مبتلا به XP سابقه خانوادگی بیماری ندارند) و انجام تست‌های ژنتیکی صورت می‌گیرد. از جمله تست‌های ژنتیکی شامل:



تست سیتوژنتیکی:

میزان تبادل کروماتیدهای خواهری (SCE) پس از کشت فیبروبلاست های بیمار و در معرض قرار دادن سلول ها با عوامل موتاژن (نور UV) بررسی می شود.

تست مولکولی:

با کمک تکنیک های مولکولی می توان ژن XP به منظور وجود یا عدم وجود جهش و تأیید تشخیص بررسی کرد.

پیش آگهی (Prognosis)

بسیاری از بیماران مبتلا در سنین اولیه به دلیل سرطان پوست می میرند. با این حال، اگر بیماری یک فرد زود تشخیص داده شود، می توان تمام اقدامات احتیاطی را برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض نور UV انجام داد، در نتیجه متوسط سن بقاء را در آن ها بهبود بخشید. در مجموع از لحاظ پروگنوز، یک بیمار پیش رونده است و متوسط امید به زندگی ۳۰ سال است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این سندرم با وضعیت اتوزومی مغلوب به ارث رسیده است که به این معنی است که برای ایجاد بیماری بایستی هر دو نسخه ژن در هر سلول دارای جهش باشند. پس اگر یک فرد یک ژن طبیعی و یک ژن برای این بیماری را دریافت کند (ناقل) معمولاً علائم را نشان نمی دهد. به طور معمول در بیماری های اتوزوم مغلوب فرد مبتلا دارای والدینی است، که هر کدام یک نسخه از ژن جهش یافته (ناقل) را دارند و خطر ابتلاء فرزند مبتلا برای هر بارداری ۲۵٪ می باشد (البته بایستی توجه شود که در بسیاری از بیماران سابقه خانوادگی بیماری را ندارد و جهش در فرد به صورت جهش جدید افتاده است).

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در حال حاضر درمان مناسبی برای این بیماران وجود ندارد، پس منطقی ترین راه حل پیشگیری و جلوگیری از در معرض نور UV قرار گرفتن و یا کنترل و تخفیف علائم ایجاد شده می باشد. در واقع افراد مبتلا به XP باید از در معرض قرار دادن پوست و چشم در برابر اشعه ماورای بنفش (UV) اجتناب کنند. از جمله ای این راه های پیشگیرانه شامل پوشیدن لباس مناسب مانند لباس های آستین بلند و کلاه های عریض برای محافظت از صورت، استفاده از کرم های ضد آفتاب بسیار قوی، استفاده از عینک های ضد اشعه UV می باشد. مراقبت های پزشکی که به منظور کنترل و تخفیف علائم انجام می شود شامل درمان ضایعات پوستی توسط متخصص پوست، و بررسی و رفع مشکلات چشمی، انجام چک آپ های دوره ای برای تشخیص اولیه تومورهای سرطانی احتمالی (چک آپ های ۶-۱۲ ماهه) و در صورت بروز مشکلات نورولوژیک درمان این عارضه است. بدخیمی های پلک ها، ملتحمه و قرنیه معمولاً توسط جراحی درمان می شوند. پیوند قرنیه ممکن است برای افراد مبتلا به کراتیت شدید و کدورت قرنیه ضروری باشد. در مورد ضایعات پوستی خوش خیم، مانند کراتوز آکتینیک^۱ را می توان با نیتروژن مایع از بین برد. مناطق بزرگ پوست آسیب دیده با آفتاب می تواند با ۵-fluorouracil موضعی یا imiquimod درمان شود. سرطان پوست را می توان با استفاده از پروتکل های درمانی استاندارد، از جمله الکتروسیکاسیون و کورتاژ (از بین بردن ضایعه و استفاده از الکتریسیته برای کشتن هر سلول باقی مانده)، برش جراحی یا شیمی جراحی (chemosurgery) کنترل کرد. همچنین ایزوترتینوئین^۲ با دوز بالا یا آسیترتین^۳ می تواند برای جلوگیری از سرطان های جدید استفاده شود. علاوه بر این با توجه به شرایط حساس روحی این افراد، حمایت عاطفی و درک شرایط و نیازها بایستی در نظر گرفته شود و یکی از اولویت ها باشد.

۱ - Isotretinoin

۲ - Acitretin

۳ - Actinic Keratosis



سندرم بلوم

Bloom Syndrome ; BS

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Bloom's Syndrome
- Bloom-Torre -Machacek Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم بلوم یک بیماری نادر ارثی است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری از نظر بالینی با محدودیت رشد قبل و بعد از تولد، کوتاهی قد، حساسیت به نور خورشید، ضایعات پوستی چهره‌ای، نقص ایمنی، استعداد بالا به سرطان مشخص می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

سندرم بلوم نادر است و تا اکنون حدود ۳۰۰ مورد از آن گزارش شده است سندرم بلوم در بسیاری از جمعیت‌ها در سراسر جهان دیده شده است. اگر چه بیشتر در میان برخی از نژادها مثل یهودیان اشکنازی که اجداد آن‌ها از لهستان یا اوکراین است و جمعیت اروپای شرقی و مرکزی، شایع‌تر می‌باشد. در میان یهودیان اشکنازی فراوانی ناقلین سندرم بلوم حدود ۱ در ۱۰۰ است. شیوع سندرم بلوم در میان یهودیان اشکنازی حدوداً ۱ در ۴۸,۰۰۰ تولد می‌باشد که به دلیل فراوانی بالای ازدواج خویشاوندی در میان این اقوام است. طبق گزارش سازمان WHO، یهودیان اشکنازی ۳۰٪ از مبتلایان سندرم بلوم را در جهان به خود اختصاص داده‌اند. جهشی که به نام BLMASH شناخته می‌شود، مسئول تقریباً همه (۹۸٪) موارد سندرم بلوم در میان یهودیان اشکنازی است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت نقص در ژن BLM که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۵ قرار دارد، ایجاد می‌گردد که کد کننده‌ی یک DNA هلیکاز به نام RecQ است. که برای حفظ پایداری و یکپارچگی ژنوم اهمیت دارد. در واقع این پروتئین سبب باز کردن دو رشته DNA قبل از همانند سازی، ترمیم و نوترکیبی می‌شود. باز شدن دو رشته DNA برای بسیاری از فرآیندهای هسته سلول، از جمله همانند سازی DNA طی آماده سازی برای تقسیم سلولی و تعمیر DNA آسیب دیده، ضروری است. جهش‌های ژن BLM منجر به فقدان پروتئین BLM عملکردی می‌شود. در نتیجه، تبادل کروماتید خواهری حدود ۱۰ برابر بیشتر از میانگین انجام می‌شود. همچنین، تبادل DNA بین کروموزوم‌های با منشأ پدری و مادری نیز در افراد دارای جهش در ژن BLM افزایش می‌یابد. علاوه بر این، در افراد مبتلا، شکستگی کروموزوم (chromosome breakage) نیز بیشتر مشاهده می‌شود. تمام این تغییرات باعث ایجاد ناپایداری در ماده ژنتیکی می‌گردد که باعث اختلال در فعالیت‌های طبیعی سلول و ایجاد مشکلات مرتبط با این بیماری می‌شود. بدون پروتئین BLM، سلول قادر به ترمیم آسیب DNA در اثر نور ماوراء بنفش نمی‌باشد، که این امر باعث افزایش حساسیت به نور خورشید می‌شود. تغییرات ژنتیکی تجمع یافته و باعث



تقسیم غیر قابل کنترل سلول‌ها می‌شوند که در نهایت منجر به بدخیمی در این افراد می‌گردد. پس اگر ژن BLM به طور هموزیگوت دچار جهش گردد، پروتئین عملکردی تولید نمی‌شود و در نتیجه ترمیم DNA مختل شده و میزان نوترکیبی بین کروماتیدهای خواهری به طور چشمگیری افزایش می‌یابد.

علائم بالینی (Clinical Features)

این افراد دارای نقص رشد در دوران قبل از تولد و در دوران بعد از تولد می‌باشند، به طوری که قد و وزن بدو تولد مبتلایان معمولاً نسبت به اکثراً نوزادان پایین‌تر است. همچنین این نقص رشد و جثه‌ی کوچک در تمام مراحل زندگی فرد مبتلا وجود دارد، طوری که به ندرت در سن بلوغ، بلندتر از ۱۵۰ سانتیمتر می‌شوند و میانگین قد بزرگسالان در مردان ۱۴۹ سانتیمتر و در زنان ۱۳۸ سانتیمتر می‌باشد.

همچنین به دلیل رشد کم جمجمه (میکروسفالی خفیف همراه با دولیکوسفالی) و کوچک بودن فک بالا و پایین در این افراد، باعث برجسته به نظر رسیدن بینی و گوش‌ها می‌شود. به دلیل کم شدن چربی زیر پوست در قسمت صورت دارای ظاهری خاص به اصطلاح Wasted Appearance می‌باشند.

قرمزی‌های تالانژکتازی با الگوی پروانه‌ای شکل در سراسر قسمت میانی صورت این افراد، یکی از مشخصه‌های اصلی این



(تصویر ۱) جثه‌ی کوچک، میکروسفالی، برجستگی گوش و بینی و الگوی پروانه‌ای شکل تالانژکتازی را در یک فرد مبتلا به بلم

سندرم می‌باشد. در واقع افراد مبتلا دارای پوست حساس به نور خورشید هستند و معمولاً قسمتی از پوست بینی و گونه‌ها به شکل پروانه‌ای، قرمز رنگ می‌شود. این قرمزی‌های صورت به ندرت در هنگام تولد وجود دارد، به عبارتی نوزاد مبتلا به این سندرم از نظر ظاهر عادی است و به مرور که در معرض نور خورشید قرار می‌گیرند، این علامت ظاهر می‌شود. همچنین ممکن است بثورات پوستی در مناطق دیگری که به طور معمول در معرض آفتاب قرار دارند، مانند پشت دست و ساعد نیز ایجاد شود. همچنین در راش‌ها، اغلب دسته‌های کوچکی از رگ‌های خونی سطحی و گشاد شده (تالانژکتازی) مشاهده می‌شود. تالانژکتازی می‌تواند در چشم‌ها نیز رخ دهد. سایر علائم پوستی شامل بخش‌هایی از پوست که از نواحی مجاور روشن‌تر (هیپوپیگمانتاسیون) و یا تیره‌تر (هیپرپیگمانتاسیون) هستند (لکه‌های شیرقهوه)، نیز در این افراد مشاهده می‌شود. این علائم در مناطقی از پوست ایجاد می‌شوند که در معرض نور خورشید قرار ندارند و ایجاد و گسترش آن‌ها با بثورات مرتبط نمی‌باشد (تصویر ۱).



افراد مبتلا به سندرم بلوم به نظر می‌رسد ۱۵۰ تا ۳۰۰ برابر خطر پیشرفت رشد سرطانی را در مقایسه با افراد غیر مبتلا به این سندرم داشته باشند. اکثر افراد مبتلا به سندرم بلوم احتمال ابتلا به سرطان را در طول عمر خود دارند. همچنین اکثر آن‌ها بیش از یک نوع سرطان یا بیش از یک بار به سرطان مبتلا می‌شوند. مردان معمولاً دارای آروسپرمی یا الیگواسپرمی شدید می‌باشند، اما زنان بارورند هرچند دچار یائسگی زود هنگام می‌شوند. در واقع چون پیری زودرس دارند و یکی از علائم آن یائسگی می‌باشد. به دلیل اختلال در سیستم ایمنی و پایین بودن سطح برخی از آنتی‌بادی‌ها، بیماری مزمن انسدادی ریوی، پنومونی، عفونت‌های مجاری فوقانی تنفسی و اوتیت میانی در دوران کودکی به صورت مکرر دیده می‌شود. علاوه بر این علائمی همچون عقب ماندگی خفیف ذهنی، دیابت، پوست خشک و فلس مانند^۱، موی زیاد در صورت و بدن^۲ هنگام تولد و ناهنجاری‌های انگشت دست (سین داکتیلی، کلینوداکتیلی، پلی داکتیلی) در برخی از بیماران دیده می‌شود.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پیش از تولد (جنین)

تشخیص قبل از تولد این سندرم توسط تست‌های ژنتیکی امکان پذیر است از جمله‌ی این تست‌ها:

تست سیتوژنتیکی:

تشخیص با بررسی میزان تبادل بین کروماتیدهای خواهری (SCE)^۱ بر روی سلول‌های جنینی در هفته ۱۵-۱۸ با انجام آمینوسنتز و یا در هفته‌های ۱۰-۱۲ بر روی نمونه ی CVS صورت می‌گیرد. تبادل کروماتیدهای خواهری (SCE) کراسینگ اور بین کروماتیدهای خواهری یک کروموزوم در میتوز است. در هر سلول به طور طبیعی ۱۰ مورد SCE رخ می‌دهد، اما تعداد آن‌ها در سلول‌های مبتلایان سندرم بلوم و XP به شدت افزایش می‌یابد. البته در مورد XP تنها زمانی افزایش SCE ها مشاهده می‌شود که سلول‌ها در معرض نور UV قرار گیرند.

تست مولکولی:

همچنین آنالیز ژن BLM نیز به منظور بررسی جهش بر روی نمونه‌های آمینوسنتز یا CVS امکان پذیر است..

تشخیص بعد از تولد (نوزاد)

تشخیص در هنگام تولد و یا در دوران اولیه ابتلا به بیماری، بر اساس ارزیابی کامل بالینی، سابقه‌ی خانوادگی و انجام تست‌های پاراکلینیکی و مخصوصاً ژنتیکی صورت می‌گیرد.

علائم بالینی این افراد در قسمت مربوطه توضیح داده شد. اما تست‌های ژنتیکی شامل:

تست سیتوژنتیکی:

میزان تبادل کروماتیدهای خواهری (SCE) با کشت لنفوسیت‌های خون محیطی یا فیبروبلاست‌های بیمار برای تشخیص سندرم بلوم انجام می‌شود. تبادل بین کروماتیدهای خواهری (SCE) در این افراد تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از حالت نرمال اتفاق می‌افتد. در وضعیت‌های مشکوک فراوانی SCE در لنفوسیت‌های خون محیطی پس از در معرض قرار دادن سلول‌ها با عوامل موتاژن (نور UV یا تیمار با برومودئوکسی یوریدین) بررسی می‌شود.

۱ - Ichthyotic

۲ - Hypertrichosis

۳ - Sister Chromatid Exchange



تست مولکولی:

با کمک تکنیک های ملکولی می توان ژن BLM را به منظور وجود یا عدم وجود جهش و یا تأیید تشخیص بررسی کرد. نکته ی دیگری که در ارتباط با این افراد وجود دارد این است که سطوح آنتی بادی های IgM ، IgA و IgG در افراد مبتلا کاهش یافته است . پس اندازه گیری سطح این آنتی بادی ها می تواند برای تشخیص کمک کننده باشد. درضمن غلظت هورمون رشد در پلاسمای خون این افراد طبیعی است.

پیش آگهی (Prognosis)

حدود ۲۰٪ بیماران با این سندرم به بدخیمی مبتلا می شوند که نیمی از این موارد قبل از سن ۲۰ سالگی ایجاد می شود. بیشترین بدخیمی هایی که در این افراد مشاهده شد شامل لوکمی های لنفاتیک ، غیر لنفاتیک ، لنفوسارکوم ، لنفوم و سرطان های حفره ی دهانی و دستگاه گوارشی می باشد. همچنین به علت نقص سیستم ایمنی ابتلا به عفونت در این افراد بالا است . پس به طور کلی به علت ابتلا به بدخیمی های زودرس و عفونت های بالا میزان مرگ و میر در این افراد بالا است و پیش آگهی خوبی ندارند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری با وضعیت اتوزومی مغلوب به ارث می رسد و تقریباً همه ی موارد به دلیل جهش های به ارث رسیده از طرف والدین ایجاد می شوند . در این الگوی توارثی برای ایجاد بیماری بایستی هر دو نسخه ژن در سلول دچار جهش گردد. پس اگر فرد یک ژن طبیعی و یک ژن برای این بیماری را دریافت کند (ناقل) معمولاً علائم را نشان نمی دهد. به طور معمول در بیماری های اتوزوم مغلوب فرد مبتلا دارای والدینی است، که هر کدام یک نسخه از ژن جهش یافته (ناقل) را دارند و خطر ابتلاء فرزندی مبتلا برای هر بارداری ۲۵٪ می باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

همانند اکثر بیماری های ژنتیکی درمان قطعی برای این بیماران وجود ندارد . در واقع رویکرد هایی که وجود دارد ، بیشتر به صورت درمان هایی علامتی و حمایتی می باشند. افراد مبتلا به سندرم بلوم باید تماس با نور مستقیم مستقیم را محدود کنند و برای کاهش قرار گرفتن در معرض اشعه UV از کرم های ضد آفتاب استفاده کنند. ارزیابی دوره ای توسط متخصص پوست نیز توصیه می شود. عفونت ها با داروهای آنتی بیوتیک قوی درمان می شوند. پزشکان مخصوصاً در بیمارانی که به سن بلوغ رسیده اند، بایستی به دنبال علائم سرطان باشند. همچنین نکته ی مهمی که افرادی از این سندرم که به سرطان دچار شده اند ، این است که بایستی تغییراتی (کاهش) در دوزهای استاندارد تجویزی و طول دوره درمان رادیوتراپی و کموتراپی برای این ها صورت گیرد. زیرا مبتلایان به آسیب به واسطه ی داروهای شیمیایی و آسیب توسط اشعه های یونیزان، حساس تر و آسیب پذیرترند.



دیسپلازی اکتودرمی Ectodermal Dysplasia

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Anhidrotic Ectodermal Dysplasia • Christ-Siemens-Touraine Syndrome
• CST syndrome • HED

توصیف بیماری (Description)

اکتودرمال دیسپلازی ها (ED) گروهی متشکل از بیش از ۱۸۰ سندرم ژنتیکی مرتبط غیر پیشرونده می‌باشند که در آن‌ها لایه خارجی جنینی یعنی اکتودرم^۱ که منشأ بافت پوست، ناخن، مو، دندان و غدد عرقی است دچار اختلال می‌شود. علائم بیماری از فردی به فرد دیگر با توجه به ژن جهش یافته و الگوی توارث بیماری متفاوت است اما در همه این افراد بافت‌های با منشأ اکتودرمال دچار اختلال می‌باشند.

۹۵

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

آمار دقیقی از شیوع این بیماری به دلیل مشکل بودن طبقه‌بندی آن در دسترس نیست. با این وجود در فرم Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) که شایع‌ترین فرم ED است شیوع بیماری ۱ در هر ۱۵۰۰۰ می‌باشد. در CST syndrome که الگوی وابسته به X نشان می‌دهد و حدود ۸۰٪ اشکال HED را تشکیل می‌دهد، شیوع آن ۱/۵۰،۰۰۰ تا ۱/۱۰۰،۰۰۰ در افراد مذکر می‌باشد.

علت بیماری (Etiology)

همانطور که پیش از این اشاره شد ED به دلیل نقص تکاملی در لایه اکتودرم در دوران جنینی ایجاد می‌شود. با این وجود تا به امروز نقایص دقیق ژنتیکی و یا بیوشیمیایی ناشناخته‌اند و تصور بر این است که این نقایص از نوعی به نوع دیگر این بیماری متفاوت باشد. به عنوان مثال در HED که یکی از شایع‌ترین فرم‌های ED می‌باشد جهش در ژن‌های EDA، EDAR و EDARADD عامل بیماری شناخته شده‌اند. پروتئین‌های کد شده از ژن‌های نام برده شده، شبکه‌ای را تشکیل می‌دهند که در مسیر سیگنالینگ NFκB نقش دارند. این مسیر سیگنالینگ در طول دوره جنینی برای ارتباط اکتودرم با مزودرم به منظور تشکیل اندام‌های مختلف، حیاتی است و در صورت نقص می‌تواند سبب ناهنجاری‌های مختلف شود. جهش در ژن EDA(Xq12-q13.1) سبب ایجاد سندرم CST وابسته به X می‌گردد. جهش‌های ژن EDAR(2q13) و EDARADD(1q42.3) می‌تواند هر دو حالت اتوزوم غالب و مغلوب HED را ایجاد کند. جهش در ژن IKBKG(Xq28) سبب ED همراه با نقص ایمنی می‌گردد. جهش‌های ژن‌های WNT10A, TRAF6, NFKBIA, EDA2R نیز می‌توانند سبب انواع مختلفی از ED شوند، اما به طور کلی تا به امروز اطلاعات اندکی از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک ED در دسترس می‌باشد.



علائم بالینی (Clinical Features)

علائم در افراد مبتلا می‌توانند از ملایم تا شدید متغیر باشند و هر بیمار می‌تواند ترکیبی از علائم مختلف را با شدت مختلف نشان دهد.

موها: موهای ظریف، کم پشت و شکننده با رشد ضعیف^۱ پوست سر نازک (تصویر ۱)

ناخن: ناخن‌های ظریف و شکننده شکل و رنگ غیر طبیعی ناخن

پوست: اگزما، حساس بودن پوست نسبت به خراشیدگی و عفونت، رنگ دانه‌های قرمز یا قهوه‌ای در سطح پوست، التیام زخم آهسته

غدد عرقی:

این افراد به دلیل وجود پروتئین‌های با عملکرد ناقص قدرت تعریق را در پوست از دست داده‌اند^۲ و سبب افزایش دمای بدن^۳ می‌گردد.

دندان: بدشکلی و نبودن یا تعداد کم دندان‌ها^۴، ضعیف بودن مینای دندان (تصویر ۲)



(تصویر ۱)



(تصویر ۲)

سایر علائم

- نقص ایمنی در بعضی اشکال بیماری • کاهش تولید آنتی بادی • پاسخ کاهش یافته
- لنفوسیت‌های B و T نسبت به پاتوژن‌ها • ترشح کاهش یافته غدد بزاقی • پنومونی
- پیشانی جلو آمده^۵ • مشکلات چشمی و شنوایی • عقب ماندگی ذهنی (MR) • شکاف کام و لب
- لب‌های کلفت • پل بینی پهن • سین داکتیلی • ناهنجاری‌های ادراری تناسلی • آلرژی و عفونت‌های مکرر

تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً پس از مشاهده دوره‌های هایپرترمیک در نوزاد و یا دیر در آمدن دندان‌ها در کودک می‌توان به بیماری ED شک کرد. پزشک بر اساس علائم بالینی موجود می‌تواند برای تشخیص بالینی اقدام کند. هنگامی که پزشک به تشخیص بالینی رسید می‌توان از تست ژنتیکی بررسی ژن جهش یافته به منظور تأیید تشخیص بالینی و زیرگروه بیماری استفاده کرد.

۱ - Atrichosis or Hypotrichosis

۲ - Hypohidrosis

۳ - Hyperthermia

۴ - Anodontia, Hypodontia or Misshapen Teeth

۵ - Frontal Bossing



(تصویر ۳)

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

باتوجه به ماهیت هتروژن بیماری، مدل توارث می‌تواند از هریک از الگوهای وابسته به X، اتوزوم غالب و مغلوب پیروی کند. شایع ترین فرم HED از الگوی وابسته به X پیروی می‌کند. در این حالت فرد مذکر مبتلا، همی زیگوت می‌شود. این شخص یک مادر ناقل دارد که این مادر در هر باردای به احتمال ۵۰٪ یک دختر ناقل و به احتمال ۵۰٪ یک پسر مبتلا دارد. معمولاً زنان ناقل برای این بیماری علائمی نشان نمی‌دهند، اما گاهی اوقات علائم خفیفی از بیماری را بروز می‌دهند. در حالت اتوزوم غالب یک فرد مبتلا به احتمال ۵۰٪ زن جهش یافته را به هر یک از فرزندان خود انتقال می‌دهد. در حالت اتوزوم مغلوب، دو فرد هتروزیگوت برای یک جهش خود هیچ علامتی را معمولاً نشان نمی‌دهند و به احتمال ۲۵٪ فرزند هموزیگوت آن‌ها مبتلا خواهد شد. در حالتی که در خانواده فرد مبتلا هیچ سابقه‌ای از ED وجود نداشته باشد، شانس بروز مجدد در حدود ۱٪ است و خطر زیادی بارداری بعدی را تهدید نمی‌کند.

پیش‌آگهی (Prognosis)

پیش‌آگهی بیماران ED معمولاً در صورت تشخیص به موقع و مداخلات مناسب، خوب است و می‌توانند بسته به علائم موجود در فرد بیمار عمر طبیعی تا میزانی کاهش یافته داشته باشند. اگر چه در افراد بیمار با نقص ایمنی به دلیل عفونت‌های مکرر و مشکلات رشدی میزان مرگ و میر بیشتر است. اگر در دوره نوزادی، به موقع تشخیص داده نشود می‌تواند منجر به آسیب مغزی و نهایتاً مرگ شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان قطعی برای این بیماری تاکنون در دسترس نمی‌باشد و مداخلات به منظور مدیریت و تخفیف علائم صورت می‌گیرد.

- کنترل دمای بدن • نوشیدن مایعات سرد به اندازه کافی • تهویه و دمای مناسب هوا در محل زندگی
- دوش آب سرد • خودداری از انجام فعالیت‌های شدید
- استفاده از کرم‌های مرطوب کننده برای کاهش علائم مربوط به اگزما و خشکی پوست
- استفاده از قطره‌های اشک مصنوعی برای کاهش خشکی چشم
- بررسی دوره‌ای سلامت دندان‌ها و انجام مداخلات لازم
- استفاده از واکسن‌ها و داروی‌های پیشگیری کننده عفونت برای کاهش عفونت‌های پوستی و تنفسی
- جراحی‌های اصلاحی برای شکاف لب و کام، سین داکتیلی
- پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان در بیماران با نقص ایمنی



بیماری داریر Darier Disease

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Keratosis Follicularis, Darier-White Disease, Dyskeratosis Follicularis

توصیف بیماری (Description)

این بیماری، بیماری پوستی نادر و ژنتیکی است. افراد مبتلا دارای ضایعات پوستی می‌باشند که دارای پاپول‌ها یا پلاک‌های ضخیم و زبر هستند که ممکن است چرب باشند و دارای قشر قهوه‌ای یا زرد باشند. این ضایعات سخت پیش رونده هستند و ممکن است با گذر زمان بزرگتر شوند و منتشر شوند. ناخن‌ها و غشاهای مخاطی نیز در اغلب موارد درگیر می‌شوند. افراد مبتلا ممکن است دوره‌هایی از بهبودی زخم‌ها را داشته باشند اما معمولاً این زخم‌ها عودکننده هستند. مشکلات این بیماری از هر فردی به فرد دیگر متفاوت است. این بیماری به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری خانم‌ها و آقایان را به میزان یکسان درگیر می‌کند. به طور کلی میزان بروز آن در جمعیت عمومی ۱ در هر ۳۶,۰۰۰ تا ۱ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر گزارش شده است. این بیماری معمولاً در دهه دوم زندگی بروز پیدا می‌کند اما در مواردی در فرد ۴ ساله و بالای ۷۰ ساله هم دیده شده است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری یا به صورت اتفاقی در نتیجه یک موتاسیون جدید ایجاد می‌شود و یا به صورت ارثی با الگوی توارث اتوزومی غالب به ارث می‌رسد. محققان نشان داده‌اند که این بیماری به خاطر وقوع موتاسیون در ژن ATP2A2 اتفاق می‌افتد. این ژن کدکننده پروتئینی است که به عنوان پمپ کلسیم در سلول عمل می‌کند. این پروتئین که SERCA2 نام دارد مسئول انتقال یون‌های کلسیم از سیتوپلاسم سلول به داخل شبکه آندوپلاسمی است، جایی که پروتئین‌ها را پردازش می‌شوند. اینکه چه طور نقص یا از دست رفتن عملکرد پروتئین SERCA2 می‌تواند منجر به این بیماری شود هنوز به طور دقیق شناخته شده نیست. SERCA2 در سلول‌های کراتینوسیت در لایه خارجی پوست یعنی اپیدرم بیان می‌شود. یون‌های کلسیم موجود در شبکه آندوپلاسمی نقش مهمی را در شکل‌گیری پروتئین‌های دسموزوم ایفا می‌کنند. این دسموزوم‌ها محل اتصال کراتینوسیت‌ها هستند و آن‌ها را در کنار هم نگه می‌دارند. در نتیجه، زمانی که این پمپ‌ها خوب کار نکنند، دسموزوم‌ها نمی‌توانند سلول‌های کراتینوسیت را به خوبی کنار هم نگه دارند و این سلول‌ها از هم جدا می‌شوند و در واقع آکانتولیز^۱ اتفاق می‌افتد. این عدم اتصال مناسب خود نیز باعث بلوغ غیرعادی این سلول‌ها می‌شود و باعث شکل‌گیری برجستگی‌های سفت می‌شود. به همین دلیل است که از این بیماری گاهی به عنوان بیماری کراتینیزاسیون^۲ غیرعادی یاد می‌شود.

شکل خطی (linear) یا همان شکل قطعه‌ای (segmental) این بیماری در نتیجه موزایسیسم ایجاد می‌شود و این یعنی

^۱ - Acantholysis

^۲ - Keratinization



موتاسیون در ژن ATP2A2 فقط در بعضی از سلول‌ها دیده می‌شود ولی غالب سلول‌های پوستی نرمال هستند. این حالت توارثی نمی‌باشد و موتاسیون بعد از شکل‌گیری زیگوت در یک سلول اتفاق افتاده است.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم معمولاً در دوران نوجوانی و در حوالی سن بلوغ خود را نمایان می‌کنند. این علامت‌ها ممکن است در افراد جوانتر یا پیرتر هم خود را نشان دهند اما معمولاً در اکثر موارد بعد از دهه‌های سوم و چهارم دیده نمی‌شوند. شدت علائم در بین افراد متغیر است و این تفاوت‌ها حتی در بین اعضای یک خانواده نیز دیده می‌شوند.

ضایعات اولیه معمولاً کوچک، محکم، به صورت برجستگی‌های چرب (پاپول) هستند و معمولاً به رنگ‌های قهوه‌ای و زرد-قهوه‌ای دیده می‌شوند. این ضایعات نقاطی از بدن را درگیر می‌کنند که در نزدیکی غدد سباسه هستند مثل قفسه سینه، پشت، پیشانی و کف سر. این علائم همچنین ممکن است در محل چین‌های پوستی مثل کشاله ران دیده شوند (تصویر ۱).

این ضایعات معمولاً دارای قشر قهوه‌ای و چرب می‌شوند و ضخیم و زگیل مانند، زبر و تیره می‌شوند. این ضایعات کم‌کم رشد می‌کنند تا در نهایت در کنار هم قرار می‌گیرند و پلاک‌های زگیل مانند و بدون رنگی را ایجاد می‌کنند که قسمت‌های عظیمی از بدن را به خصوص در ناحیه تنه در بر می‌گیرند. در موارد بسیار شدید و نادری ممکن است کل بدن فرد درگیر شود. این ضایعات ممکن است خارش‌های مداوم ایجاد کنند. بعضی از افراد مبتلا پوست بسیار آسیب‌پذیری دارند که تاؤل می‌زند و دارای التهابات دردناک است.

پوست این افراد ممکن است به صورت ثانویه دچار عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و یا قارچی بشود که این بیماری را حتی بدتر می‌کنند. این نواحی عفونی پوست ممکن است از خود بوی بسیار نامطبوعی آزاد کنند.

ویروس هرپس سیمپلکس می‌تواند این ضایعات پوستی را عفونی کند و ایجاد درد کند. حرارت، ورزش و نور خورشید نیز می‌توانند این بیماری را وخیم‌تر کنند.

افراد مبتلا دارای دوره‌هایی از بهبودی هستند اما این زخم‌ها باز هم عود می‌کنند. شرایط این افراد در تابستان وخیم و در زمستان بهتر می‌باشد.

یکی دیگر از یافته‌های مهم در این بیماری پوستی رشد تعدادی برجستگی (papule) کوچک، مسطح، زرد-قهوه‌ای و زگیل مانند در پشت دست‌ها و پاها می‌باشد که ممکن است اولین علامت برای تشخیص بیماری در این افراد باشد. بسیاری از افراد مبتلا برجستگی‌های کوچکی به نام punctate keratoses در کف دست‌ها و پاهایشان ظاهر می‌شود.

بیشتر افراد مبتلا به این بیماری دارای ناهنجاری‌های ناخن هستند. ناخن‌های این افراد شکننده است و شکاف‌هایی در طول ناخن‌های آن‌ها دیده می‌شود و یا رگه‌های قرمز و سفیدی بر روی ناخن دیده می‌شوند و در گوشه ناخن‌ها فرورفتگی‌های V شکل دیده می‌شود (تصویر ۲).

گاهی غشاهای مخاطی درون دهان درگیر می‌شوند و بر روی این غشا در داخل دهان پاپول‌هایی دیده می‌شوند. معمولاً سقف دهان بیشتر از سایر نقاط درگیر می‌شود. لثه، حنجره و مری هم ممکن است درگیر شوند. این بیماری همچنین می‌تواند مجاری بزاقی را درگیر کند و باعث انسداد آن‌ها شود. در بعضی موارد دیده شده که این بیماری غشاهای مخاطی ناحیه مقعد و راست روده را درگیر کرده است. با وجود اینکه این بیماری پوستی است اما در مواردی علائم دیگری از قبیل تشنج، اختلال دو قطبی و مشکلات یادگیری در این افراد دیده می‌شود.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص این بیماری بر اساس معاینات بالینی، بررسی سابقه بیماری به صورت جزئی و دقیق، تشخیص علامت های شاخص بیماری، بررسی میکروسکوپی نمونه بیوپسی از بافت پوستی درگیر می باشد. بیوپسی ممکن است شکل گیری غیر عادی بافت کراتینه و اختلال در اتصالات سلول به سلول را نشان دهد.



(تصویر ۱) در اینجا علامت بسیار شاخص این بیماری یعنی ضایعات پوستی زرد قهوه ای و hyperkeratotic



(تصویر ۲) ناخن ها با رگ های سفید و فرورفتگی کنار ناخن ها

- استفاده از کراتولیتیک ها مثل سالیسیلیک اسید در ژل پروپیلن گلیکول باعث پوسته ریزی و نرم تر شدن نواحی سخت پوستی در این بیماری می شود. برای کاهش عفونت به صورت موضعی از کورتیکواستروئیدها و نرم کننده های پوستی امولینت ها استفاده می شود.

- رتینوئیدهایی که به صورت خوراکی استفاده می شوند در درمان این بیماران موثر واقع شده اند و بیشترین استفاده را در درمان موارد شدید این بیماری داشته اند. این رتینوئیدهای خوراکی مثل tretinoin و acitretin بر روی کل بدن اثر می گذارند و در واقع درمان سیستماتیک محسوب می شوند.

- استفاده از آنتی بیوتیک ها برای عفونت های باکتریایی ثانویه و استفاده از داروهای ضد ویروسی مثل آسیکلوویر برای عفونت های ثانویه ویروسی نیز نیز مفید هستند.

- مشاوره ژنتیک برای این افراد و خانواده های آنان مهم است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در صورت به ارث رسیدن آن و تبعیت بیماری از الگوی وراثتی اتوزومی غالب، احتمال وقوع آن برای هر فرزند ۵۰٪ می باشد. در صورت ارثی نبودن آن و وقوع موتاسیون جدید احتمال آن برای فرزند بعدی تقریباً ۱٪ می باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- درمان این بیماری کاملاً علامتی و متناسب با علائمی است که در فرد دیده می شود.
- برای برخی از افراد، کرم های ضد آفتاب، لباس های گشاد، کرم های مرطوب کننده و جلوگیری از قرارگیری در معرض حرارت بالا می تواند کمک کننده باشد.
- استفاده از مشتقات مصنوعی ویتامین A (رتینوئیدی ها) به صورت مستقیم برای نواحی مبتلا می تواند جلوی ضخیم تر شدن این ناحیه را بگیرد.



دیسکراتوز مادرزادی Dyskeratosis Congenita

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Zinsser-Cole-Engleman Syndrome (X-linked)
- Dyskeratosis Congenital, Scoggins Type (Autosomal Dominant)
- Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome
- Revesz Syndrome
- Dysfunctional Telomere Maintenance
- Short Telomere Disease

توصیف بیماری (Description)

دیسکراتوز مادرزادی اختلالی است که می‌تواند اندام‌های مختلفی را درگیر کند. سه مشخصه اصلی این بیماری شامل: ۱- ناخن‌های دست یا پا هیپوپلاستیک یا بد شکل ۲- تغییرات در پیگمنتاسیون پوست ۳- لکه‌های سفید رنگ داخل دهان می‌باشد. افراد مبتلا شانس افزایش یافته‌ای برای ابتلا به انواع خاصی از بد خیمی‌ها و مشکلات مغز استخوان و ریوی دارند. بیماری به دلیل جهش در یکی از ژن‌های دخیل در ساختار و عملکرد تلومرها ایجاد می‌شود و علائم با توجه به نوع جهش از فردی به فرد دیگر متفاوت می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

تعیین شیوع دقیق DKC به دلیل هتروژنی بالینی و ژنتیکی بیماری مشکل است، با این وجود شیوع آن یک در هر ۱,۰۰۰,۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. با توجه به ماهیت ژنتیکی، در بعضی انواع بیماری مردها بیشتر مبتلا می‌شوند و در بعضی نسبت زن و مرد مبتلا برابر است.

علت بیماری (Etiology)

در اکثریت موارد، DKC یک بیماری توارثی می‌باشد. در بسیاری از موارد نیز بیماری به صورت تک‌گیر بروز می‌کند که می‌تواند به دلیل وجود موزایسم گنادی در والدین و یا جهش جدید در زیگوت تازه تشکیل شده رخ دهد. مهم‌ترین علت بیماری جهش در ژن‌هایی است که مسئول حفظ و نگهداری ساختاری‌هایی در کروموزوم به نام تلومر می‌باشند. تلومرها برای جلوگیری از به یکدیگر چسبیدن یا تخریب کروموزوم‌ها در هسته سلول ضروری می‌باشند. دو جز اصلی برای حفظ ساختار تلومر، کمپلکس شلترین و تلومراز می‌باشد که جهش در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های این ساختارها مسئول کوتاه شدن بیش از حد و عدم پایداری تلومرها می‌باشد که نهایتاً سبب ایجاد علائم در افراد مبتلا به DKC می‌شود.



در حدود نیمی از افراد مبتلا به DKC، جهش در ژن‌های TERT، TERC، DKC1 و TINF2 شناسایی شده است. تمام این ژن‌ها، کد کننده پروتئین‌هایی هستند که در پایداری ساختار تلومر نقش ایفا می‌کنند. فرم وابسته به X این بیماری مربوط به ژن DKC1 در جایگاه Xq28 می‌باشد که پروتئینی به نام Dyskerin کد می‌کند. این پروتئین در تمامی بافت‌ها بیان می‌شود و در تولید ریبوزوم‌ها و همچنین حفظ ساختار تلومرها موثر است. جهش‌های پروتئین Dyskerin در حدود ۳۳٪ بیماران DKC مشاهده شده است.

این بیماری همچنین دارای الگوی توارث اتوزومی غالب می‌باشد که می‌تواند به دلیل جهش‌های هتروزیگوت در یکی از ژن‌های TERT، TERC و TINF2 ایجاد گردد. علاوه بر این جهش‌های هموزیگوت در ژن TINF2 نیز می‌تواند سبب بیماری شوند. TINF2 یکی از اجزای کمپلکس شلترین است، در حالی که TERT و TERC از اجزای تلومراز که مسئول حفظ طول تلومر است می‌باشند.

دیگر ژن‌های شناخته شده برای بیماری شامل: WRAP53، ACD، CTC1، NHP2، NOP10، PARN، RTEL1 می‌باشد.

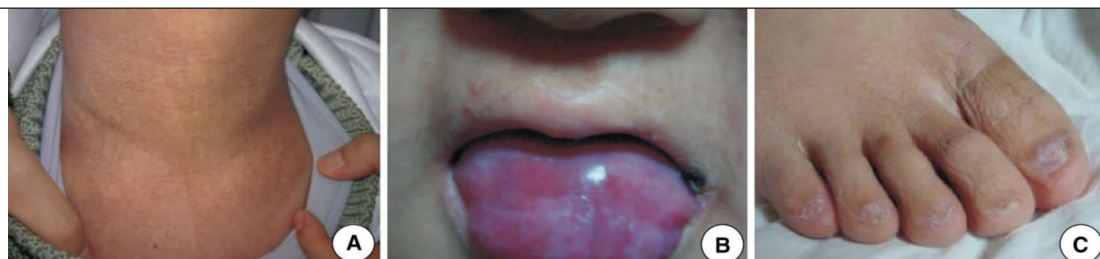
در حدود نیمی از افراد مبتلا، ژن‌های نامبرده سالم هستند و علت بیماری در این افراد مشخص نیست. با این وجود احتمالاً دیگر ژن‌های ناشناخته دخیل در حفظ و پایداری تلومرها مسئول ایجاد بیماری در این افراد می‌باشند.

علائم بالینی (Clinical Features)

۱۰۲

DKC یک بیماری ژنتیکی و توارثی می‌باشد که درگیرکننده چندین ارگان می‌باشد. به طور کلی علائم و زمان بروز آن‌ها بر اساس ژن جهش یافته، ماهیت جهش و دیگر عوامل ژنتیکی و محیطی متغیر می‌باشند تا آن جا که در بعضی موارد افراد مبتلا در یک خانواده علائم و زمان بروز علائم متفاوتی را نشان می‌دهند.

- تغییرات پوست، ناخن و دهان (به عنوان علائم کلاسیک بیماری شناخته می‌شوند)
- لکه‌های تیره رنگ پوستی بیشتر در ناحیه صورت و گردن^۱
- وجود ماکول در ناحیه صورت و گردن و شانه‌ها
- وجود شکاف، هایپوپلازی و نهایتاً تخریب و در بعضی موارد از دست دادن ناخن‌ها
- وجود لکه‌های سفید و ضخیم در سطح مخاط دهان^۲ که معمولاً طی دهه‌های سوم و چهارم و پنجم زندگی ایجاد می‌شوند.
- اختلالات مغز استخوان • پان سیتوپنی • کبودی • پتشی
- رنگ پریدگی پوست • آنمی آپلاستیک • عفونت‌های مکرر
- در بعضی موارد در سلول‌های خونی مشکلات کاربوتاییبی مشاهده می‌شود • لوکمی و سرطان، افراد مبتلا به DKC استعداد افزایش یافته‌ای برای ابتلا به بعضی از بدخیمی‌ها از جمله لوکمی و کارسینومای سلول سنگفرشی در سر و گردن دارند. این بدخیمی‌ها معمولاً در دهه سوم زندگی رخ می‌دهند، اما در بعضی موارد در سنین کودکی نیز بروز می‌کنند.



۱ - Reticulate Hyperpigmentation
۲ - Oral Leukoplakia

(تصویر ۱)



سایر علائم

- فیبروز ریوی • اشک‌ریزش^۱ به دلیل انسداد مجاری اشک
- تعریق زیاد^۲ کف دست و پا • مشکلات دندانی • تنگی مری^۳
- اختلالات مجاری اداری مخصوصاً^۴ هیپوسپادیازیس • قد کوتاه • مشکلات کلیوی

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص بیماری براساس علائم کلاسیک بیماری و شناسایی جهش‌های موجود که روش حساس‌تری می‌باشد صورت می‌گیرد. با توجه به اینکه تاکنون ژن‌های متعددی مرتبط به این بیماری شناسایی شده است، توارث آن می‌تواند از الگوی وابسته به جنس تا اتوزوم غالب و یا مغلوب متغیر باشد، در نتیجه شدت و نوع علائم بین بیماران مختلف متفاوت می‌باشد و بعضی افراد ناقل ممکن است علی‌رغم دارا بودن جهش در یکی از ژن‌های مسئول بیماری هیچ علامتی را نشان ندهند اما فرزندان آن‌ها به بیماری مبتلا شوند (variable penetrance و variable expressivity).

نکته قابل توجه در مورد این بیماری این است که علائم بالینی در هنگام تولد وجود ندارد و علائم به صورت پیشرونده در طول کودکی، نوجوانی، بزرگسالی و برخی مواقع اواخر زندگی ظاهر می‌شوند، البته به استثناء اشکال Hoyeraal-Hreidarsson syndrome و Revesz syndrome که فرم‌های نادرتر و شدیدتر بیماری می‌باشند و در سنین پایین‌تر علائم بیماری را نشان می‌دهند.

معمولاً بافت‌های درگیر شونده در این بیماری بافت‌هایی هستند که سلول‌های آن نیاز به تکثیر زیادی دارند مانند پوست و مغز استخوان. مهمترین علائم پوستی-مخاطی در این بیماری شامل لوکوپلاکی دهانی، دیستروپی ناخن‌ها و پیگمنتاسیون غیر عادی پوست می‌باشد. از نظر فراوانی علائم پوستی-مخاطی، ۷۸٪ بیماران لوکوپلاکی دهانی، ۸۸٪ دیستروپی ناخن‌ها و ۸۹٪ درصد پیگمنتاسیون غیر عادی پوست را نشان می‌دهند. اختلالات مغز استخوان پیشرونده نیز در ۸۶٪ بیماران وجود دارد که اصلی‌ترین علت مرگ در این افراد است. همچنین فیبروز ریوی در ۲۰٪ بیماران وجود دارد که دومین عامل مرگ در این افراد محسوب می‌شود. ممکن است تغییرات پوستی پیش از ظهور علائم مربوط به مغز استخوان وجود داشته باشند. اختلال مغز استخوان در این بیماران با تعداد کم گلبول‌های قرمز و سفید و پلاکت‌ها مشخص می‌شود.

در فرم کلاسیک بیماری (X-lined و sporadic) علائم پوستی-مخاطی پیش از ۱۰ سالگی بروز می‌کنند و اختلال مغز استخوان را تا ۲۰ سالگی نشان می‌دهند.

علاوه بر علائم بالینی ذکر شده به منظور تشخیص، تلومرهای کوتاه در سلول‌های خون محیطی یک فاکتور موثر در تأیید تشخیص می‌باشد که این کار با روش flow-FISH^۵ صورت می‌گیرد. با این وجود تست‌های بررسی جهش در ژن‌های نام برده مسئول بیماری (DKC1, TERC TERT, TINF2 NHP2, or NOP10) جهت تشخیص قطعی مناسب است. در ۵۰٪ موارد، نتایج بررسی ژنتیکی بیمار برای ژن‌های یاد شده علی‌رغم وجود علائم بالینی، طبیعی است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

از آن‌جا که ژن‌های متعددی سبب DKC می‌شوند، الگوهای توارث و ریسک بروز آن‌ها متفاوت است. در حدود ۲۵٪-۲۰٪ افراد مبتلا جهش در ژن DKC1 با الگوی وابسته به X را نشان می‌دهند. اکثر افراد مبتلا با الگوی توارث وابسته به X را مردانی تشکیل می‌دهند که از مادر ناقل خود این کروموزوم X معیوب را دریافت کرده‌اند.

۱ - Epiphora

۲ - Hyperhidrosis

۳ - Eesophageal Stricture

۴ - Hypospadias

۵ - Multicolor Flow Cytometry Fluorescence in Situ Hybridization



بنابراین یک مادر ناقل در هر بارداری ۵۰٪ احتمال داشتن فرزند مبتلا را داراست. معمولاً زنان ناقل فاقد علامت هستند اما گاهی اوقات علائم بیماری را به شکل خفیفی نشان می‌دهند.

در الگوی توارث اتوزوم غالب (ژن‌های TERC, TERT, TINF2, RTEL1) نیز هر فرد مبتلا، ۵۰٪ خطر داشتن فرزند مبتلا را فارغ از جنسیت جنین داراست.

در حالت اتوزوم مغلوب (ژن‌های TERT, CTC1, RTEL1, WRAP53, NHP2, NOP10) معمولاً فرد مبتلا دارای والدین سالم ناقل می‌باشد. در این حالت در هر بارداری احتمال به وجود آمدن جنین مبتلا ۲۵٪ و جنین ناقل ۵۰٪ خواهد بود. در بسیاری از موارد نیز بیماری به صورت تک گیر ظاهر می‌شود که در صورت عدم وجود موزایسم گنادی در والدین، ریسک بروز مجدد همانند جمعیت عمومی خواهد بود.

پیش‌آگهی (Prognosis)

طول زندگی در افراد مبتلا می‌تواند از نوزادی تا دهه ۷۰ زندگی بسته به شدت بیماری متغیر باشد. بیش از ۴۰٪ بیماران تا سن ۴۰ سالگی اختلالات مغز استخوان را نشان می‌دهند. مهم‌ترین علت‌های مرگ در این افراد اختلالات مغز استخوان، سرطان و مشکلات ریوی می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان‌ها در این بیماری غالباً بصورت علامتی است و نوع درمان وابسته به علائم فرد و شدت آن‌ها می‌باشد. به طور کلی درمان این بیماری با توجه به طیف علائم نیاز به یک تیم پزشکی متشکل از تخصص‌های مختلف دارد. درمان‌ها به شرح زیر است:

- نکشیدن سیگار و عدم مصرف الکل به منظور پیشگیری از آسیب بیشتر به ریه و کبد
- استفاده از کرم‌های مرطوب کننده به منظور کاهش آسیب‌های وارده به پوست
- مراقبت‌های دندانپزشکی به منظور پیشگیری از دست دادن زود هنگام دندان و پیشگیری از بدخیمی‌های دهان
- استفاده از آندروژن‌ها (مانند oxymetholone) و فاکتورهای رشد خونی مانند G-CSF و GM-CSF به منظور افزایش تعداد سلول‌های خونی و تخفیف علائم مربوط به اختلال مغز استخوان
- پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان^۱ در افرادی که اختلالات مغز استخوان نشان می‌دهند
- افراد مبتلا باید به طور منظم تحت نظارت پزشک به منظور تشخیص زود هنگام اختلال ریوی و سرطان باشند
- مشاوره ژنتیک به منظور پیشگیری از بروز مجدد بیماری و مدیریت بیماری برای افراد مبتلا و خانواده آن‌ها موثر است.



بیماری هیلی - هیلی Hailey-Hailey Disease

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Benign Chronic Familial Pemphigus • Hailey-Hailey

۱۰۵

توصیف بیماری (Description)

بیماری هیلی هیلی یک بیماری ژنتیکی پوست است که سبب تاول‌هایی در سطح پوست می‌گردد. این تاول‌ها می‌توانند در زیر بغل، کشاله ران، گردن، زیرپستان‌ها و میان شکاف باسن ظاهر شوند. عفونت‌های باکتریایی ثانویه نیز در محل این تاول‌ها شایع اند. علائم بیماری معمولاً در ماه‌های گرم سال به دلیل گرما، تعریق و سایش تشدید می‌شوند. بیماری haily-haily به دلیل جهش در ژن ATP2C1 با توارث اتوزوم غالب رخ می‌دهد. درمان این بیماری عمدتاً با پیشگیری از آسیب‌های پوستی، داروهای موضعی، لیزر و گاهی جراحی صورت می‌گیرد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

اطلاع دقیقی از شیوع این بیماری در دسترس نیست. هر دو جنس را به یک میزان مبتلا می‌کند. بیماری در اواخر دوران نوجوانی یا دهه‌ی چهارم و پنجم زندگی خود را نشان می‌دهد.

علت بیماری (Etiology)

بیماری به علت جهش در ژن ATP2C1 رخ می‌دهد و از توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کند. این ژن که در اغلب بافت‌های بدن بیان می‌شود کد کننده‌ی یک پمپ غشایی است که به واسطه‌ی مصرف ATP یون‌های منیزیم و کلسیم به داخل دستگاه گلژی انتقال می‌دهد. جهش‌های ATP2C1 هومئوستاز کلسیم در سلول را برهم می‌زند. به دلایل نامعلومی جهش‌های این ژن اثرات خود را بیشتر در پوست نشان می‌دهد. بسیاری از پروتئین‌هایی که در اتصال سلول‌ها به یکدیگر نقش دارند، برای عملکرد صحیح خود به یون کلسیم نیازمند هستند. کراتینوسیت‌ها که در لایه‌ی خارجی پوست قرار گرفته‌اند و در حفظ استحکام بافت پوست موثر هستند، از جمله‌ی این سلول‌ها به شمار می‌روند. اختلالات ژن ATP2C1 باعث سستی اتصال کراتینوسیت‌ها به یکدیگر می‌شود از این رو پوست مبتلایان به این بیماری شکننده است.



علائم بالینی (Clinical Features)

علائم و شدت بیماری هیلی هیلی از فردی به فرد دیگر و حتی در میان اعضای مبتلای یک خانواده متفاوت است. علائم به صورت راش‌ها و تاول‌هایی در سطح پوست مخصوصاً در زیر بغل، گردن، سینه و کشاله ران ظاهر می‌شوند (تصویر ۱-۲-۳). این ضایعات می‌توانند تبدیل به یک لایه پوسته پوسته شونده زرد رنگ شوند. در بسیاری از این موارد این ضایعات ممکن است سبب خارش و احساس سوزش در آن منطقه گردد. عفونت‌های ثانویه نیز ممکن است در محل ضایعات تشکیل شوند که می‌توانند با بوی نامطبوعی همراه باشند.

معمولاً ضایعات پوستی که در بیماری هیلی هیلی ظاهر می‌شوند خود به خود ظاهر و برطرف می‌شوند. طول مدت وجود ضایعات در سطح پوست و دوره‌های بروز مجدد آن‌ها متغیر است. بطور کلی این ضایعات هنگامی که التیام می‌یابند، اسکار باقی نمی‌گذارند. ضایعات پوستی ایجاد شده با سایش، آسیب و اشعه آفتاب وخیم‌تر می‌شوند.



(تصویر ۱)

به طور خلاصه علائم بیماری شامل موارد زیر می‌شوند:

- Acantholysis
- Erythema
- Hyperkeratoma
- Skin Erosion and Blisters



(تصویر ۲)



(تصویر ۳)



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص بیماری هیلی‌هیلی بر اساس معاینه بالینی دقیق، سابقه بیمار، شناسایی علائم بالینی شاخص و تعدادی از تست‌های تشخیصی تخصصی مانند گرفتن بیوپسی از بخش مبتلا پوست صورت می‌گیرد. بیوپسی می‌تواند کراتینیزاسیون غیرطبیعی و عدم شکل‌گیری صحیح اتصالات سلولی (آکانتولیز) را نمایان سازد. تست‌های ژنتیک به منظور تأیید وجود جهش در ژن ATP2C1 و تأیید قطعی وجود بیماری مورد نیاز است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

هیلی-هیلی از آن دسته بیماری‌های اتوزوم غالب به شمار می‌رود که در بعضی از خانواده‌ها با نفوذ کاهش یافته همراه است. به همین دلیل احتمال بروز آن در فرزندان فرد مبتلا کمتر از ۵۰٪ است. در صورت وجود یک فرزند مبتلا در خانواده، احتمال بروز آن در سایر فرزندان حدود ۵۰٪ می‌باشد. البته موارد تک-گیر نیز از این بیماری گزارش شده‌اند. در این موارد احتمال بروز بیماری با در نظر گرفتن موازیسم گنادی در یکی از والدین، کمتر از ۱٪ است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

متأسفانه تا به امروز درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده است و به تسکین علائم در بیماران اکتفا می‌شود. استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی می‌تواند دوره‌های عود بیماری را کاهش دهد. در مواردی که زخم عفونی وجود دارد آنتی بیوتیک‌های موضعی سودمند هستند. در صورت گسترش عفونت به سایر قسمت‌ها استفاده از اشکال خوراکی و تزریقی آنتی بیوتیک ضرورت می‌یابد. به طور خاص کلیندامایسین و اریترومایسین در بهبود اینگونه عفونت‌ها بسیار موثر عمل می‌کنند، با این وجود بهتر است با انجام تست‌های آزمایشگاهی بهترین گزینه انتخاب شود. رطوبت پوست باعث تشدید این عفونت‌ها می‌شود، از این رو لازم است که محل زخم‌ها خشک نگهداری شود و فرد در معرض نور آفتاب و سایر عواملی که موجب تحریک تعریق می‌شوند، قرار نگیرد. استفاده از لیزردرمانی و PDT در بیماران اثرات نسبتاً مثبتی داشته، با این وجود بررسی‌های بیشتری برای ارزیابی تأثیر این روش‌ها روی کیفیت زندگی بیماران نیاز است. به طور کلی در صورت اجرای یک برنامه‌ی مدیریتی مناسب، بیماران طول عمر طبیعی خواهند داشت و کیفیت زندگی آن‌ها بهبود می‌یابد.



ایکتیوز مادرزادی Congenital Ichthyosis

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• ARCI • Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma(NBCIE)

۱۰۸

توصیف بیماری (Description)

ایکتیوز یک دسته‌ی ناهمگون از بیماری‌هاست که اغلب آن‌ها با پوستی خشک و ضخیم به‌علاوه پوسته‌ریزی تظاهر می‌کند که عمدتاً منشأ ژنتیکی دارد. تاکنون بیش از ۲۰ نوع از این بیماری توصیف شده است که نوع و شدت علائم و علت ژنتیکی آن‌ها با یکدیگر متفاوت است. NBCIE یک نوع خاص از اکتیوز است که غالباً پوست را درگیر می‌کند. تا به امروز حداقل ۴ ژن مرتبط با این بیماری شناخته شده است که در آینده به تعداد آن‌ها افزوده خواهد شد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع بیماری حدود ۱ در ۳۰۰ هزار تولد است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری در اکثر موارد از توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند و به علت جهش در ژن TGM1 رخ می‌دهد. این ژن که در ناحیه‌ی کروموزومی 14q12 قرار گرفته است یک آنزیم به نام ۱ transglutaminase تولید می‌کند. این آنزیم به طور عمده در لایه‌های خارجی اپی درم پوست تولید می‌شود و با ایجاد یک اتصال متقاطع بین لیزین و گلوتامین در پروتئین‌های مختلف سبب اتصال آن‌ها به یکدیگر می‌شود و استحکام بافت اپیدرم را افزایش می‌دهد که نتیجه‌ی آن ایجاد یک لایه‌ی نفوذ ناپذیر در سطح بدن است. در موارد اندکی از این بیماری هیچ واریانت پاتوژنیک در این ژن مشاهده نشده است. بررسی بیشتر این خانواده‌ها نشان داد که بروز بیماری در این افراد به علت جهش در ژن‌های دیگریست که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به ژن‌های CYP4F22, ABCA12 ichthyin, ALOXE3, ALOX12B اشاره کرد که همه‌ی آن‌ها به نحوی با TGM1 در ارتباط هستند. اغلب این ژن‌ها از توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کنند.



علائم بالینی (Clinical Features)

بیشتر نوزدان متولد شده با NBCIE با یک پوست کشیده شده و یک پوشش درخشان پوست به نام غشای کلوئیدی^۱ که خود به خود پس از چند هفته از بین می رود متولد می شوند (تصویر ۱). علائم دیگر شامل قرمزی پوست^۲، پوسته های ریز و سفید رنگ روی پوست و ضخیم شدن پوست^۳ کف پاها و دستان می باشد (تصویر ۲-۳).

بعضی بیماران علامتی به نام ectropion به معنی پلک های به سمت بیرون برگردانده شده، eclabium به معنی لب های به سمت بیرون برگردانده شده را بروز می دهند. دیستروفی ناخن ها، کاهش قدرت تعریق^۴ و خارش پوست از علائم دیگر بیماری هستند. بعضی بیماران ممکن است علائم زیر را نشان دهند.



(تصویر ۱)

۱۰۹

به طور خلاصه علائم بیماری شامل موارد زیر می شوند:

- Alopecia
- Corneal Erosion
- Failure to Thrive
- Hearing Impairment
- Keratitis
- Short Finger/toe
- Short Stature



(تصویر ۲)



(تصویر ۳)

- ۱ - Colloid Membrane
- ۲ - Erythroderma
- ۳ - Palmoplantar Keratoderma
- ۴ - Hypohidrosis



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص بر اساس یافته‌های پوستی بیمار صورت می‌گیرد. تست‌های ژنتیکی برای تشخیص دقیق ژن جهش یافته و پیش‌گیری از بروز مجدد بیماری در فرزندان بعدی مفید است. آنتی‌بادی‌هایی که برای بررسی مستقیم فعالیت آنزیم‌های TGase1 و TGase2 موجود هستند می‌توانند برای تشخیص توسط ایمونوهیستوشیمی استفاده شوند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

خطر بروز مجدد بیماری به الگوی توارث آن بستگی دارد. همانطور که گفته شد شایع‌ترین علت این بیماری جهش در TGM1 است که از توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند. در صورت مشاهده‌ی یک فرد بیمار در خانواده احتمال بروز آن در خواهر و برادر فرد ۲۵٪ است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان به طور کلی بر مدیریت علائم و نشانه‌های خاص در فرد متمرکز می‌باشد. برای نوزادان تازه متولد شده فراهم کردن یک محیط بسته مرطوب و جلوگیری از عفونت و درمان آن هدف اصلی می‌باشد. کرم‌ها و پمادهای با پایه پترولاتوم غالباً جهت حفظ نرمی و رطوبت پوست به کار می‌روند. استفاده از ترکیبات کراتولیتیک و نیز اوره در بهبود علائم موثر است. در موارد شدیدتر مصرف رتینوئیدهای خوراکی می‌تواند توصیه شود. قطع مصرف این داروها باعث عود مجدد بیماری می‌شود بنابراین مصرف طولانی مدت آن برای بیماران ضروری است. مصرف رتینوئیک اسید خوراکی به طور چشمگیری از کراتینه شدن سطح پوست می‌کاهد.

به طور مشابهی، مشتقات ایمیدازول از جمله لیاروزول، با مهار هیدروکسیلازهای وابسته به سیتوکروم P450 سطح رتینوئیک اسید را در بافت بالا می‌برد و از این طریق تکثیر بافت پوست و پوسته پوسته شدن آن را کاهش می‌دهد. این بیماران در معرض عفونت‌های پوستی هستند از این رو به مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک نیاز دارند. استفاده از کرم‌های اوره ۱۰٪ برای مرطوب نگه داشتن پوست این بیماران توصیه می‌شود. پمادهای موضعی سیکلوسپورین نیز اثرات مثبتی نشان داده‌اند. در صورت بروز علائم چشمی، اقدامات پزشکی باید به سرعت آغاز شوند تا از کدورت قرنیه و کراتینه شدن آن جلوگیری شود. تجویز اشک مصنوعی برای کاهش خشکی چشم و پمادهای چشمی برای محافظت از چشم‌ها موثر است.



مال دِ مِلدا

Mal de Meleda Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Keratosis palmoplantar transgrediens of Siemens
- Meleda disease
- Transgrediens palmoplantar keratoderma of Siemens

۱۱۱

توصیف بیماری (Description)

Meleda یک بیماری پوستی نادر است که در اوایل دوره نوزادی علائم خود را بروز می‌دهد. افراد مبتلا علامتی موسوم به Palmoplantar Keratoderma را نشان می‌دهند که در آن پوست کف دست‌ها و کف پاها ضخیم، سخت و پینه بسته می‌شود. این علامت در پشت دست‌ها و پاها و همچنین در مچ پا و دست نیز مشاهده می‌شود. به علاوه، افراد مبتلا ممکن است ضایعات ضخیم و سفتی در پوست ناحیه مفاصل انگشتان، آرنج و زانوهای خود داشته باشند. گاهی افراد مبتلا به Mal de Meleda در این نواحی ضخیم و خشن شده پوست به عفونت‌های قارچی مبتلا می‌شوند که با بوی بسیار زننده‌ای همراه خواهد بود. این بیماری از الگوی توارثی اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

فراوانی این بیماری حدود ۱ به ۱۰۰,۰۰۰ برآورد شده است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش‌های هموزیگوت در ژن SLURP1 رخ می‌دهد. محصول این ژن که SLURP-1 نامیده می‌شود فعالیت ضدتوموری دارد. این پروتئین به گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در پوست (nAChRs) وصل می‌شود و رشد و تمایز سلول‌های پوست را تنظیم می‌کند. هنوز به طور کامل مشخص نشده است که جهش‌های این ژن چگونه باعث بروز علائم پوستی این بیماری می‌شوند. تصور می‌شود با نقص عملکرد SLURP-1 تنظیم بیان ژن‌هایی که به واسطه‌ی مسیری پیام رسانی nAChR کنترل می‌شوند با اختلال مواجه می‌شود که نتیجه‌ی آن تکثیر بی رویه‌ی سلول‌های سطحی پوست و ضخیم شدن آن است. دلیل این که چرا کف دست و پا بیشتر از سایر نواحی درگیر می‌شود هنوز نامشخص است.

علائم بالینی (Clinical Features)

همانطور که اشاره شد Mal de Meleda اختلال پوستی نادری است که معمولاً مدت کوتاهی پس از تولد خود را نشان می‌دهد. در ابتدا نوزادان مبتلا ممکن است پوست قرمز رنگ نامعمولی را در کف دست‌ها و کف پاها^۱ خود نشان دهند. پس از مدتی پوست ناحیه درگیر به طور نامعمولی شروع به ضخیم شدن، تغییر رنگ به زرد-قهوه‌ای و پینه مانند شدن می‌کند. این ضایعات پوستی معمولاً اندام‌های هر دو طرف بدن را درگیر می‌کنند (symmetrical palmoplantar keratosis) (تصویر ۱ و ۳).

با افزایش سن نوزاد ممکن است این ضایعات گسترش یابند به طوری که کل دست یا پا را درگیر کنند. همچنین در بعضی موارد پوست ناحیه سینه و شکم نیز ممکن است خشک، پوسته پوسته و ترک خورده شود که این می‌تواند سبب درد و ناراحتی در ناحیه مبتلا گردد. افراد مبتلا به Mal de Meleda ممکن است هریک از علائم زیر را نیز نشان دهند:

- پوست قرمز ناحیه دور دهان (Perioral Erythema)
- دیستروفی ناخن‌ها
- سفت و ضخیم شدن ناخن‌ها (Pachonychia)
- قاشقی شدن ناخن‌ها (kiolonychia) (تصویر ۲)
- تعریق زیاد (Hyperhidrosis)
- کوتاهی نامعمول انگشتان (Brachydactyly)
- Syndactyly
- Lichenoid Plaques

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص Mal de Meleda بوسیله یک بررسی کامل که شامل سابقه کامل بیمار و شناسایی ویژگی‌های بالینی فرد بیماری باشد صورت می‌گیرد. در بیشتر موارد، ناهنجاری‌های پوستی در هنگام تولد و یا دوران نوزادی در کف، دست‌ها و پاها مشهود هستند و معمولاً در صورت وجود بیماری تشخیص به راحتی صورت می‌گیرد.

جهش‌های مختلفی در ژن SLURP1 شناسایی شده است و می‌توان از تکنیک‌های ژنتیک به منظور تأیید تشخیص استفاده کرد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری از توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند از این رو احتمال بروز بیماری در خواهر و برادر فرد مبتلا حدود ۲۵٪ است. همچنین خطر بروز بیماری



(تصویر ۱)



(تصویر ۲)

در فرزندان فرد مبتلا بسیار اندک است مگر در مواردی که فرد با یکی از بستگان خود ازدواج کند. در این موارد توصیه می‌شود که زوجها از خدمات مشاوره‌ی ژنتیک استفاده کنند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

به علت نادر بودن موارد این بیماری، دستورالعمل درمانی مشخصی برای آن وجود ندارد. استفاده از کراتولیتیک‌های موضعی (مانند سیالیک اسید ۵٪-۱۰٪، لاکتیک اسید ۱۰٪، پروپیلن گلیکول ۱۰٪-۴۰٪ و اوره‌ی ۱۰٪-۴۰٪ در بهبود کراتوماهای پوست موثر عمل می‌کنند. مصرف رتینوئیدهای خوراکی مانند **acitretin** نیز اثرات سودمندی در این زمینه داشته‌اند. البته استفاده از این داروها در دراز مدت ممکن است عوارض متعددی ایجاد کند از این رو بهتر است که حداقل دوز دارو برای بیمار تجویز شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بهترین دوز این دارو برای بزرگسالان ۱-۵ mg/kg/d، و برای کودکان ۰.۵-۱ mg/kg/d است.



(تصویر ۳)

Isotretinoin داروی دیگری است که با دوز ۱ mg/kg/d در بزرگسالان قابل استفاده است. باید توجه داشت که مشتقات رتینوئیک اسید در مادران باردار می‌تواند اثرات تراتوژنیک در جنین ایجاد کند. بسته به میزان پیشرفت بیماری ممکن است برخی بیماران نیاز به جراحی داشته باشند. درمابراسیون^۱ می‌تواند با کاهش حجم لایه‌های متراکم سطح پوست، جذب داروهای موضعی را افزایش دهد و به اثربخشی آن‌ها بیافزاید. مبتلایان به این بیماری در معرض عفونت‌های قارچی قرار دارند، از این جهت استفاده از داروهای ضدقارچ موضعی می‌تواند میزان ابتلای آن‌ها به این آلودگی‌ها را کاهش دهد. در صورت گسترش شدید این عفونت‌ها باید داروهای ضد قارچ به صورت سیستمیک مصرف شوند. لازم است که این بیماران در انتخاب لباس‌های خود، بویژه کفش‌ها دقت لازم را به عمل آورند تا احتمال بروز اینگونه عفونت‌ها به حداقل برسد.



سندرم پاپیلون لفور Papillon Lefevre Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Keratoris Palmoplantaris With Periodontopathia , PLS

توصیف بیماری (Description)

بیماری بسیار نادر ژنتیکی است و نوعی دیسپلازی اکتودرمی محسوب می‌شود و معمولاً در سنین ۱ تا ۵ سالگی خود را نمایان می‌کند. PLS با نواحی خشک پولکی روی پوست کف دست و کف پا (palmar-plantar hyperkeratosis) در کنار periodontitis زودرس مشخص می‌شود. البته کف پاها معمولاً به طور شدیدتری درگیر می‌شوند. در کنار این ویژگی التهاب و از بین رفتن ساختارهای احاطه کننده و حمایت کننده دندان‌ها نیز دیده می‌شوند (periodontium). لق شدگی و افتادن دندان‌های اولیه تا قبل از سن ۵ سالگی اتفاق می‌افتد. در صورت عدم درمان نیز دندان‌های دائم فرد نیز تقریباً تا قبل از سن ۱۷ سالگی از دست می‌روند. سایر علائم شامل التهاب‌های پوستی پیوژن (چرک زا)، ناهنجاری‌های ناخن، تعریق بسیار زیاد (hyperhidrosis) می‌باشد. این بیماری به صورت اتوزمی مغلوب انتقال می‌یابد.

۱۱۴

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری بسیار نادری است که خانم‌ها و آقایان را به میزان یکسان درگیر می‌کند و در همه نژادها دیده می‌شود. میزان بروز آن در جمعیت عمومی بین ۱ تا ۴ در هر میلیون نفر گزارش شده است. ناهنجاری‌های پوستی مرتبط با این بیماری ممکن است مادرزادی باشند و در هنگام تولد خود را نمایان کنند و یا ممکن است تا قبل از سن ۵ سالگی بروز پیدا کنند. سایر علائم معمولاً در بین ۳-۵ سالگی خود را نشان می‌دهند.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به خاطر تغییر در ژن Cathepsin C یا CTSC در موقعیت 11q14.2 ایجاد می‌شود. این ژن کدکننده پروتئینی است که در بسیاری از عملکردهای حیاتی بدن ضرری هستند. محصول پروتئینی این ژن نیز cathepsin C نام دارد که یک آنزیم پروتئاز لیزوزومی می‌باشد. این پروتئین بیان بسیار بالایی در سلول‌های سیستم ایمنی و بعضی بافت‌ها دارد. از جمله این بافت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال هستند که لایه حفاظتی خارجی پوست را تشکیل می‌دهند. در این بیماری اپیدرم کف دست‌ها، کف پاها، زانو‌ها و سلول‌های خاصی از لثه‌ها (gingiva) درگیر می‌شوند. بعضی از تغییرات این ژن‌ها ممکن است باعث از دست رفتن کامل فعالیت این پروتئین شود. در مورد افرادی که دارای یک نسخه سالم از این ژن هستند (هتروزیگوت و ناقل) فعالیت آنزیم کاهش می‌یابد.



محققین معتقدند که علاوه بر تغییرات ژن CTSC، فاکتورهای دیگری نیز برای ایجاد این بیماری لازم هستند. نقص در فعالیت سیستم ایمنی از جمله نوتروفیل‌ها و Natural killer cell ها از جمله این عوامل مهم می‌باشند. البته هنوز مطالعات بیشتری برای روشن کردن نقش این سلول‌ها در ایجاد بیماری مورد نیاز است.

علائم بالینی (Clinical Features)

پوستی :

Hyperkeratosis پوستی معمولاً محدود به نواحی کف دست و پا می‌شود ولی ممکن است به زانوها و آرنج‌ها منتشر شود. در موارد نادر، قسمت‌های بالایی دست و پا، پلک‌ها، لب‌ها، گونه‌ها و سایر قسمت‌های بدن ممکن است درگیر شوند. قسمت‌های درگیر پوست ممکن است به شدت سرخ و ضخیم شوند ولی جنس و رنگ این نواحی می‌تواند متفاوت باشد. زخم‌های پوستی در هوای سرد بدتر می‌شوند و راه رفتن برای این افراد دردناک است. در موارد بسیار نادر ممکن است روی پلک‌ها کیست تشکیل شوند.

دندان و دهان:

در بسیاری از افراد مبتلا دندان‌ها به طور نرمال شکل می‌گیرند. هرچند که در بیشتر افراد التهاب و از بین رفتن بافت‌های احاطه کننده دندان‌ها مثل لثه‌ها دیده می‌شود. لثه‌ها و لیگامان‌ها و استخوان‌هایی که دندان‌ها را حمایت می‌کنند نیز درگیر می‌شوند.

زمانی که دندان‌های اولیه نوزادان در می‌آیند، این نواحی قرمز و متورم می‌شوند و خونریزی می‌کنند (gingivitis). دهان نیز ممکن است دچار التهاب شود (stomatitis)، غدد لنفاوی ممکن است متورم شوند (regional adenopathy) و ممکن است pocket‌هایی در لثه‌ها تشکیل شوند که استعداد ابتلا به عفونت‌های لثه را در این افراد ایجاد می‌کند. ممکن است بوی بسیار بد دهان که به آن halitosis گفته می‌شود هم در این افراد دیده شود. جویدن برای این افراد بسیار دردناک است.

تیغه استخوانی که دندان‌ها را نگهداری می‌کند نیز ممکن است دچار تجزیه شود (alveolar bone lysis). در واقع جراحات‌های پوستی منجر به gingivitis شده که این خود خیلی سریع باعث ایجاد periodontitis شده و بعد از وقوع alveolar bone lysis از دست رفتن دندان‌های اولیه اتفاق می‌افتد. دندان‌های کودک لق شده و تا قبل از سن ۴-۵ سالگی می‌افتند. بعد از آن ممکن است التهاب کاهش پیدا کند و لثه‌ها سالم‌تر به نظر برسند. هرچند در صورت عدم درمان این افراد دندان‌های دائم آن‌ها نیز دچار همین مشکل شده و تا قبل از سن ۱۶ سالگی می‌افتند. ترتیب از دست رفتن دندان‌ها در کودکان و بزرگسالان معمولاً به همان ترتیبی است که این دندان‌ها درآمده‌اند. بعضی از افراد علائم periodontal را به صورت ملایم و یا در درازمدت به صورت late-onset نشان می‌دهند.

عفونت:

در نیمی از افراد مبتلا استعداد ابتلا به عفونت‌های سیستمیک و جلدی افزایش می‌یابد. افراد مبتلا ممکن است دارای عفونت‌های پوستی مکرر و چرک‌زا باشند.

بعضی از افراد ممکن است در معرض خطر سایر عفونت‌ها نیز باشند که از جمله آن‌ها می‌شود به آبسه‌های کبدی، عفونت



فولیکول‌های مویی (furunculosis)، عفونت‌های مجاری تنفسی و hidradenitis suppurativa اشاره کرد. (جراحات‌های پوستی دردناک و متورم در ناحیه کشاله ران، زیر بغل و سینه)

مو و ناخن:

بیشتر افراد مبتلا ناخن‌های شکننده‌ای دارند که به راحتی می‌شکنند. موی کف سر و بدن ممکن است کم پشت (hypotrichosis) باشد. در بعضی از افراد نیز مقادیر زیادی از کراتین در فولیکول‌های مو ایجاد می‌شود که باعث ایجاد پاپول‌های پوستی می‌شود. در این افراد تعریق زیاد بدبو نیز ممکن است. در بعضی از مبتلایان intracranial calcification یا تجمع کلسیم درون جمجمه اتفاق می‌افتد که باعث سفت و سخت شدن نواحی درگیر می‌شود. همراهی این بیماری با ملانومای بدخیم و کارسینومای سلول‌های سنگفرشی (squamous cell carcinoma) در موارد نادر گزارش شده است. مجموع علائم ذکر شده در بالا را در (تصویر ۱) مشاهده می‌کنید:



(تصویر ۱)

تشخیص بیماری (Diagnosis)

- معاینه کامل بالینی: گرفتن شرح حال و بررسی تاریخچه بیماری در خانواده، بررسی و تشخیص مشخصه‌های فیزیکی اصلی بیماری
- رادیوگرافی دندان‌ها آتروفی استخوان alveolar را نشان می‌دهد.



- تست‌های بررسی فعالیت نوتروفیل‌ها مثل کموتاکسی و فاگوسیتوز فعالیت کاهش یافته را نشان می‌دهد.
- بیوپسی پوست hyperkeratosis را همراه با parakeratosis موضعی، infiltration اطراف عروق به صورت ملایم، hypergranulosis، acanthosis را نشان می‌دهد.
- در بیشتر موارد تشخیص تا وقوع periodontium که معمولاً در بین ۳ تا ۵ سالگی اتفاق می‌افتد قطعیت نمی‌یابد. در این زمان است که دندان‌های اولیه موقتی در می‌آیند. در بسیاری موارد علائم پوستی همزمان با علائم دندانی بروز پیدا می‌کنند. intracranial calcification نیز می‌تواند در قطعیت تشخیص کمک کننده باشد.
- تشخیص بیوشیمیایی با آنالیز ادراری نوزاد انجام می‌شود و فعالیت آنزیم Cathepsin C در ادرار فرد سنجیده می‌شود. فعالیت کم و یا عدم فعالیت آنزیم نشان دهنده بیماری می‌باشد و ارزش تشخیصی دارد. این تست بسیار اهمیت دارد چرا که تشخیص به هنگام می‌تواند جلوی بسیاری از عوارض بیماری مثل از دست دادن دندان‌ها، periodontitis و ... را بگیرد.
- تست‌های مولکولی بررسی تغییرات ژن CTSC می‌تواند تأیید کننده تشخیص باشند اما روتین نیستند و صرفاً در مراکز تخصصی انجام می‌شوند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری به صورت اتوزومی مغلوب انتقال می‌یابد. ریسک انتقال آلل بیماری از هر دو والدی که ناقل بیماری هستند در هر بارداری ۲۵٪ می‌باشد. ریسک ناقل شدن فرزند همانند والدین در هر بارداری ۵۰٪ می‌باشد. احتمال تولد فرزند سالم از والدین ناقل نیز ۲۵٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- درمان بیماری کاملاً علامتی و حمایتی است. نیازمند کار تیمی گروهی از متخصصین است.
- پوست :
- مدیریت بیماری بر اساس استفاده از ریتنوئیدهای های خوراکی می‌باشد که علائم palmoplantar keratoderma را تضعیف می‌کنند و باعث کند شدن روند تجزیه استخوان alveolar می‌شوند. Etretinate یک داروی retinoid سنتتیک می‌باشد که برای درمان بیماری امیدوارکننده ظاهر شده است. از جمله درمان‌های پوستی که برای این افراد استفاده می‌شود شامل این موارد هستند: داروهای کراتولیتیک که لایه خارجی پوست را می‌شکند، داروهای استروئیدی برای کاهش عفونت‌های پوستی و گاهی پیوند پوست و جراحی برای تسکین علائم، استفاده از داروهای ضد تعریق.
- دندان :
- بررسی وضعیت دندان‌ها و جلوگیری از عوارض شدید مثل از دست رفتن دندان‌های دائم فرد.
- مشاوره ژنتیک برای خود فرد بیمار، خانواده و بارداری‌های بعدی توصیه می‌شود.
- پزشک باید دائماً علائم فرد را تحت کنترل داشته باشد تا از وخیم شدن علائم جلوگیری کند.
- در صورت بروز عفونت‌های دهانی، آنتی بیوتیک برای فرد تجویز می‌شود و رعایت شدید بهداشت دهان و دندان به شدت برای این افراد توصیه می‌شود.



نوروفیبروماتوز نوع ۱ Neurofibromatosis Type 1

نام های دیگر (Synonym Names)

• NF1 • Von Recklinghausen Disease • Von Recklinghausen Neurofibromatosis

توصیف بیماری (Description)

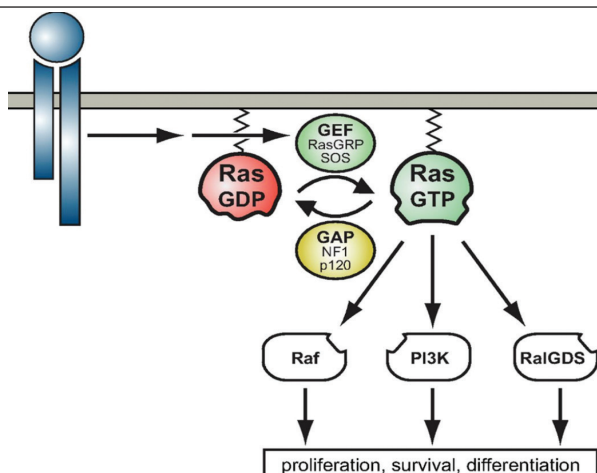
نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) یک بیماری ژنتیکی پیش رونده است که چندین ارگان را در بدن درگیر می کند و مهمترین علائم بالینی آن در بافت پوست و سیستم عصبی قابل مشاهده است. البته علائم بالینی در بیماران مختلف متغیر است. شاخص ترین این علائم شامل لکه های café-au-lait، کک و مک های زیر بغل، ناهنجاری های اسکلتی و رشد تومورهای خوش خیم یا بدخیم سیستم عصبی می باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

فراوانی این بیماری حدود ۱ در ۳۰۰۰ است و هر دو جنس را به یک نسبت مبتلا می کند. در نژادهای مختلف تقریباً به یک اندازه دیده می شود.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش در ژن NF1 رخ می دهد. این ژن که در ناحیه ۱۷q۱۱.۲ قرار گرفته است، یکی از بالاترین نرخ های جهش خودبه خودی در سلول را به خود اختصاص داده است. محصول پروتئینی این ژن نوروفیبرومین نامیده می شود که به عنوان یک GAP^۱ عمل کرده و غیرفعال سازی RAS را تسریع می کند. مدت هاست که نقش Ras در بقا، رشد و تقسیم سلولی به عنوان یک پروتئین کوژن به اثبات رسیده است. NF1 یک نقش محوری در تنظیم و خاموش کردن Ras ایفا می کند، از اینرو NF1 به عنوان یک سرکوب کننده ی تومور شناخته می شود و جهش های غیرفعال کننده ی آن سبب حفظ فعالیت Ras و تحریک رشد سلول می شود. افرادی که جهش های این ژن را به ارث می برند انواع مختلفی از نئوپلازی ها را در طول زندگی نشان می دهند (تصویر ۱).



(تصویر ۱)

(تصویر ۱) نقش NF1 در تنظیم فعالیت Ras. پروتئین Ras به سیگنال های رشد، به GTP وصل و فعال می شود. سپس Ras از طریق فعال سازی پروتئین های متعدد، رشد و تکثیر سلول را تحریک می کند. پروتئین NF1 به عنوان یک تنظیم کننده ی منفی Ras عمل کرده و با فعالیت GTPase خود، Ras-GTP را به Ras-GDP تبدیل، و آن را غیر فعال می کند. جهش های NF1 باعث فعالیت بیش از حد Ras و تحریک تقسیم سلولی و رشد بافتی می شود.



علائم بالینی (Clinical Features)

معمولاً علائم NF1 در طول کودکی شروع به تظاهر می‌کنند و تقریباً تا ۴ سالگی، بسته به علائم و شدت بیماری می‌توان به تشخیص قطعی رسید. به این نکته باید توجه داشت که NF1 یک بیماری پیشرونده است و در طول زمان علائم بیشتری در بافت‌های مختلف درگیر تظاهر پیدا خواهند کرد. میزان و شدت پیشروندگی بیماری در بیماران مختلف متفاوت است، اما مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً ۶۰٪ بیماران به نوع خفیف بیماری مبتلا می‌شوند.

اغلب شایع‌ترین علامت NF1، ظهور چندین لکه قهوه‌ای روی پوست (café-au-lait macules) (تصویر ۲) و یا کک و مک^۱ در زیر بغل^۲ و یا کشاله ران می‌باشد که می‌توانند در هنگام تولد و یا نوزادی ظاهر شوند. ندول‌های لیش^۳ (تصویر ۳)، به صورت هامار توماهایی در سطح عنبیه، نیز که در حدود ۹۷٪ مبتلایان به NF1 دیده می‌شود ممکن است در اوایل زندگی ظاهر شوند. تومورهای خوش خیمی نیز به نام نوروفیبروما (تصویر ۴) در غلاف سلول‌های عصبی زیر پوست و یا اندام‌ها عمقی‌تر ممکن است ظاهر شوند.

این نوروفیبروماها می‌توانند بصورت پوستی^۴ و یا به شکل نادرتری به نام plexiform neurofibroma باعث بدشکلی مخصوصاً در ناحیه صورت گردند. تعداد کلی این نوروفیبروماها در یک شخص بالغ می‌تواند از ده‌ها تا صدها عدد در سطح بدن متفاوت باشد، که بر تعداد آن‌ها با افزایش سن افزوده خواهد شد. طبق مطالعات در ۸٪-۱۵٪ موارد این نوروفیبروماها می‌توانند به انواع بدخیم تبدیل شوند که با درد، کاهش وزن و تعریق شبانه همراه است و به توجه و مداخله فوری نیازمند خواهد بود. تقریباً ۱۵٪ افراد مبتلا به NF1 به نوعی تومور مغزی به نام گلیوما (معمولاً در دوران کودکی) مبتلا خواهند شد که معمولاً اعصاب بینایی را درگیر می‌کند.

این درگیری می‌تواند میزان بینایی را تحت تاثیر قرار دهد و حتی منجر به از دست رفتن بینایی^۵ گردد.

افراد مبتلا شانس افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سایر بدخیمی‌ها مانند لوکمی و سرطان معده^۶ خواهند داشت. زنان مبتلا به NF1، ۳/۵ برابر شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند. سایر علائمی که ممکن است افراد مبتلا به NF1 نشان دهند شامل موارد زیر است:



Café-au-lait (تصویر ۲)

- Scoliosis
- Hypertension
- Pseudoarthrosis
- Osteopenia or Osteoporosis
- Short Stature
- Macrocephaly
- Abnormal Cranial Bone Growth (Sphenoid Wing Dysplasia)
- Learning Disabilities Such as ADHD (in 50% of Cases)

- ۱- Freckle
- ۲- Axillary
- ۳- Lisch Nodules
- ۴- Cutaneous Neurofibroma
- ۵- Optic Nerve
- ۶- Gastrointestinal Stromal Tumors

Lisch Nodules (تصویر ۳)





Neurofibroma (تصویر ۴)

تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً افراد مبتلا به NF1 در اولین دهه زندگی با توجه به کک و مک‌های پوستی، لکه‌های کافه‌اوله^۱، گلیوما و آرتروز کاذب^۲ به تشخیص می‌رسند.

طبق دستورالعمل تشخیصی NIH تشخیص بالینی NF1 با داشتن حداقل ۲ شرط از شروط زیر صورت می‌گیرد:

- شش یا تعداد بیشتر لکه‌های کافه‌اوله با قطر بیش از ۵ میلی‌متر (پیش از بلوغ) یا قطر بیش از ۱۵ میلی‌متر (پس از بلوغ)
- کک و مک‌های زیر بغل و یا کشاله ران
- داشتن دو یا بیشتر از دو ندول لیش در چشم
- یک ضایعه استخوانی مشخص، مانند: دیسپلازی اسفونوئید و یا نازک شدن کورتکس استخوان‌های دراز یا بدون آرتروز کرب

• دو یا تعداد بیشتری از هر نوع نوروفیبروما و یا یک نوروفیبروم پلکسی فرم.

• گلیوم اپتیک

• اقوام درجه اول (والدین، خواهر، برادر یا فرزند) مبتلا NF1 براساس معیارهای فوق

تست‌های آزمایشگاهی برای تأیید جهش در ژن NF1 به منظور تشخیص قطعی موجود است. بعضی از یافته‌های پوستی مانند café-au-lait همیشه به سادگی قابل تشخیص نیستند و ممکن است به نور UV برای تشخیص نیاز باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بیماری نوروفیبروماتوز همانند اغلب بیماری‌هایی که به علت جهش در ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهند، از الگوی توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کند. نفوذ بیماری تقریباً کامل است و در صورت ابتلای یک فرد به این بیماری، به احتمال ۵۰٪ هر کدام از فرزندان او ژن حامل بیماری را دارند، اما بروز بیماری در آن‌ها متغیر است.

نرخ جهش خود بخودی در این ژن بسیار بالاست و حدود ۵۰٪ بیماران به علت جهش جدید بروز می‌کنند. در مواردی که یک زوج سالم یک فرزند مبتلا دارند، احتمال ابتلای فرزند بعدی به بیماری اندک است. به طور کلی با در نظر گرفتن موزاییسم گنادی خطر ابتلای فرزند بعدی ۱٪-۴٪ است.

^۱- Café-au-Lait

^۲- Pseudoarthrosis



مدیریت و درمان (Management & Treatment)

بررسی‌های سالیانه‌ی چشم و سیستم عصبی پس از تشخیص الزامی است. وضعیت نوروفیبروماهای پوستی باید به طور مرتب مورد پیگیری قرار بگیرند.

بسته به اندازه و محل قرارگیری تومورها ممکن است جراحی ضروری باشد. بسیاری از این تومورها در نواحی سر و صورت رشد می‌کنند و زیبایی فرد را به شدت تحت تاثیر قرار می‌دهند. در اغلب این موارد عمل جراحی نیاز است. نوروفیبروماهای کوچک‌تر با لیزر درمانی تا حدودی برطرف می‌شوند. شیمی درمانی (به خصوص در مورد MPNSTs) و پرتو درمانی نیز با توجه به محل قرارگیری تومور می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد.

شیمی درمانی با Carboplatin و Vincristine از سرعت رشد گلیوماهای عصب بینایی می‌کاهد. گاهی اوقات نوروفیبروماها طناب عصبی را درگیر می‌کنند، این نوروفیبروماها معمولاً به آهستگی پیشرفت می‌کنند ولی می‌توانند خطر بالقوه‌ای برای این افراد ایجاد کنند.

تشخیص سریع این ضایعات و انجام جراحی در اسرع وقت مانع از آسیب‌های شدیدتر می‌شود. وضعیت فشار خون افراد در هر معاینه باید چک شود و در صورت مشاهده‌ی افزایش فشار خون، باید به سرعت آن را کنترل نمود و بررسی‌های کلیوی را مد نظر قرار داد.

امروزه تحقیقات متعددی روی اثربخشی مهارکننده‌های Ras و پروتئین‌های پایین دست آن در حال انجام است که برخی از آن‌ها نتایج امیدبخشی را به دنبال داشته اند. بیشتر این ترکیبات با سنجش اثربخشی آن‌ها روی MPNSTs در حال بررسی هستند.

به عنوان مثال Farnesyl transferases در ترکیب با Lovastatin به طور مؤثری از رشد این تومورها در *in vitro* ممانعت کرد. داروی Sorafenib نیز اثر مشابهی روی همان رده‌ی سلولی نشان داد. Hyaluronan oligomers در ترکیب با داروهای شیمی درمانی (doxorubicin) سرعت رشد MPNSTs را در حیوانات آزمایشگاهی به شکل قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد.



توبروز اسکروزیس Tuberous Sclerosis

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Bourneville disease • Tuberous sclerosis complex (TSC)

توصیف بیماری (Description)

پس از نوروفیبروماتوز، توبروز اسکروزیس شایع‌ترین بیماری پوستی-عصبی محسوب می‌شود. تظاهرات پوستی این بیماری اولین علامتی است که در مبتلایان خود را نشان می‌دهد. به طور کلی بیماری با آنژیوفیبروماهای صورت، تشنج و تومورهای دستگاه عصبی مرکزی شناخته می‌شود.

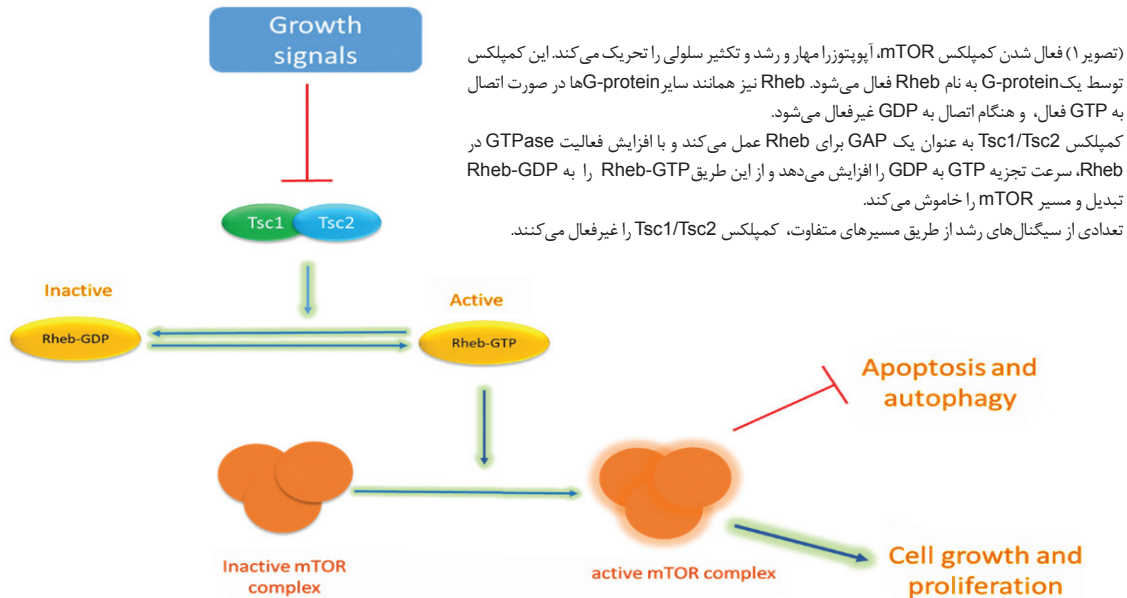
شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

میزان بروز بیماری در آمریکا حدود ۱:۶۰۰۰ نوزادان زنده است. اگر کل تولدها را در نظر بگیریم این مقدار به ۱ مبتلا در هر ۱۰,۰۰۰ تولد می‌رسد. این میزان در اروپا متفاوت می‌باشد و بین ۱:۱۰,۰۰۰ تا ۱:۲۵,۰۰۰ متغیر است. تخمین زده می‌شود که ۲ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند.

بروز بیماری در دو جنس تفاوتی ندارد. مشکلات ریوی در خانم‌ها شدیدتر است و به همین دلیل میزان مرگ و میر و عوارض بیماری در آن‌ها بیشتر است. بیماری اغلب مادرزادی است ولی تشخیص آن می‌تواند تا بزرگسالی به تأخیر بیفتد. مرگ عمدتاً به علت status epilepticus و bronchopneumonia رخ می‌دهد. نارسایی کلیوی نیز یکی از علت‌های شایع مرگ و میر در این افراد است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش در ژن‌های TSC¹ (۳۰٪ موارد) و TSC² (۷۰٪ موارد) رخ می‌دهد که به ترتیب پروتئین‌های Hamartin و Tuberin را کد می‌کنند. Hamartin (Tsc1) و Tuberin (Tsc2) با اتصال به یکدیگر یک کمپلکس در سیتوپلاسم تشکیل می‌دهند که مسیر پیام‌رسانی mTOR را مهار می‌کند. از آنجا که فعال شدن مسیر mTOR تقسیم سلولی را تحریک می‌کند، می‌توان گفت کمپلکس TSC1/TSC2 به عنوان تنظیم‌کننده منفی چرخه سلولی عمل کرده و مانع تکثیر سلولی می‌شود (تصویر ۱). هر جهشی که عملکرد Tsc1 و Tsc2 را با اختلال مواجه کند، باعث فعالیت بیش از اندازه مسیر mTOR می‌شود که نتیجه‌ی آن افزایش رشد سلولی و ایجاد تومور در اندام‌های مختلف بدن است. Tsc1 و Tsc2 نیز همانند اکثر پروتئین‌هایی که به عنوان GAP عمل می‌کنند، نقش سرکوب‌کننده‌ی تومور دارند و ژن‌های کدکننده‌ی این پروتئین‌ها ژن سرکوبگر تومور نامیده می‌شوند. بیماری‌های که به علت جهش در این ژن‌ها رخ می‌دهند، معمولاً از الگوی توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کنند و در بسیاری از این بیماری‌ها ندول‌ها و تومورهای متعددی در ارگان‌های مختلف بدن دیده می‌شود. در TSC این تومورها اغلب در سیستم عصبی و کلیه دیده می‌شوند. حدود دو سوم افراد بیمار، دارای جهش‌های جدید در این ژن‌ها هستند که عمده این جهش‌ها در ژن TSC2 رخ می‌دهند.



علائم بالینی (Clinical Features)

از نظر بالینی علائم TSC در بافت‌های مختلفی بروز می‌کنند و در هر سنی می‌توانند خود را نشان دهند، بنابراین ارزیابی‌های بالینی، متناسب با سن فرد می‌تواند متفاوت باشند.

علائم پوستی

ماکول‌های هیپوملاتونیک: اولین علامت پوستی است که در این افراد مشاهده می‌شود و در زمان تولد یا کودکی بروز پیدا می‌کند و ممکن است در طول زمان بر تعداد آن‌ها افزوده شود. اندازه این ماکول‌ها می‌تواند بین چند میلی متر (نادرترین حالت) تا حدود ۱۲ سانتی متر متغیر باشد، اما بیشتر آن‌ها حدود ۰.۵-۲ سانتی متر طول دارند و اغلب در نور اتاق قابل رویت اند (تصویر ۲). آنژیوفیبرومای صورت: معمولاً از ۵ سالگی تا زمان بلوغ خود را نشان می‌دهند و با گذشت زمان بزرگ‌تر و برجسته‌تر

می‌شوند. از نظر بافت شناسی آنژیوفیبروما یک هامارتوما است که از بافت پیوندی و عروق خونی تشکیل شده است. این ضایعات معمولاً قرمز یا صورتی هستند که از کنار بینی



(تصویر ۲)

شروع شده و به چانه و گونه‌ها گسترش می‌یابند و به صورت متقارن در دو طرف صورت دیده می‌شوند (تصویر ۳).



(تصویر ۲)



فیبرومای ناخن: معمولاً در بزرگسالی تشکیل می‌شود. ضایعات به صورت پاپول‌ها و ندول‌های قرمز رنگ و گوشتی هستند که در حاشیه ناخن تشکیل می‌شوند. این علامت در خانم‌ها شایع‌تر است (تصویر ۴).



(تصویر ۴)

مشکلات سیستم عصبی مرکزی

تقریباً در تمام بیماران مشکلات عصبی وجود دارد. در MRI اغلب افراد، ضایعاتی توده ای شکل در قسمت کورتکس، در مرز بین ماده سفید و خاکستری مغز، و ندول هائی در نواحی subependymal دیده می‌شود. این ندول‌ها در ۹۵٪ بیماران مشاهده می‌شوند و اندازه آن‌ها در بعضی موارد به ۳ سانتی متر می‌رسد. در ۵٪-۱۴٪ درصد کودکان مبتلا به TSC، تومور مغزی دیده می‌شود که بیش از ۹۰٪ آن‌ها از نوع (SEGA) ساب اپاندیمال ژانت سل آستروسیتوما^۱ می‌باشند. **صرع:** در یک مطالعه در انگلستان، ۷۸٪ بیماران حملات صرع را نشان می‌دادند، که از این میان ۶۹٪ آن‌ها این علامت را در سال اول تولد نشان می‌دادند و فقط در ۴٪ افراد حملات صرع در بزرگسالی آغاز می‌شد. یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ در نوزادی حملات صرع پایدار است.

مشکلات یادگیری و رفتاری

ناتوانی ذهنی یکی از مشکلات نسبتاً شایع در این افراد است. به طور کلی میزان IQ در بیماران ۱۰٪-۱۵٪ کمتر از افراد عادی است. تخمین زده می‌شود که حدود ۵۰٪ مبتلایان هوش طبیعی داشته باشند و بهره هوشی حدود ۳۰٪ آن‌ها کمتر از ۵۵ باشد. مطالعات مختلف نشان داده است که در اکثر بیماران با ناتوانی ذهنی، حملات صرع به طور مکرر رخ می‌دهد. اما عکس این جمله صحیح نیست و حدود ۳۰٪ افرادی که حملات صرع را تجربه می‌کنند فاقد هرگونه ناتوانی ذهنی هستند و هوش طبیعی دارند. هر چه قدر حملات صرع زودتر آغاز شوند، ناتوانی ذهنی و اسپاسم نوزادی شدیدتر می‌شود. مشکلات رفتاری از جمله اختلالات نقص توجه^۲ در این افراد شایع است. ۲۰٪-۵۰٪ کودکان رفتارهای اوتیسمی را نشان می‌دهند. مشکلات روانشناختی از جمله OCD، افسردگی و الگوی خواب نامنظم در بزرگسالان به طور مکرر دیده می‌شود.

۱- Subependymal Giant Cell Astrocytoma

۲- Attention Deficit Disorder



مشکلات کلیوی

آنژیومیولیپوما^۱ و کیست دو مورد از ضایعاتی کلیوی هستند که ممکن است در این افراد دیده شوند. اغلب هر دو کلیه را درگیر می‌کنند و تعداد آن‌ها بیشتر از یکی است. این ضایعات معمولاً بدون علامت هستند اما در بعضی موارد ممکن است بیمار علائم بالینی مانند درد شکمی و خونریزی داشته باشد.

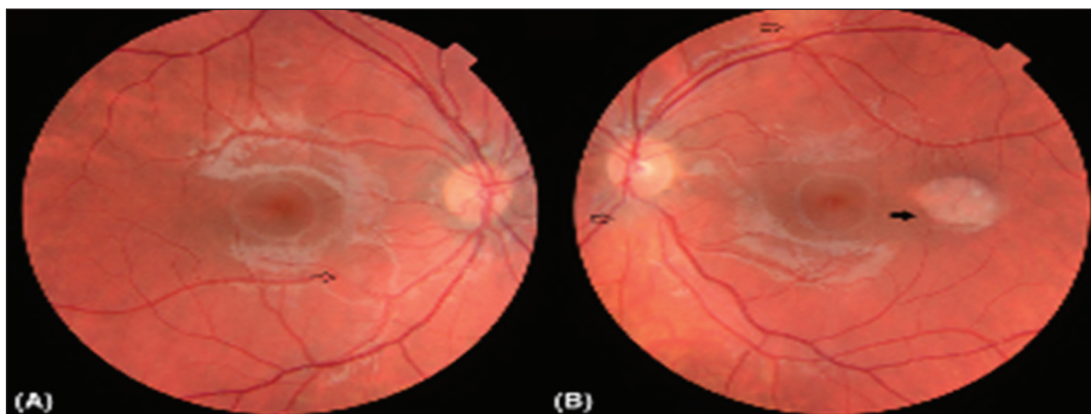
کیست‌هایی که اندازه آن‌ها از ۳/۵ سانتی متر عبور می‌کنند نیاز به بررسی بیشتر دارند و اغلب موارد به مداخلات پزشکی نیاز پیدا می‌کنند. این کیست‌ها ممکن است خطر ابتلا به کارسینوم سلول کلیوی^۲ را اندکی افزایش دهند، با این وجود احتمال بدخیمی کلیوی در این بیماران کمتر از ۲٪ است. این ضایعات با افزایش سن بروز پیدا می‌کنند به گونه‌ای که فقط در ۸٪ کودکان زیر ۵ سال گزارش شده اند، در حالی که در ۹۳٪ مبتلایان بالای ۱۰ سال دیده می‌شوند.

مشکلات قلبی

درگیری‌های قلبی در ابتدای تولد شایع‌تر هستند. در اکوکاردیوگرافی ۵۰٪ کودکان مبتلا به رابدومیوما^۳ قلبی یافت می‌شود که با گذشت زمان کوچک‌تر می‌شوند و اکثر آن‌ها مشکل کلینیکی ایجاد نمی‌کنند. این ضایعات معمولاً در هفته ۲۲-۲۶ جنینی تشکیل می‌شوند که می‌توانند منجر به هیدروپس جنینی شوند. از آن جا که این توده‌ها در دوران جنینی و ابتدای تولد وجود دارند می‌توانند به تشخیص زود هنگام بیماری کمک کنند.

مشکلات چشمی

حداقل ۵۰٪ بیماران هامارتومای شبکیه^۴ را نشان می‌دهند که در برخی مطالعات این رقم به ۸۰٪ نیز می‌رسد. این توده‌ها به ندرت برای فرد مشکل بینایی ایجاد می‌کنند و معمولاً به مداخله‌ی پزشکی خاصی نیاز ندارند (تصویر ۵).



(تصویر ۵)

درگیری‌های تنفسی

مشکلات ریوی نادر هستند و می‌توان گفت که منحصر در خانم‌ها رخ می‌دهند. فراوانی آن در خانم‌های مبتلا به TSC کمتر از ۱٪ است و پس از ۳۰ سالگی خود را نشان می‌دهد.

مشکلات تنفسی از جمله لنفانژیولیومیوماتوز^۵ پیش‌آگهی بیماران را بدتر می‌کند و یکی از دلایل اصلی مرگ در این افراد است.

۱- Angiomyolipoma

۲- Renal Cell Carcinoma

۳- Rhabdomyoma

۴- Retinal Hamartomas

۵- Lymphangioleiomyomatosis



تشخیص بیماری (Diagnosis)

علائم بیماری به دو دسته اصلی و فرعی تقسیم می شوند (جدول ۱). وجود دو علامت اصلی، یا یک علامت اصلی و دو علامت فرعی تشخیص بیماری را قطعی می کند. علاوه بر این، صرف نظر از وجود یا عدم وجود این علائم بالینی، یافتن هرگونه واریانت بیماری زا در ژن های TSC1 و TSC2 در بافت های سالم، برای تشخیص قطعی بیماری کافی است.

جدول ۱-علائم اصلی و فرعی در TSC

علائم اصلی	علائم فرعی
facial angiofibromas or forehead Plaque	multiple pits in dental enamel
nontraumatic ungual or periungual fibroma	hamartomatous
hypomelanotic macules (at least 3)	rectal polyps
shagreen patch	bone cysts
multiple retinal nodular hamartomas	cerebral white matter radial migration lines
cortical tuber	gingival fibromas
subependymal nodule	Nonrenal hamartoma
SEGA	retinal achromic patch
cardiac rhabdomyoma(single or multiple)	“confetti”skin lesions
lymphangiomyomatosis	multiple renal cysts
Renal angiomyolipoma	

وابستگی ژنوتیپ- فنوتیپ

به طور کلی جهش در ژن TSC1، در مقایسه با واریانت های بیماری زا ژن TSC2، علائم خفیف تری ایجاد می کند. اغلب بیماران با جهش در ژن TSC1 علائم چشمی ندارند و ناتوانی های ذهنی، مشکلات کلیوی و تشنج در آن ها کمتر است. مشکلات کلیوی تقریباً محدود به جهش های ژن TSC2 است.

ژن TSC2 در مجاورت ژن PKD1 (عامل ایجاد بیماری کلیه پلی کیستیک با توارث اتوزوم غالب) قرار دارد، بنابراین گاهی حذف های بزرگ در این ناحیه کروموزومی منجر به حذف همزمان ژن TSC2 و PKD1 می شود که نتیجه ی آن بروز توامان علائم بیماری کلیه پلی کیستیک و TSC است.



ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بیماری از توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کند و نفوذ آن تقریباً ۱۰٪ است. به دلیل بیان متغیر، شدت بیماری و علائم در افرادی که یک جهش مشابه دارند متفاوت است و نمی‌توان آن را به طور دقیق پیش بینی کرد. در صورت وجود یک فرزند بیمار در خانواده، اگر یکی از والدین فرد مبتلا باشد به احتمال ۵۰٪ فرزند دوم نیز مبتلا خواهد شد، و در صورت سالم بودن والدین خطر بروز بیماری در فرزند بعدی، با در نظر گرفتن احتمال موزاییسم گنادی، ۱٪-۴٪ است. اگر وجود یک آلل بیماری زا در یک فرد تأیید شود، به احتمال ۵۰٪ هر یک از فرزندان او بیمار خواهند بود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

مداخلات درمانی متنوعی به واسطه جراحی برای این بیماران صورت می‌گیرد که از میان آن‌ها می‌توان لیزر درمانی آنژیوفیبروماهای صورت، برداشت کیست‌های کلیوی، پیوند کلیه در مواردی که نارسایی کلیه وجود دارد و خارج کردن تومورهای مغزی مانند SEGA اشاره کرد.

داروهای ضد صرع^۱ (AED) پایه و اساس درمان‌های دارویی را تشکیل می‌دهند. امروزه تلاش‌های زیادی برای یافتن داروهای مهار کننده مسیر mTOR در حال انجام است.

داروی Everolimus (Afinitor) یکی از این داروهاست که به تازگی توسط سازمان غذا و دارو آمریکا^۲ (FDA) برای بیماری TSC مورد تأیید قرار گرفته است. در کارآزمایی‌های بالینی این دارو، کاهش ۵۰٪ دفعات تشنج و اندازه آنژیولیپوماها در این افراد مشاهده شده است. تأثیر این دارو روی کاهش اندازه تومورهای SEGA مثبت ارزیابی شد و استفاده همزمان آن با عمل جراحی می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب باشد. به نظر می‌رسد که این مهار کننده‌ها روی سایر علائم این بیماری نیز تأثیر مثبت داشته باشند.



سندرم پوتز جگرز Peutz Jeghers Syndrome; PJS

نام های دیگر (Synonym Names)

• Polyposis, Hamartomatous Intestinal • Polyps and Spots Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم پوتز جگرز بخشی از یک گروه هتروژن از اختلالات ژنتیکی است که به نام سندرم های پولیپوز همامار توماتوز نیز شناخته می شود و مشخصه اصلی آن وجود پولیپ های از نوع همامار توما در دستگاه گوارش به همراه ضایعات پیگمانته می باشد. برای اولین بار بیماری توسط دکتر J.T. Connor در سال ۱۸۹۵ در یک جفت خواهر دوقلوی با علائم رنگدانه های تیره در لب ها و مخاط دهان توصیف شد. ژن مسئول (STK-11 / LKB1) در سال ۱۹۹۸ شناسایی شد که به تشخیص زودهنگام بیماری و غربالگری اعضای خانواده کمک کرد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این سندرم یک اختلال نادر با توارث اتوزوم غالب است که بر مردان و زنان به میزان مساوی تاثیر می گذارد و می تواند در هر نژاد و قومی رخ دهد. شیوع تولد PJS بین ۱ / ۵۰,۰۰۰ تا ۱ / ۲۰۰,۰۰۰ تخمین زده شده است. برخی گزارش ها نشان می دهد که این بیماری در برخی جمعیت ها مانند هلند و چین شایع تر است. زنان نسبت به مردان در معرض خطر بالاتر ابتلا به سرطان هستند، زیرا PJS احتمال ابتلا به سرطان سینه، تخمدان، سرطان رحم دهانه و رحم را افزایش می دهد.

علت بیماری (Etiology)

همانطور که گفته شد این سندرم ناشی از جهش در ژن STK11 / LKB1 است که با الگوی توارثی اتوزوم غالب به ارث می رسد. تقریباً ۶۰٪-۷۰٪ از افراد مبتلا به PJS دارای یک خویشتاوند است. همچنین حدود ۸۰٪-۹۴٪ از بیماران PJS در ژن STK11 جهش دارند که بدان معنی است که ژن های احتمالی دیگری در این بیماری دخیل هستند. بیش از ۲۰۰ جهش برای بیماری شناسایی شده است و نفوذ این جهش ها کامل (۱۰۰٪) است. به این معنی که فردی که جهش بیماری را دارد، حتماً بیماری را نشان خواهد داد.

ژن STK11 پروتئینی تولید می کند که در تنظیم تقسیم سلولی و مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) دخیل است. این پروتئین همچنین با p53 که یک پروتئین مهار کننده تومور است، ارتباط دارد. جهش های پاتوژنیک در STK11 منجر به توقف یا اختلال تولید پروتئین و در نتیجه رشد کنترل نشده سلول ها می شود که به نوبه خود منجر به تولید پولیپ های خوش خیم (همامار توما) و در ادامه بدخیم و نهایتاً سرطان می شود.

به نظر می رسد که لکه های تیره رنگ (ماکول های ملانوسیتی) به دلیل التهاب و توقف انتقال ملانین از سلول های تولید شده (ملانوسیت ها)، به سلول های تشکیل دهنده لایه ی خارجی پوست (کراتینوسیت ها)، ایجاد می شود.



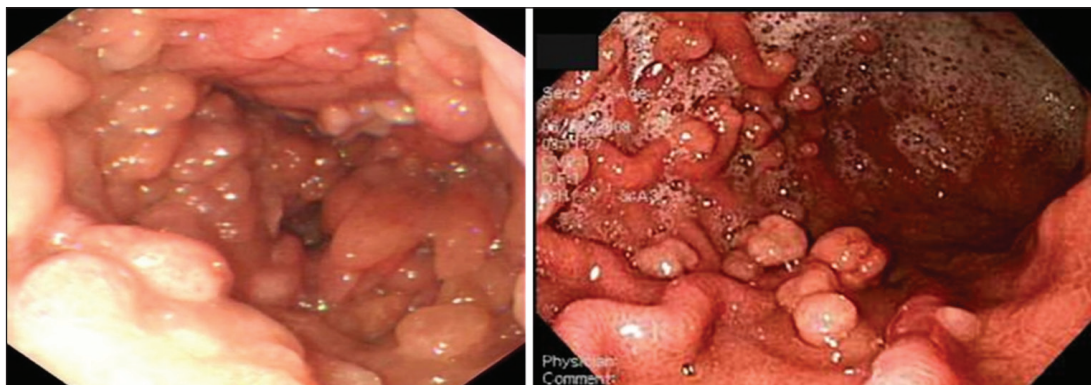
علائم بالینی (Clinical Features)

علائم ظاهری معمولاً در دهه اول زندگی ظاهر می‌شود و با لکه‌های تیره رنگ پوستی (لکه‌های ملانوما) در اطراف دهان، چشم‌ها، بینی‌ها، انگشتان دست و داخل دهان (مخاط دهان) و اطراف مقعد شروع می‌شود (تصویر ۱). این ماکول‌های ملانوسیتی ممکن است در ابتدای سال اول زندگی ظاهر شوند. تعداد این لکه‌ها با افزایش سن کاهش پیدا کنند و ممکن است در بلوغ یا بزرگسالی به طور کامل ناپدید شوند، هر چند که آن‌ها در مخاط دهان باقی می‌ماند.



(تصویر ۱) لکه‌های ملانوما در اطراف دهان، بینی‌ها، مخاط دهان فرد مبتلا

پولیپ‌های خوش خیم چندگانه به نام هامارتوما (تصویر ۲) نیز در دستگاه گوارش افراد مبتلا رشد می‌کنند. این پولیپ‌ها در سراسر دستگاه گوارش قرار دارند. پولیپ‌ها اغلب به روده کوچک (مخصوصاً در ژژنوم) تمایل دارند، اما همچنین می‌تواند در معده و روده بزرگ ایجاد شوند و حتی به ندرت، پولیپ‌ها می‌توانند به خارج از دستگاه گوارش گسترش یابند و بر رگ‌ها، مثانه، ریه، برونش و کیسه صفرا تاثیر گذارند. همانطور که ذکر شد، این پولیپ‌ها طی سال‌های اول زندگی شروع به تظاهر می‌کند، اما علائم مرتبط با آن معمولاً بین ۱۰ تا ۳۰ سالگی ایجاد می‌شود، که می‌تواند موجب تهوع، استفراغ، درد شکمی، اسهال، انسداد روده، خونریزی رکتوم و آن می‌شود. خونریزی از رکتوم شاید شایع‌ترین شکایت بیماران است. خون، بسته به محل پولیپ، قرمز روشن یا تیره و خونریزی معمولاً متناوب است. حدود نیمی از بیماران مبتلا به PJS به علت عوارض ناشی از پولیپ در سن ۱۸ سالگی تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند.



(تصویر ۲) پولیپ‌های خوش خیم هامارتوما



افراد مبتلا به سندرم پوتز جگرز در معرض خطر ابتلا به سرطان های دستگاه گوارش و دیگر از جمله پستان، رحم، پانکراس و ریه هستند. خطر ابتلا به سرطان در افراد مبتلا ممکن است تا ۹۳٪ باشد. افراد مبتلا به سرطان معمولاً در حدود دهه پنجم زندگی خود (سن ۴۰-۴۹ سالگی) مبتلا می شوند. زنان مبتلا در معرض ریسک افزایش یافته ای برای ابتلاء به تومور خوش خیم تخمدان به نام^۱ SCTAT با علائم دوره های قاعدگی نامنظم، شدید و زودرس می باشند. مردان مبتلا معمولاً قبل از سن ۲۰ سالگی می توانند در بیضه های خود تومور را با عنوان Sertoli cells carcinoma گسترش دهند، که استروژن ترشح کرده و می تواند منجر به بزرگ شدن سینه (gynecomastia) شود.

تغییرات الگوی اجابت مزاج در صورت وجود کارسینوم شایع تر است. ولی ضایعات خوش خیم بزرگ ممکن است باعث یبوست، یا اسهال شوند. تومورهای پولیپوئید ممکن است باعث کرامپ های پرستالتیک یا درجات متغیری از انسداد شوند، ولی اغلب، نشانه های انسدادی، ناشی از بیماری التهابی همراه مثل سندرم روده تحریک پذیر هستند و پس از برداشتن پولیپ هم تداوم می یابند. وجود موکوس آغشته به خون در معاینه انگشتی رکتال (DRE) این بیماران قویاً به نفع وجود نئوپلاسمی در مناطق پروگزیمال تر است. از آنجا که پولیپ ها اغلب متعدد هستند و ممکن است همزمان با سرطان رخ دهند، بررسی بیشتر کولون حتی در صورتی که ضایعه با سیگموئیدوسکوپ تشخیص داده می شود، ضروری است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص بالینی بیماری زمانی می تواند صورت گیرد که هر یک از معیارهای زیر وجود داشته باشد:

- حضور حداقل دو پولیپ PJS
 - هر کدام از پولیپ های PJS و حداقل یکی از بستگان نزدیک، تشخیص داده شده با PJS نقاط رنگدانه تیره (ماکول های ملانوسیتی) و حداقل یکی از نزدیکان تشخیص داده شده با PJS
 - هر تعداد پولیپ PJS و نقاط رنگدانه تیره مشخص
- ماکول های ملانوسیتی می توانند با یک معاینه فیزیکی شناسایی شوند. پولیپ ها می توانند توسط آندوسکوپ (کولونوسکوپ)، آزمایش تصویر برداری رزونانس مغناطیسی روده^۲ (MRE) و یا بلع یک کپسول که تصاویر داخلی را از داخل دستگاه گوارش ثبت می کند^۳ (VCE) تشخیص داده شده و توسط آزمایشات میکروسکوپی (پاتولوژیکی) طبقه بندی شوند.
- کولونوسکوپ:** این روش قابل اعتمادترین راه برای تشخیص پولیپ های کولون است، و می توان همزمان پولیپ را نیز برداشت. آزمایشات ژنتیکی برای شناسایی جهش های بیماری زا در ژن STK11 توصیه می شود که هر یک از معیارهای زیر وجود داشته باشد:

- نقاط رنگدانه تیره مشخص (ماکولای ملانوسیتی)
- حضور حداقل دو پولیپ PJS
- تاریخچه خانواده PJS

آزمایش ژنتیکی به خصوص هنگامی مفید است که یک جهش بیماری زا در یک خانواده شناسایی شده است. تصور می شود که نفوذ جهش ژن کامل می باشد (به این معنی که فرد مبتلا به جهش پاتوژن دارای احتمال ۱۰۰٪ در معرض بیماری است)، بنابراین آزمایش ژنتیکی می تواند تشخیص قطعی را قبل از اینکه علائم ظاهر شود، ارائه دهد. حدود نیمی از بیماران مبتلا به PJS قبل از ظهور علائم تشخیص داده می شوند.

۱- Sex Cord Tumors with Annular Tumors

۲- Magnetic Resonance Enterography

۳- Video Capsule Endoscopy



پیش‌آگهی (Prognosis)

آدنوم‌های ویلوس در ۱۵٪ موارد پس از برداشتن موضعی عود می‌کنند. آدنوم‌های توبولر به‌ندرت عود می‌کنند، ولی آدنوم‌های جدید ممکن است ایجاد شوند، و بیماری که هر نوع آدنومی داشته است، در مقایسه با جمعیت عمومی در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به آدنوکارسینوما می‌باشد. آدنوم‌های متعدد، در مقایسه با آدنوم‌های منفرد، احتمال خطر بیشتری را برای بروز نئوپلاسم‌های بعدی در پی دارد. پیگیری با کولونوسکوپی، برای سال‌های باقی‌مانده عمر بیمار، ضروری می‌باشد. همچنین به‌نظر می‌رسد مردان بیش از زنان دچار پولیپ‌های تازه یا سرطان شوند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

همانطور که ذکر شد سندرم پوتز جگرز یک بیماری ژنتیکی اتوزوم غالب است که ناشی از جهش در ژن STK11 / LKB1 است. در اختلالات ژنتیکی غالب جهش در تنها یک نسخه از ژن برای بروز بیماری کافی است. ژن غیرطبیعی می‌تواند از هر دو پدر و مادر به ارث برده شود یا می‌تواند یک جهش جدید (de novo) در فرد مبتلا باشد. خطر انتقال ژن غیر طبیعی از یک پدر و مادر مبتلا به یک فرزند برای هر بارداری ۵۰٪ است. این خطر برای مردان و زنان یکسان است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

برای این بیماری نیز درمان اساسی وجود ندارد، درمان‌ها عمدتاً بر نظارت و کنترل علائم تمرکز دارد. پس از تشخیص اولیه توصیه می‌شود که افراد بالای ۸ سال تحت معاینات دوره‌ای آندوسکوپی روده کوچک قرار گیرند. این بررسی می‌تواند با تصویر برداری رزونانس مغناطیسی روده (MRE) و یا بلع یک کپسول که تصاویر داخلی را از داخل دستگاه گوارش ثبت می‌کند (VCE)، انجام گیرد.

پس از تشخیص اولیه، آندوسکوپی، کولونوسکوپی و بررسی روده کوچک باید هر ۲ تا ۳ سال برای تشخیص پولیپ و تومورهای بالقوه انجام شود. پولیپ‌ها با اندازه‌های بیش از ۱ سانتیمتر با تکنیک‌های آندوسکوپی حذف می‌شوند تا از عوارض ناشی از پولیپ مانند خونریزی و انسداد روده جلوگیری شود. گاهی اوقات این عوارض ممکن است نیاز به درمان جراحی داشته باشد. حتی اگر یک بیمار تحت عمل جراحی قرار گیرد، حذف آندوسکوپی پولیپ‌ها نیز همزمان با عمل جراحی انجام می‌شود تا خطر عود و جراحی کاهش یابد.

ضایعات بزرگ، بدون پایه، نرم و مخملی در رکتوم معمولاً آدنوم‌های ویلوس هستند؛ این تومورها پتانسیل بدخیمی بالایی دارند و باید به‌طور کامل برداشته شوند. لاپاراتومی را باید در صورتی که کولونوسکوپی ناموفق باشد، ضایعه بزرگ و بدون پایه باشد، یا اگر پولیپ‌ها متعدد باشند، در نظر گرفت.

یک ماموگرافی سالانه برای زنان بالای ۱۸ سال توصیه می‌شود. معاینه بیضه می‌تواند هر دو سال یک‌بار برای مردان انجام شود. همانطور که PJS خطر ابتلا به سرطان سینه، رحم و تخمدان را افزایش می‌دهد، ممکن است زنان مبتلا نیازمند جراحی پیشگیری مثل ماستکتومی، هیستریکتومی و اوفورکتومی (جراحی برداشتن سینه، رحم، و تخمدان) باشد.

در مواردی که نقاط رنگدانه تیره (ماکول‌های ملانوسیتی) تاثیر روانی (اعتماد به نفس فرد) زیادی بر روی افراد مبتلا می‌گذارند، می‌توانند با استفاده از لیزر درمان شوند.



سندرم استورج وبر Sturge-Weber Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Encephalofacial Angiomatosis
- Encephalotrigeminal Angiomatosis
- SWS
- Sturge-Weber-Dimitri Syndrome
- Sturge-Weber-Krabbe Angiomatosis
- Sturge-Weber-Krabbe Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم استورج وبر را می‌توان به عنوان یکی از سندرم‌های neurocutaneous و با فاکوماتوز^۱ ها طبقه بندی کرد. فاکوماتوز یک اصطلاح عمومی برای گروهی از بیماری‌ها می‌باشد که در آن‌ها در پوست، مغز، نخاع، استخوان و گاهی دیگر اعضای بدن رشد غیر عادی رخ می‌دهد.

سندرم استورج وبر اختلال نادری است که با علائمی شامل لکه مادرزادی به نام port-wine stain birthmark، اختلالات نورولوژیک و اختلالات چشمی مانند گلوکوم^۲ شناخته می‌شود.

۱۳۲

SWS را می‌توان به عنوان طیفی از بیماری در نظر گرفت که افراد مبتلا ممکن است علائم مربوط به هر سه بافت (مغز، پوست و چشم)، یا دو و یا یکی از این بافت‌ها را نشان دهند. در نتیجه علائم دقیق و شدت آن‌ها از می‌تواند از فردی به فرد دیگر متغیر باشد. علائم معمولاً در هنگام تولد وجود دارند (مادرزادی)، با این وجود این اختلال توارثی نمی‌باشد. بعضی از علائم ممکن است تا سنین بزرگسالی خود را نشان ندهند. این سندرم به دلیل جهش در ژن GNAQ رخ می‌دهد. جهش در این ژن به صورت اسپورادیک بدون دلیل مشخصی اتفاق می‌افتد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

فراوانی این بیماری بین ۱ در ۲۰,۰۰۰ تا ۵۰,۰۰۰ تخمین زده می‌شود. به نظر می‌رسد فراوانی آن در نژادهای مختلف تقریباً یکسان است. معمولاً در ابتدای نوزادی تشخیص داده می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش‌های سوماتیکی در ژن GNAQ بروز پیدا می‌کند. این ژن زیر واحد آلفای یک G-پروتئین (Gq) را کد می‌کند و در تشکیل عروق خونی در دوران جنینی نقش دارد. در هفته‌ی ششم بارداری با دخالت این پروتئین، یک شبکه‌ی عروقی در نواحی مغزی و زیر لایه‌ی اکتودرم تشکیل می‌شود. حدود هفته نهم بارداری با غیرفعال شدن G-پروتئین ذکر شده، گسترش این عروق متوقف می‌شود و در بعضی مناطق برخی از این عروق ناپدید می‌شوند تا الگوی صحیح سیستم عروقی سر و صورت ایجاد شود. برخی جهش‌ها در ژن GNAQ از غیر فعال شدن این رسپتور غشایی در هفته‌ی نهم جلوگیری می‌کند، در نتیجه در تنظیم این فرایند اختلال ایجاد شده و یک شبکه نامنظم عروقی در سر و صورت تشکیل می‌شود که در اغلب اوقات در اوایل نوزادی تظاهرات پوستی آن قابل مشاهده است.

۱- Phakomatoses

۲- Glaucoma



علائم بالینی (Clinical Features)

علائم در افراد مبتلا به شدت متغیر است و باید این نکته را در ذهن داشت که هر بیمار خاص است و ممکن است همه علائمی که توصیف می‌شوند را بروز ندهند.

اکثر افراد مبتلا با یک port-wine birthmark متولد می‌شوند. این علامت به دلیل بزرگ شدن عروق خونی کوچک نزدیک سطح پوست ایجاد می‌شود. Port-wine birthmark به طور معمول در ابتدا صاف هستند و رنگ آن‌ها از صورتی کم رنگ تا بنفش پررنگ و اندازه آن‌ها نیز در افراد مختلف متغیر است. در افراد دارای SWS، لکه‌های port-wine معمولاً در ناحیه صورت و پیشانی، گیجگاه و یا پلک‌ها قرار دارند. این لکه‌ها معمولاً فقط به طرف صورت را درگیر می‌کنند، اما گاهی اوقات به صورت دو طرفه نیز دیده می‌شوند. این لکه‌ها در مواردی می‌توانند به بازوها و یا کل بدن گسترش یابند. با گذشت زمان پوست نواحی دارای لکه‌های port-wine تیره و ضخیم می‌شود.

افراد با SWS ممکن است طیفی از علائم نورولوژیک را تجربه کنند که شدت آن‌ها در افراد مختلف متفاوت است. این علائم نورولوژیک بدلیل رشد غیر معمول رگ‌های خونی در دو لایه‌ای که مغز و نخاع را می‌پوشانند ایجاد می‌گردند. این ناهنجاری که leptomeningeal angioma نامیده می‌شود، می‌تواند یک یا دو طرف مغز را تحت تاثیر قرار دهد و جریان خون را به مغز با مشکل مواجه کند که نهایتاً سبب آتروفی بافت مغز و رسوب کلسیم در زیر آنژیوما گردد. کاهش جریان خون به مغز به دلیل leptomeningeal angioma می‌تواند منجر دوره‌هایی شبیه سکته مغزی در افراد مبتلا به SWS شود. این دوره‌ها اغلب با ضعف موقتی ماهیچه‌ها در یک طرف بدن (hemiparesis)، اختلالات بینایی، تشنج و دردهای میگرنی مشخص می‌شوند. به طور کلی تشنج که در دوره نوزادی و یا کودکی آغاز می‌شود یک یافته شایع در افراد مبتلا به این سندرم می‌باشد.

تشنج معمولاً طرف مقابل لکه port-wine را در بدن درگیر می‌کند اما گاهی برای هر دو طرف اتفاق می‌افتد. بعضی افراد مبتلا مشکلات یادگیری و شناختی نشان می‌دهند در حالی که ممکن است بعضی افراد کاملاً از این نظر سالم باشند. بعضی کودکان مبتلا به SWS، با گلوکوما که با افزایش فشار داخل چشمی مشخص می‌شود متولد می‌شوند. گلوکوما معمولاً چشم همان طرفی از صورت که لکه‌های port-wine را دارد درگیر می‌کند. این اختلال به دلیل اینکه به عصب بینایی می‌تواند آسیب وارد کند، ممکن است نهایتاً به کاهش یا از دست دادن بینایی منجر شود. علائم دیگری که ممکن است در این افراد مشاهده شوند شامل موارد زیر است:

● Hypothyroidism

● Buphthalmos

● Macrocephaly

● Lymphatic Malformations

● Hypertrophy of Certain Soft Tissues
Underlying the Port-wine Birthmark

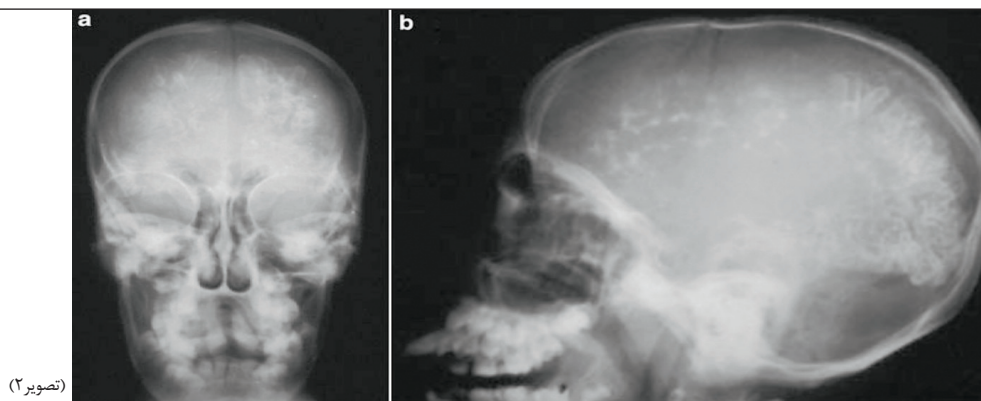


(تصویر ۱) بیماران مبتلا به سندرم استورج وبر



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص SWS بر اساس شناسایی علائم شاخص بیماری (مانند لکه‌های port-wine)، جزئیات سابقه بیمار، معاینه بالینی دقیق بیمار و چندین تست تخصصی صورت می‌گیرد. تشخیص ممکن است در نوزاد با لکه‌های port-wine، گلوکوما، شواهد درگیری مغزی و تصاویر مغزی تأییدکننده علائم بالینی، به سادگی صورت گیرد. اما تشخیص در نوزادانی که لکه‌های port-wine را دارند اما هیچ علامت نورولوژیکی نشان نمی‌دهند می‌تواند با چالش روبرو باشد. تست‌های مختلفی از جمله MRI، CT scan و X-ray مغز می‌توانند به تشخیص ضایعات مغزی و آنژیوما کمک کنند (تصویر ۲). Gadolinium به عنوان یک ماده حاجب می‌تواند در تشخیص استفاده شود زیرا سبب افزایش جزئیات تصاویر تهیه شده از مغز و عروق خونی می‌گردد. یک تکنیک تصویر برداری جدیدتر به نام susceptibility-weighted imaging (SWI) می‌تواند در تشخیص دقیق‌تر ضایعات سیستم عصبی مؤثر باشد. یک تست electroencephalogram (EEG) می‌تواند برای ارزیابی تشنج‌های دوره‌ای استفاده گردد.



یک تست چشم پزشکی می‌تواند به تشخیص گلوکوما و دیگر اختلالات بینایی مرتبط با SWS کمک کند. بدلیل خطر بالای گلوکوما، معاینات چشمی، مخصوصاً در نوزدان و کودکان باید به طور منظم صورت گیرد. پیگیری‌ها باید تا بزرگسالی حتی اگر نتایج بررسی‌ها قبلی نرمال بوده است ادامه داشته باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

این بیماری توارثی نیست. SWS به علت یک جهش سوماتیکی در تقسیمات اولیه‌ی دوران جنینی رخ می‌دهد بنابراین جهش فقط در تعدادی از سلول‌های فرد (به طور عمده سلول‌های مغزی، چشم و پوست که در تشکیل عروق دخالت دارند) وجود دارد و از این رو به نظر می‌رسد که خطری فرزند بعدی خانواده را تهدید نمی‌کند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

ترکیب داروهای ضد تشنج (levetiracetam, phenobarbital, oxcarbazepine) با دوز پایین آسپرین برای کنترل صرع بیماران مفید است.

SWS تهدید کننده زندگی نیست، اما این بیماری نیاز به پیگیری منظم دارد. کیفیت زندگی فرد به نحوه مدیریت علائمی مانند تشنج بستگی دارد. شخص نیاز است تا به طور منظم برای مدیریت گلوکوما حداقل سالی یک بار توسط متخصص چشم معاینه شود. همچنین نیاز است تا برای مدیریت تشنج و سایر علائم عصبی به نورولوژیست مراجعه شود.



سندرم دبارسی مرتبط با PYCR1 PYCR1-related De Barsey syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

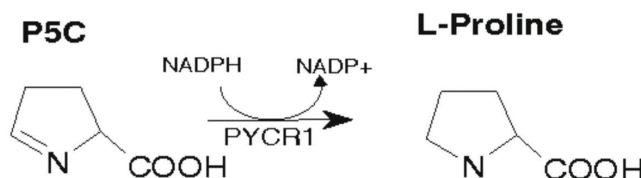
- PYCR1-related De Barsey syndrome
- Autosomal recessive cutis laxa type 3 (ARCL3)
- Corneal clouding-cutis laxa-intellectual disability
- DBS
- De Barsey-Moens-Dierckx syndrome
- Progeroid syndrome of De Barsey
- Pyrroline-5-carboxylate reductase 1 deficiency
- PYCR1 deficiency

توصیف بیماری (Description)

سندرم دبارسی مرتبط با PYCR1 یک اختلال ژنتیکی نادر است که با مشکلات چشم، تأخیر رشد، ناتوانی ذهنی، پیری زودرس و پوست چروک افتاده و اضافی که فاقد انعطاف پذیری (cutis laxa) است، مشخص می‌شود. ویژگی‌های مشخص صورت، ناهنجاری‌های اسکلتی و ناهنجاری‌های عصبی نیز ممکن است رخ دهد. شدت علائم می‌تواند به شدت از یک فرد به فرد دیگر متفاوت باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

تا کنون کمتر از ۵۰ مورد از این بیماری گزارش شده‌اند. انتظار می‌رود تعداد افراد مبتلا به این بیماری بیشتر از موارد گزارش شده باشد از این رو تخمین دقیقی از شیوع آن در دسترس نیست. فراوانی آن در هر دو جنس یکسان است. بیماری در بدو تولد یا اوایل نوزادی خود را نشان می‌دهد.



(تصویر ۱) مکانیسم عمل PYCR1

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت نقص در آنزیم پیرولین-۵-کربوکسیلات ردوکتاز ۱ (PYCR1) رخ می‌دهد. الگوی توارث آن اتوزوم مغلوب است. این آنزیم با احیای پیرولین-۵-کربوکسیلات (P5C) در میتوکندری، آمینواسید پرولین را تولید می‌کند. جهش‌های غیر



فعال کننده در این آنزیم سبب تجمع P5C در سلول و به طور خاص در میتوکندری می شود. این تجمعات تنفس سلولی را با مشکل مواجه می کند و به دنبال آن آپوپتوز و مرگ سلولی رخ می دهد. موارد دیگری از این بیماری گزارش شده اند که جهش ژن PYCR1 در آن ها مشاهده نشده است و ژن های دیگری مانند ALDH18A1 علت بیماری شناخته شده است (سندرم دبارسی مرتبط با ALDH18A1).

انتظار می رود که ژن های دیگری نیز در بروز این بیماری نقش دارند که تا کنون شناسایی نشده اند.

علائم بالینی (Clinical Features)

از آنجا که ژن های مرتبط با این بیماری و در نتیجه پاتوفیزیولوژی آن هنوز به طور کامل شناسایی نشده است، ممکن است افراد شناسایی شده، تمام علائم ذکر شده در این قسمت را نداشته باشند، اما علائم متعددی مرتبط با این سندرم تاکنون گزارش شده است.

مهمترین علامت بالینی این افراد کوتیس لاکسا^۱ می باشد که با کشسانی بیش از حد و حالت چروکیده پوست مشخص می شود و ظاهری مانند بیماری های با پیری زودرس^۲ به این افراد می دهد. گاهی اوقات ممکن است پوست آنقدر نازک و شفاف شود که وریدهای پوستی به راحتی قابل مشاهده باشد. در بعضی موارد، افراد دچار کاهش چربی زیرپوست می شوند که با لاغری بیش از حد مشخص می شود (تصویر ۲).

از علائم چهره ای شاخص این افراد شامل پیشانی برآمده^۳، لب های باریک، هایپر تلوریسم، بینی کوچک و رو به بالا و گوش های دیسپلاستیک می باشد. گاهی در نوزادان تازه متولد شده ممکن است بسته شدن فونتanel قدامی^۴ با تأخیر همراه باشد. میکروسفالی نیز ممکن است مشاهده شود.

شلی و دامنه زیاد حرکت مفاصل به علت تاندون ها و لیگامان های شل مشاهده می شود. به این مشکلات اسکلتی در رفتگی مفاصل^۵ را نیز گاهی می توان اضافه کرد. دیگر علائم اسکلتی شامل pectus excavatum، کاهش مواد معدنی استخوان و پوکی استخوان می باشد. حرکات athetoid که به حرکات غیراختیاری و آرام دست ها و انگشتان دست و پا اشاره دارد نیز در بیشتر موارد دیده می شود.

از دیگر علائم بیماراران، مشکلات چشمی مانند کدر شدن عدسی چشم^۶ (کاتاراکت) و همچنین تار شدن دو طرفه قرنیه را می توان نام برد.

تار شدن قرنیه می تواند بدون علامت و یا منجر به درجات مختلفی از ضعف بینایی گردد. علائم نادرتر چشمی شامل آبی رنگ شدن صلبیه، نزدیک بینی^۷ و دو بینی^۸ می باشد.



(تصویر ۲)

۱- Cutis Laxa
۲- Progeria
۳- Frontal Bossing
۴- Anterior Fontanel

۵- Subluxation
۶- Bilateral Corneal Opacification
۷- Blue Sclera
۸- Strabismus



درجات مختلفی از ناتوانی ذهنی نیز از خفیف تا شدید نیز گاهی مشاهده می‌شود. افراد مبتلا گاهی دچار رشد ضعیف پیش و پس از تولد^۱ می‌شوند و در بدست آوردن مهارت‌ها نیز تأخیر هستند. افراد مبتلا به سندرم De Barsey قدی کوتاه‌تر از حالت نرمال جامعه دارند. فتق‌های اینگوئینال و نافی نیز گاهی گزارش شده است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص این سندرم بر اساس علائم بالینی موجود، سابقه بیمار، معاینه بالینی دقیق و شماری از تست‌های تخصصی صورت می‌گیرد. ناهنجاری‌های چشمی، حرکات athetoid و hyperreflexia یا واکنش شدید به محرک‌های عصبی در تشخیص بیماری مهم محسوب می‌شود.

تهیه بیوپسی از پوست افراد مبتلا می‌تواند در بررسی فیبرهای الاستین تغییر یافته اهمیت داشته باشد. تست ژنتیک در تشخیص جهش‌های ژن مسئول بیماری و تعیین دقیق ساب تایپ cutis laxa برای تأیید بیماری مورد نیاز است. همانطور که قبلاً گفته شد، بسیار مهم است که متابولیت‌های مربوط به نقص سنتز پورین را در موارد مشکوک به سندرم دبارسی مرتبط با ALDH18A1 اندازه گیری نمائیم. این متابولیت‌ها همیشه غیرعادی نیستند و ممکن است درجات مختلفی از انحراف از نرمال را نشان دهند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بیماری بسیار نادر است و از الگوی توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کند. در صورتی که پدر و مادر همزمان ناقل باشند خطر ابتلای فرزندان در هر بارداری ۲۵٪ است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

هیچ پروتکل درمانی یا دستورالعمل استاندارد برای افراد مبتلا به بیماری وجود ندارد، زیرا یک بیماری نادر است و تاکنون هیچگونه کارآزمایی بالینی برای این افراد صورت نگرفته است.

البته درمان‌های مدیریتی و حمایتی مختلفی در مقالات case reports گزارش شده است. در مجموع درمان‌ها براساس علائم خاصی که در هر فرد ظاهر می‌شود، صورت می‌گیرد. برای رسیدن به درمانی قابل قبول به تلاش‌های هماهنگ تیمی از متخصصان از جمله متخصصان اطفال، جراحان، متخصصین پوست، متخصصان ارتوپدی، متخصصین اعصاب، چشم پزشکی و دیگر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی احتیاج است.

درمان‌های اصلاحی برای افراد مبتلا می‌تواند شامل جراحی برای بهبود مشکلات اسکلتی، ناهنجاری‌های چشم یا فتق باشد. نتایج جراحی پلاستیک برای بهبود علائم پوستی به طور معمول خوب است، اما شلی و چروکیدگی پوست اغلب بر می‌گردد. تجویز مکمل‌های غذایی و قرص‌های کلسیم، انجام فیزیوتراپی، مشاوره ژنتیک و حمایت‌های عاطفی و روانی برای افراد مبتلا و خانواده‌های آن‌ها، می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. همچنین مبتلایان بایستی از مواجهه با عوامل محرک محیطی که می‌توانند باعث بروز علائم و نشانه‌های مرتبط با بیماری شود، جلوگیری کنند. برای مثال، در معرض آفتاب قرار گرفتن می‌تواند به پوست آسیب بزند که بایستی از آن اجتناب شود.

برای افراد مبتلا به سندرم دبارسی مرتبط با ALDH18A1 که دچار هایپر آمونمی و سطح پایین آرژنین، اورنیتین و سیترولین می‌باشند، می‌بایست داروهای کاهش دهنده‌ی آمونیاک و همچنین مکمل‌های غنی از سیترولین یا آرژنین تجویز گردد.

بخش سوم

ناهنجاری‌های کروموزومی



سندرم ویلیامز Williams Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Beuren Syndrome
- Early Hypercalcemia Syndrome with Elfin Facies
- Elfin Facies with Hypercalcemia
- Hypercalcemia-Supravalvar Aortic Stenosis
- Williams-Beuren Syndrome
- WBS
- WMS

توصیف بیماری (Description)

سندرم ویلیامز یک اختلال نادر ژنتیکی محسوب می‌شود که علائم بالینی آن در دهه ی ۱۹۶۰ توصیف شد و اساس ژنتیکی آن در سال ۱۹۹۳ مشخص گردید که به علت یک ریز حذف کروموزومی می‌باشد. افراد مبتلا مشکلات مختلفی مانند اختلالات قلبی-عروقی، کلیوی، مشکلات خفیف تا متوسط یادگیری و بسیاری دیگر از اختلالات را نشان می‌دهند. با این وجود این افراد استعداد بالایی در کسب مهارت‌های کلامی و شخصیت اجتماعی داشته و علاقه و استعداد به موسیقی در آن‌ها دیده می‌شود. معمولاً افراد مبتلا به سندرم ویلیامز در انجام کارهای بصری فضایی دچار مشکل هستند، در حالی که در انجام فعالیت‌های زبانی، موسیقایی و یادگیری از مهارت بالایی برخوردارند. همچنین مبتلایان دارای شخصیت برون‌گرا و اجتماعی می‌باشند و به نظر می‌رسد به شدت علاقمند به برقراری ارتباط با دیگران هستند. علاوه بر این اختلال کم‌توجهی، استرس و ترس در این بیماران رایج است.

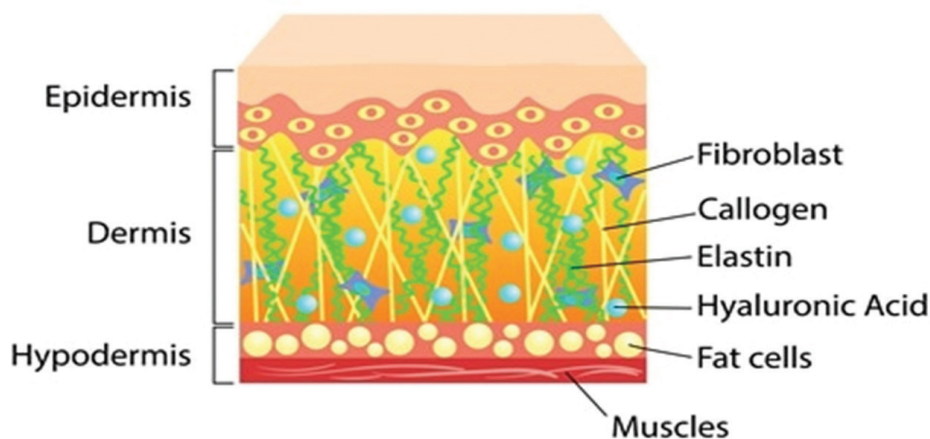
شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

در تمام جمعیت‌ها احتمال ابتلای هر دو جنس با یکدیگر برابر است. به طور تخمینی شیوع این بیماری ۱ در ۱۰,۰۰۰-۲۰,۰۰۰ می‌باشد.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به دلیل جهش حذفی در ناحیه ی 7q.11 ایجاد می‌گردد که ناحیه‌ای در حدود ۱/۵ Mb در برمی‌گیرد. چیزی در حدود ۲۸ ژن در این ناحیه حذف می‌شوند که یکی از اصلی‌ترین ژن‌های حذف شده در این ناحیه ژن الاستین (ELN) می‌باشد و این مساله موجب تنگی فوق دریچه شریان آئورت^۱ شده که بدنبال آن تنگی نفس، درد قفسه سینه را در پی دارد و در صورت پیشرفت، به نارسایی قلبی نیز منجر می‌شود. پس به طور کلی از بین رفتن الاستین با ایجاد اختلالات بافت پیوندی و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است، زیرا الاستین از پروتئین‌های ساختاری غشای پایه در بافت‌های همبند می‌باشد که باعث استحکام بافت می‌گردد (تصویر ۱).

از جمله ی ژن‌های حذفی مهم دیگر BAZ1B, GTF2IRD1, GTF2I, ELN, CLIP2 و LIMK1 می‌باشد که هر کدام می‌تواند علت و توضیحی برای اختلالات ایجاد شده در این بیماران باشد. مثلاً جهش در ژن BAZ1B علت ایجاد هایپرکلسمی در این بیماران و همچنین جهش ژن GTF2IRD1 با ایجاد علائم در چهره افراد مبتلا مرتبط می‌باشد. فنوتیپ و شدت علائم



(تصویر ۱) نقش ساختمانی پروتئین الاستین در اپیدرم

در این بیماران وابسته به اندازه‌ی ناحیه‌ی حذفی می‌باشد برای مثال بیمارانی که ژن GTF2I آن‌ها حذف نشده باشد، علائم ناتوانی‌های ذهنی و یادگیری را نخواهند داشت و از لحاظ یادگیری تقریباً نرمال خواهند بود.

علائم بالینی (Clinical Features)

افراد مبتلا به این بیماری طیف خیلی وسیعی از علائم را نشان می‌دهند که این علائم در افراد مختلف (حتی در بین افراد بیمار یک خانواده) از نظر نوع و شدت علامت متفاوت است. همچنین نکته‌ی مهمی که در مورد بیماران وجود دارد این است که ممکن است همه‌ی علائمی که در پایین ذکر خواهد شد، در همه‌ی افراد بیمار وجود نداشته باشد.

سر و صورت (Head and Face)

- بینی کوچک پهن و رو به بالا (Clown and Upturned nose)
- فیلتروم صاف و بلند (Long philtrum)
- دهان پهن (Wide mouth)
- لب تحتانی برجسته و برگشته (Prominent lower lip)

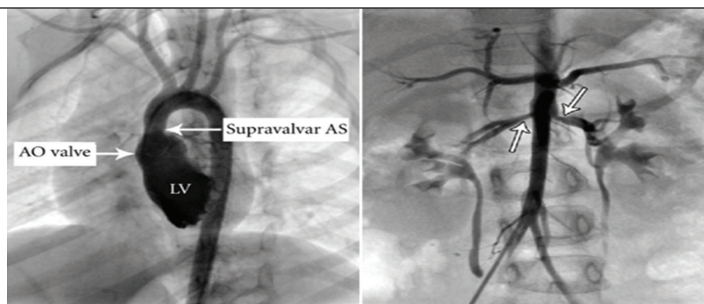


(تصویر ۲) علائم چهره ای و فیزیکی یک کودک مبتلا به سندرم ویلیامز

- چانه کوچک (Small Chin)
- هایپر تلوریسم (Hypertelorism)
- در عنبیه‌ی چشم افراد با رنگ چشم روشن یک الگوی ستاره‌ای (Star-Like or Satellite Pattern) دیده می‌شود (این الگو در ۵۰٪ بچه‌های مبتلا دیده می‌شود) (تصویر ۲).
- در مجموع ظاهر این افراد Elfin Faces نامیده می‌شود.
- اختلالات اسکلتی - عضلانی (Musculoskeletal Defects)**
 - فرورفتگی جناغ سینه (Pectus Excavatum)
 - اسکولیوز (انحراف جانبی ستون فقرات) یا گوزپشتی (Kyphosis)
 - مشکلات تغذیه‌ای (Feeding Difficulty) که می‌تواند منجر به ضعف و درد عضلات شود.

نقایص قلبی - عروقی (Cardiovascular)

- تنگی شریان ریوی (Pulmonary Stenosis)
- تنگی قسمت فوقانی دریچه‌ی آئورت (Supravalvular Aortic Stenosis; SVAS)
- این نقایص در حدود ۷۵٪ موارد سندرم ویلیامز دیده می‌شود (تصویر ۳).



(تصویر ۳) تنگی قسمت فوقانی دریچه ی آئورت و تنگی شریان ریوی در افراد مبتلا

علائم احتمالی که به دنبال چنین نقایصی دیده می‌شود شامل صدای غیرطبیعی قلب، درد در قفسه‌ی سینه، بی‌حالی و خستگی، سرگیجه، از دست رفتن موقت هوشیاری می‌باشد.

علائم رفتاری، گفتاری

رفتارهای بسیار دوستانه، برون‌گرایانه و توانایی بالایی در ارتباطات کلامی دارند (personality Overly Friendly)، به دلیل این ویژگی‌ها اصطلاح “cocktail party” را برای این افراد به کار می‌برند. با این وجود، این افراد هنگام صحبت کردن دچار لکنت زبان (Stutter) می‌شوند.

سایر علائم

۱۴۲

- وزن تولد نسبت به خواهر یا برادر خود کمتر است و وزن گرفتن و رشدی آهسته (Failure to thrive) می‌باشد
- مشکلات تغذیه‌ای (poor feeding) در بدو تولد در این افراد دیده می‌شود، این مشکلات شامل کاهش اشتها، استفراغ، یبوست، اسهال می‌باشد.
- اختلالات یادگیری (Learning challenges) خفیف تا متوسط دارند.
- حواس پرتی از مشکلات شایع است و در درک فضایی سه بعدی دچار مشکل هستند.
- حساسیت به صدای بلند (Hyperacusis)
- ناهنجاری‌های دندانانی (Dental abnormalities)
- فاصله‌ی بین دندان‌ها زیاد است و دندان‌های بالا و پایین به خوبی روی هم قرار نمی‌گیرند. همچنین دندان‌ها ممکن است کوچک و کمتر از تعداد طبیعی باشند. مینای دندان خیلی ضعیف شده که میزان پوسیدگی در آن‌ها زیاد است.
- عدم قرارگیری صحیح فک بالا و پایین روی یکدیگر.
- مشکلات چشمی از جمله hyperopia و esotropia
- فتق کشاله‌ی ران (Inguinal hernia) در این افراد بیشتر از جمعیت عمومی مشاهده می‌شود.
- افزایش کلسیم خون (Hypercalcemia) در بعضی از نوزادان دیده می‌شود که بایستی مرتب بررسی شود که اگر طولانی مدت باقی بماند باید رژیم غذایی مناسب برای این افراد در نظر گرفته شود.
- سطح کلسیم خون معمولاً در حدود ۱۲ ماهگی به حالت طبیعی برمی‌گردد اما ممکن است تا بزرگسالی نیز بالا باقی بماند.
- فشار خون بالا (hypertension) در بالغین مبتلا به این سندرم شایع است.
- اختلالات کلیوی و عفونت مزمن مجاری ادراری نیز ممکن است در این سندرم دیده شود.



تشخیص بیماری (Diagnosis)

با توجه به علائم ظاهری، رفتاری و دیگر علائم بالینی که در فرد وجود دارد به وجود بیماری شک کرد که با کمک بررسی تاریخچه‌ی خانوادگی بیمار، تست‌های آزمایشگاهی به منظور بررسی سطح کلسیم سرم و دیگر تست‌های پاراکلینیکی مانند سونوگرافی، تست اکوکاردیوگرافی و MRI، دیگر بررسی‌ها مثل تست Auditory Brainstem Response (ABR) که واکنش عصبی نوزاد را به امواج صوتی بررسی می‌شود، به تشخیص دقیق‌تری رسید. اما تشخیص نهایی و قطعی با کمک آزمایش ژنتیکی (FISH) صورت می‌گیرد.

همچنین حذف ژنی را توسط تست microarray نیز می‌توان تشخیص داد اما از لحاظ هزینه FISH، به صرفه‌تر است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

اغلب جهش‌ها به صورت جهش جدید^۱ در حین گامتوژنز در اسپرم یا تخمک اتفاق می‌افتد و دیگر موارد به صورت خانوادگی (ارثی) می‌باشد که در این صورت، الگوی توارث بیماری به صورت اتوزوم غالب است.

برای تعیین ریسک عود مجدد ابتدا بایستی مشخص شود که جهش ایجاد شده آیا به صورت جهشی جدید (de novo) است و یا به صورت ارثی می‌باشد.

اگر به صورت جهش جدید باشد، ریسک تکرار خیلی پایین است اما به دلیل احتمال وجود موزایسم گنادی صفر نیست. در موارد ارثی ریسک بروز مجدد بالا است (نزدیک ۲۵٪) و باید برای بارداری‌های بعدی با تشخیص پیش از تولد^۲ و آمینوسنتز ناحیه‌ی درگیر (7q.11.23) بررسی شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان قطعی برای این بیماران وجود ندارد و فقط بر حسب علائم و اختلالی که دارند می‌توان درمانی مدیریتی و حمایتی را برای بیماران اتخاذ کرد. با این وجود تشخیص زودهنگام پراهمیت می‌باشد و بیماران باید به طور دائم تحت ارزیابی قرار گیرند و درمان براساس علائمی که در طول زندگی دارند، صورت گیرد.

• مثلاً کودکانی که علائم نقایص قلبی را نشان می‌دهند، به منظور پیش‌گیری از وقوع مشکلات قلبی و مرگ ناگهانی بایستی توسط کاردیولوژیست‌ها مورد معاینه قرار گیرند تا در صورت شدید بودن ناهنجاری قلبی مورد عمل جراحی قرار گیرند.

• برای سطح بالای کلسیم خون در این بیماران می‌توان از رژیم غذایی که فاقد ویتامین D استفاده کرد یا در صورت هائپرکلسمی خیلی شدید از داروهای کورتیکواستروئیدی استفاده کرد (مثل prednisone).

• توصیه می‌شود که این بیماران توسط متخصصین غدد معاینه گردند

• برطرف کردن مشکلات دندان و فک با کمک متخصص مربوطه

• بهبود دادن وضع بلع و تکلم با کمک متخصص گوش، حلق، بینی

• آموزش‌های جداگانه به منظور توانایی بروز و ارتقاء استعدادهای فردی و اجتماعی

• مشاوره ژنتیک و بررسی اعضاء خانواده به منظور پی بردن به نحوه‌ی ایجاد بیماری و در نتیجه جلوگیری از بروز مجدد بیماری در خانواده

به طور کلی مبتلایان به WS بیشتر به خدمات تیمی از متخصصین مختلف چشم‌پزشکی، ارتوپدی، کاردیولوژی، اندوکرینولوژی، گوش حلق بینی، ژنتیک، گفتار درمانی، بینایی سنجی و فیزیوتراپی نیاز دارند.



سندرم ادوارد Trisomy 18 (Edwards Syndrome)

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Complete trisomy 18 Syndrome, Trisomy E Syndrome

توصیف بیماری (Description)

دومین تریزومی اتوزومی شایع بعد از تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸ یا همان سندرم ادوارد می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع آن ۱ در هر ۶,۰۰۰ تا ۸,۰۰۰ تولد است. این بیماری طبق مطالعات انجام شده خانم‌ها را تقریباً ۴ تا ۳ برابر آقایان درگیر می‌کند. بروز آن با افزایش سن مادر رابطه مستقیم دارد. گزارشات میانگین سن مادر را در این بیماری ۳۲/۵ تخمین زده اند.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت وجود کروموزوم ۱۸ اضافی به طور کامل یا بخشی از آن در اثر عدم تفرق صحیح کروموزوم‌ها^۱ در میوز اتفاق می‌افتد. بر خلاف سایر تریزومی‌ها که در اثر اختلال در میوز ۱ ایجاد می‌شوند، تریزومی ۱۸ عمدتاً به دلیل عدم تفرق صحیح کروموزوم‌ها در میوز ۲ اتفاق می‌افتد و ۹۰٪ این عدم تفرق صحیح کروموزومی در نتیجه اختلال در میوز مادری هستند.

وقوع این تریزومی با افزایش سن مادر رابطه مستقیم دارد.

این تریزومی یا می‌تواند به صورت کامل^۲ باشد که در ۹۵٪ موارد به همین صورت است و یا می‌تواند به صورت translocation و mosaicism وجود داشته باشد (partial trisomy) و یا در حالت سوم می‌تواند به صورت translocation با فنوتیپ ملایم باشد.

۲ ناحیه بر روی کروموزوم ۱۸ هستند که وجود این بخش‌ها به صورت اضافی مسئول ایجاد کردن آنومالی‌های شدید این سندرم هستند: یکی از این نواحی در قسمت نزدیک در منطقه (18q12-q21.2) و دیگری در بخش دور در منطقه (18q22.3-qter) قرار دارد.

علائم بالینی (Clinical Features)

بنا به اینکه کدام بخش از کروموزوم ۱۸ به صورت اضافی وجود داشته باشد و اینکه چند درصد از سلول‌ها درگیر تریزومی باشند شدت علائم از موردی به مورد دیگر متفاوت است.

علائم در نوزادان به صورت کمبود رشد، مشکلات تنفسی و تغذیه‌ای دیده می‌شود. آن‌ها ممکن است دارای چشمانی با فاصله بیش از حد^۳ باشند و افتادگی پلک‌های بالایی^۴ ممکن است در آن‌ها دیده شود.

۱- Nondisjunction

۲- Full Trisomy

۳- Ocular Hypertelorism

۴- Ptosis



علائم craniofacial dolichocephaly (سر بلندتر از حد انتظار)، صورت کوچک مثلثی شکل، پیشانی بلند به طوریکه بیش از ۱/۳ صورت را در بر می‌گیرد. پل بینی نسبت به سن بلند است و پلک‌ها شیب دار و کوتاه می‌باشند. قسمت پشت سرشان برجسته است. دهان آن‌ها به صورت متمایزی کوچک است که این موضوع تغذیه آن‌ها را با مشکل روبرو می‌کند و نتیجتاً این افراد دارای مشکل در رشد نیز می‌باشند. کوچکی چانه نیز در این افراد دیده می‌شود. مدل گوش آن‌ها windswept است که این نامگذاری به خاطر چرخش خلفی گوش آن‌هاست. گوش‌های آن‌ها پایین‌تر از حد نرمال هستند. وجود tag (توده‌های خوش‌خیم در اطراف گوش از پوست و گاهی غضروف) و pit (بدشکلی‌هایی که دارای ندول‌ها و یا چال هستند) در این افراد غیر شایع نیستند. استخوان جناغ آن‌ها کوتاه است.

ناهنجاری‌های دست و پا: پاچنبیری (clubfeet, talipes equinovarus) هم در این افراد دیده می‌شود. انگشت‌ها روی هم می‌افتند (انگشت دوم بر روی سوم و انگشت پنجم بر روی چهارم). یکی از یافته‌هایی که به تشخیص کمک می‌کند هایپوپلازی دائمی ناخن است. توانایی phalangeal flexion کاهش می‌یابد و یا اصلاً دیده نمی‌شود. برجستگی پاشنه پا و فرورفتگی کف پا (که rocker bottom feet نامیده می‌شود) دیده می‌شود.

انگشتان پا کوتاه هستند و syndactyly انگشتان ۲ و ۳ دیده می‌شود (علامت‌های مفید تشخیصی). دستگاه تناسلی معمولاً

۱۴۵



(تصویر ۱)

تکامل نیافته است. تست‌های نورولوژیکی می‌توانند هایپوتونیا یا هایپرتونیا را نشان دهند. میزان پاسخ دهی عمومی کاهش پیدا می‌کند و آپنه و برادیکاردی معمولاً دیده می‌شوند. نواقص ساختاری در هنگام تولد دیده می‌شوند که از جمله آن‌ها می‌توان به بیماری‌های قلبی مادرزادی، آترزی مری، امفالوسل (نوعی نقص در هنگام تولد است که در آن اندام‌های شکمی مثل روده‌ها و سایر اندام‌ها به خاطر نقص در دیواره شکم و وجود یک حفره در خارج از بدن دیده می‌شوند) و بدشکلی‌های dandy-walker و واریانت‌های آن اشاره کرد.

در (تصویر ۱) دو علامت مهم سندرم ادوارد، به صورت پاچنبیری و امفالوسل دیده می‌شوند. عقب ماندگی ذهنی و جسمی، تاخیر در رشد حرکتی (psychomotor)، تشنج و بدشکلی‌هایی از قبیل microcephaly و cerebellar hypoplasia و ... دیده می‌شود.

علائم صورت شامل این موارد می‌شود: microphthalmia، hypertelorism، epicanthal folds، مشکلات و بدشکلی‌های قلبی نیز در بیشتر از ۹۰٪ مبتلایان به این تریزومی دیده می‌شود که به صورت مادرزادی فرد را درگیر می‌کند. مشکلات قلبی مادرزادی و مشکلات تنفسی می‌توانند عوارض تهدیدکننده حیات را برای فرد در طول دوران نوزادی یا کودکی ایجاد کنند.



تشخیص بیماری (Diagnosis)

- بررسی سیتوژنتیکی به منظور مشخص کردن نوع تریزومی
- اکوکاردیوگرافی
- بلع باریم^۱ به منظور بررسی کردن آنومالی‌های گوارشی
- استفاده از اولتراسوند برای بررسی آنومالی‌های ادراری-تناسلی
- رادیوگرافی اسکلتی
- بررسی هیستوپاتولوژیک گوش
- بررسی آناتومی فرد از نظر رشد و تکامل



۱۴۶

(تصویر ۲) کاریوتاایپ تریزومی ۱۸

همچنین حذف ژنی را توسط تست microarray نیز می‌توان تشخیص داد اما از لحاظ هزینه FISH، به صرفه‌تر است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در صورتی که full trisomy به شکل de novo اتفاق افتاده باشد ریسک وقوع دوباره آن برای فرزند بعدی ۱٪ و یا کمتر است.

در صورتی که یکی از والدین حامل یک balanced rearrangement باشد احتمال افزایش یافته وقوع دوباره بنا به نوع و الگوی segregation آن وجود دارد. فرزندان فرد مبتلا به این تریزومی معمولاً به سن تولید مثل نمی‌رسند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- درمان‌های حمایتی
- درمان عفونت‌های تنفسی و ادراری
- لوله بینی - معدی و گاستروستومی برای رفع مشکلات تغذیه‌ای
- مدیریت کردن مشکلات قلبی مادرزادی
- کار درمانی



سندرم پاتائو Patau Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• T13 • Trisomy

توصیف بیماری (Description)

سندرم پاتائو یک بیماری کروموزومی است که به علت وجود سه نسخه از کل کروموزوم ۱۳ (تریزومی ۱۳) و یا بخش‌هایی از آن در سلول ایجاد می‌شود. در برخی دیگر از بیماران این کروموزوم اضافه فقط در تعدادی از سلول‌ها وجود دارد و بقیه سلول‌ها طبیعی هستند. این بیماری نخستین بار توسط پاتائو در سال ۱۹۶۰، در گروهی از نوزادان با پیش‌آگهی بسیار بد گزارش شد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع بیماری حدود ۱ در ۸,۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. به نظر می‌رسد که این عدد در جمعیت‌های مختلف حدوداً یکسان است. ۹۵٪ جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۳ سقط می‌شوند و تعداد معدودی از آن‌ها زنده متولد می‌شوند که اغلب آن‌ها پس از چند روز می‌میرند. میانگین عمر این کودکان ۲/۵ روز است، و فقط یک نفر از هر ۲۰ نوزاد می‌تواند بیشتر از ۶ ماه زنده بماند. با این وجود تعداد اندکی از آن‌ها تا سنین نوجوانی عمر می‌کنند. این کروموزوم اضافی در جنین‌های مذکر کمتر تحمل می‌شود و اغلب آن‌ها قبل از تولد می‌میرند در نتیجه شیوع بیماری در نوزادان دختر اندکی از پسران بیشتر است.

علت بیماری (Etiology)

به طور کلی بیماران مبتلا به سندرم پاتائو در سه دسته طبقه بندی می‌شوند:

دسته اول: تریزومی کامل. در ۷۵٪ موارد این بیماری به دلیل وجود یک کروموزوم ۱۳ اضافی ایجاد می‌شود که در ۹۰٪ آن‌ها این کروموزوم منشأ مادری دارد و به علت پدیده‌ی nondisjunction در میوز I رخ می‌دهد. گاهی اوقات در میوز I مادر، جفت کروموزوم‌های ۱۳ از یکدیگر جدا نمی‌شوند و یک گامت با ۲۴ کروموزوم تشکیل می‌شود که پس از لقاح با اسپرم، یک زیگوت ۴۷ کروموزومی ایجاد می‌کند (شکل 1a). اغلب جنین‌هایی که از این زیگوت به وجود می‌آیند، به طور خود به خود سقط می‌شوند. این حالت شدیدترین شکل بیماری است و کروموزوم اضافی در همه‌ی سلول‌های فرد وجود دارد.

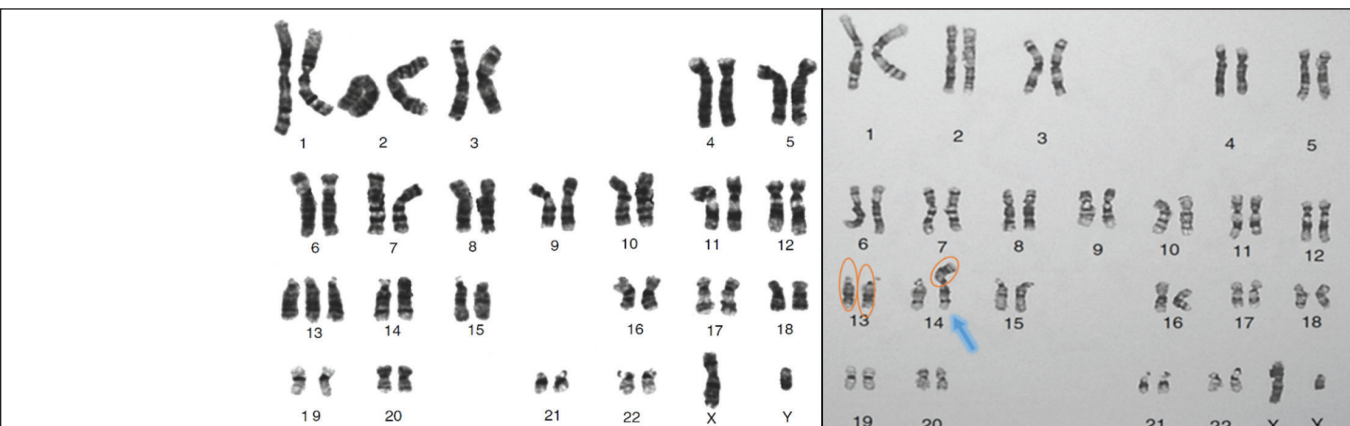
دسته دوم: دارای جابه جایی کروموزومی. ۲۰٪ مبتلایان، دارای یک کروموزوم هستند که از اتصال بازوی بزرگ کروموزوم ۱۳ به بازوی بزرگ یکی از کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۲۱ و ۲۲ ایجاد می‌شود. این دسته بر خلاف دسته‌ی اول ۴۶ کروموزوم دارند ولی یکی از کروموزوم‌های آن‌ها حاوی یک کپی اضافه از بازوی بلند کروموزوم ۱۳ می‌باشد که نتیجه‌ی آن ایجاد تریزومی برای این کروموزوم است (شکل 1b). شایع‌ترین نوع این جابه جایی‌های بین کروموزومی که در این افراد دیده



می‌شود، جابجایی رابرتسونین^۱ بین کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۴ (۱۳:۱۴) است (شکل ۲).

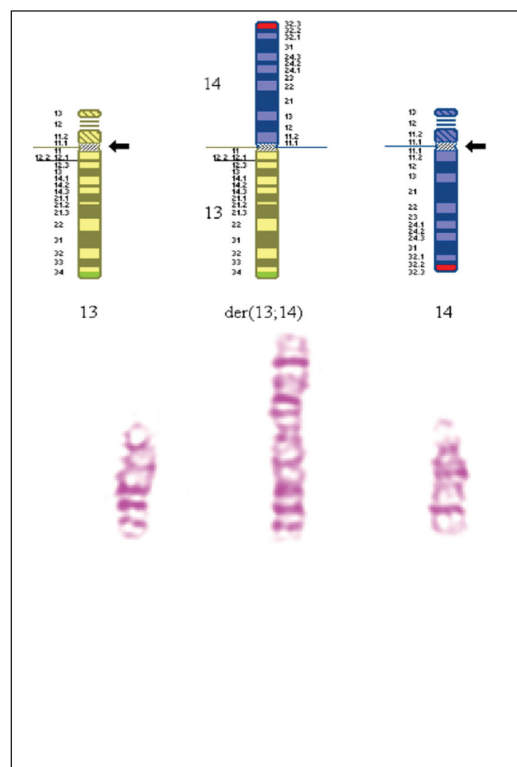
دسته سوم: افراد دارای موزایسیسم. در کمتر از ۵٪ این افراد دو رده سلولی دیده می‌شود که سلول‌های یکی از آن‌ها ۴۶ کروموزومی و دیگری ۴۷ هستند. در این افراد بر خلاف دو دسته‌ی قبل، که علت بیماری آن‌ها به وقایع قبل از تشکیل سلول تخم مرتبط است، در ابتدا زیگوت سالم تشکیل می‌شود ولی به دلیل خطا در طی تقسیمات میتوزی بعد از لقاح، یکی از سلول‌ها یک کروموزوم اضافی دریافت می‌کند (mitotic nondisjunction) که از آن به بعد همه‌ی سلول‌هایی که از آن سلول مشتق می‌شوند تری زومیک هستند.

علائم بالینی این بیماران متغیر است و شدت علائم به زمان تشکیل سلول اولیه‌ی تریزومیک بستگی دارد. هر چقدر پدیده‌ی nondisjunction در مراحل ابتدایی‌تر نمو رویان رخ دهد درصد سلول‌های تریزومیک در فرد بیشتر، و در نتیجه علائم بیماری شدیدتر می‌شوند.



۱۴۸

(تصویر ۱) کاریوتایپ یک فرد مبتلا به تریزومی ۱۳. سه کروموزوم شماره ۱۳ در این فرد دیده می‌شود (بیضی نارنجی). b. کاریوتایپ یک فرد مبتلا به تریزومی ۱۳ را مشاهده می‌کنید که دارای جابجایی رابرتسونین (13q:14q) می‌باشد. توجه کنید که این فرد ۴۶ کروموزوم دارد و یکی از کروموزوم‌های ۱۴ تقریباً دو برابر دیگری است (فلش آبی) که نشان دهنده‌ی اتصال بازوی بلند کروموزوم ۱۳ به آن است. بیضی‌های نارنجی کروموزوم ۱۳ و یا نواحی مشتق از آن را نشان می‌دهد.



(تصویر ۲) جابجایی رابرتسونین. ابتدا بازوی کوتاه کروموزوم ۱۳ و ۱۴ در مجاورت سانترومر می‌شکند (فلش سیاه).

و سپس این دو کروموزوم در محل سانترومر (ناحیه‌ی هاشور خورده) به هم وصل می‌شوند و یک کروموزوم بلندتر ایجاد می‌کنند که یک بازوی آن از کروموزوم ۱۳، و بازوی دیگر از کروموزوم ۱۴ منشا می‌گیرد.

این فرد به جای اینکه دو کروموزوم ۱۳ و دو کروموزوم ۱۴ داشته باشد، یک کروموزوم ۱۴، یک کروموزوم ۱۳ و یک کروموزوم مشتق از این دو دارد و در واقع ۴۵ کروموزوم در کاریوتایپ او مشاهده می‌شود.

با این وجود این فرد سالم است زیرا بازوی کوچک کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۴ فاقد ژن‌های ضروری است و کمبود آن‌ها مشکلی ایجاد نمی‌کند.

این کروموزوم در میوز ناپایدار است و می‌تواند منجر به تولید گامت‌های آنیوپلوئید شود. چنانچه کروموزوم مشتق از جا به جایی der(13;14) و کروموزوم ۱۳ با هم وارد یک گامت شوند، از لقاح این گامت و یک گامت طبیعی زیگوتی حاصل می‌شود که کاریوتایپ آن در این شکل آمده است.

۱- Robertsonian translocation در این نوع جابجایی، بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۱ در محل سانترومر به هم می‌چسبند و یک کروموزوم واحد را تشکیل می‌دهند (تصویر ۲). این نوع جا به جایی‌ها در خود فرد مشکلی ایجاد نمی‌کنند، ولی می‌توانند انواع تری زومی را در فرزندان این افراد ایجاد کنند.



علائم بالینی (Clinical Features)

علائم در بیماران مختلف متغیر است اما درگیری‌های مجموعه‌ای - صورتی، قلبی و نورولوژیک از ویژگی‌های مشترک آن هاست. جثه‌ی نوزادان کوچک است و مشکلات تغذیه‌ای دارند.

میانگین وزن آن‌ها هنگام تولد ۲/۶ کیلوگرم است. پلی داکتیلی پس محوری در دست و پا به همراه میکروسفالی، مشکلات چشمی (میکروفتالمی، آنوفتالمی)، شکاف لب و کام، مشکلات قلبی و بدشکلی‌های کلیوی شایع هستند. مشکلات قلبی در ۸۰٪ موارد دیده می‌شوند که اغلب آن‌ها مربوط به نقایص دیواره‌ای است (تصویر ۳).

در ۶۶٪ موارد با بدشکلی‌های صورت، هولوپروزنسفالی نیز وجود دارد. هولوپروزنسفالی معمولاً با نقایص دیگری که در محور میانی صورت رخ می‌دهند، همراهی نشان می‌دهد، از جمله: هیپوتلوریسم، میکروفتالمیا، شکاف شدید لب و کام و نقایص بینی. آپنه تنفسی و تشنج از دیگر مواردی است که ممکن است همراه با هولوپروزنسفالی دیده شود. مشکلات CNS می‌توانند سایر قسمت‌های طناب عصبی را درگیر کنند و اختلالاتی مانند میلو مننگوسل^۱ را ایجاد کنند. بسیاری از نوزادان

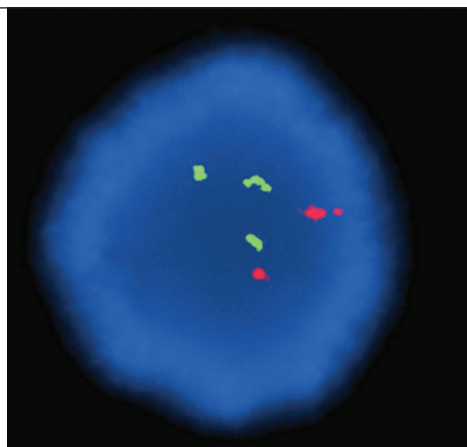


(تصویر ۳)

ناشناها هستند و از ناتوانی‌های ذهنی شدید رنج می‌برند. مشکلات ساختاری از جمله کلیه نعل اسبی^۲ در کلیه شایع است. علاوه بر این در کلیه این افراد کیست‌های مختلفی نیز قابل رویت است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

علائم این بیماری پاتوگنومونیک نیستند و تشخیص قطعی از طریق تکنیک‌های سیتوژنتیک صورت می‌گیرد. کاریوتایپ و FISH اصلی‌ترین آزمایش‌های کلینیکی محسوب می‌شوند. در مواردی که نوآرای کروموزومی وجود دارد استفاده از FISH گزینه مناسب‌تری است.



(تصویر ۴)

تشخیص پیش از تولد

به دلیل پیش‌آگهی بسیار بد بیماران تشخیص پیش از تولد منطقی‌ترین گزینه پیش روست.

اولتراسونوگرافی به تمام زنان باردار در هفته دوازدهم توصیه می‌شود، و در صورت مشاهده علائمی مانند تجمع مایع در پشت

۱- Myelomeningocele
۲- horseshoe kidney



گردن^۱ (NT)، پلی داکتیلی، هولوپروزنسفالی و عدم رشد مناسب، می‌توان به والدین گزینه‌های آمنیوسنتز و CVS را پیشنهاد کرد. این یافته‌ها اختصاصی تریزومی ۱۳ نیستند به عنوان مثال NT در جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۱۸ نیز دیده می‌شود، بنابراین تشخیص قطعی فقط با آزمایشات سیتوژنتیک میسر است. CVS در هفته ۱۱-۱۲، و آمنیوسنتز در هفته ۱۸-۱۶ بارداری انجام می‌شود. چنانچه یافته‌های CVS مبهم بود می‌توان انجام آمنیوسنتز را در هفته‌های بعد مد نظر قرار داد (تصویر ۴).

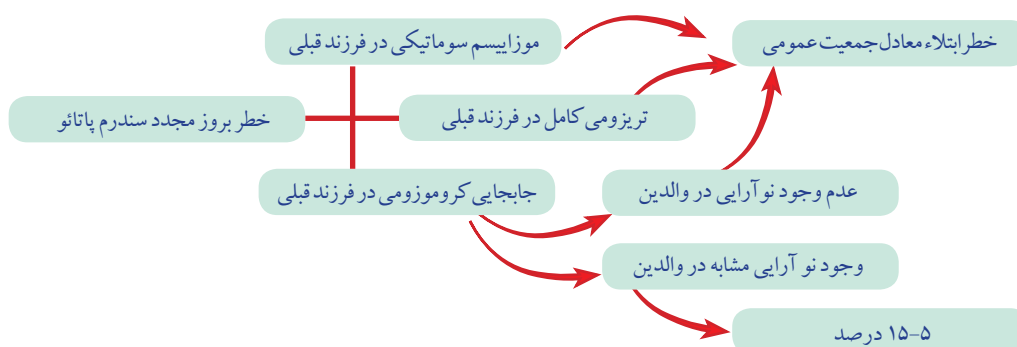
ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بسته به نوع سندرم پاتائو (به قسمت علت بیماری مراجعه کنید) خطر بروز مجدد در خانواده‌ها بسیار متفاوت است. به همین دلیل در مواردی که جنین سقط می‌شود و یا در مدت زمان کوتاهی بعد از تولد فوت می‌کند، انجام آزمایش‌های ژنتیکی برای تعیین کاریوتایپ و نوع تریزومی ضروری است. اکثر این مبتلایان جزو دسته اول هستند و تریزومی ۱۳ در همه‌ی سلول‌های آن‌ها مشاهده می‌شود. در این موارد خطر بروز تریزومی ۱۳ در جنین بعدی بسیار اندک، و برابر با جمعیت عمومی است. چنانچه فرزند مبتلای قبلی دارای یک جابه جایی روبرتسونین در کروموزوم ۱۳ باشد، والدین او باید برای این نوآرایی بررسی شوند. اگر وجود این نوآرایی در والدین نیز تأیید شود، احتمال بروز بیماری در فرزند بعدی ۵٪-۱۵٪ است که یک بارداری پرخطر محسوب می‌شود و می‌توان PND را به آن‌ها توصیه کرد. اگر والدین فرد فاقد این جابه جایی کروموزومی بودند، احتمالاً یک یافته‌ی جدید است و ریسک ابتلای فرزند بعدی با جمعیت عمومی تقریباً برابر است. البته یک احتمال اندک برای موزایسیسم گنادی وجود دارد که باید مد نظر قرار داده شود. این احتمال زمانی تقویت می‌شود که بیش از یک فرزند بیمار در خانواده با همان نوآرایی کروموزومی گزارش شود.

در صورت وجود رده سلولی سالم در فرزند مبتلای قبلی (موزایسیسم سوماتیکی)، خطر ابتلای فرزند بعدی با جمعیت عمومی برابر است. زیرا علت بیماری به تقسیمات میتوزی بعد از تشکیل زیگوت بر می‌گردد و بدیهی است که این تقسیمات برای هر جنین به صورت مستقل از دیگری انجام می‌پذیرد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در حال حاضر درمانی برای این بیماری وجود ندارد و تشخیص پیش از تولد مناسب‌ترین گزینه است. به همین دلیل در خانواده‌هایی که یک نوزاد یا جنین مبتلا گزارش می‌شود، لازم است که بررسی‌های ژنتیکی و خدمات مشاوره‌ای با دقت انجام پذیرد، تا در بارداری‌های بعدی از تولد یک نوزاد مبتلای دیگر جلوگیری شود. به دلیل وخامت بیماری، در چند ماه اول زندگی عمل‌های جراحی متعددی روی نوزادان صورت می‌گیرد. مهم‌ترین دلیل این جراحی‌ها مشکلات شدید قلبی است که در اکثر آن‌ها وجود دارد. مدیریت صرع و مشکلات تغذیه‌ای این نوزادان نیز از مواردی است که باید به آن توجه داشت. با وجود همه‌ی این مداخلات درمانی کمتر از ۳ درصد این نوزادان بیشتر از ۶ ماه عمر می‌کنند.





موزایسم تریزومی ۲۲ Trisomy 22 Mosaicism

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Mosaic Trisomy Chromosome 22 • Trisomy 22 Mosaicism

توصیف بیماری (Description)

موزایسم تریزومی ۲۲ یک اختلال کروموزومی نادر است که در برخی از سلول‌های بدن به جای دو کروموزوم، سه کروموزوم ۲۲ (تریزومی) وجود دارد.

اصطلاح موزایسم نشان می‌دهد که تنها برخی از سلول‌ها دارای یک کروموزوم اضافی ۲۲ هستند، در حالی که دیگر سلول‌ها دارای جفت کروموزومی طبیعی ۲۲ می‌باشند.

این بیماری را اولین بار Schinzel در سال ۱۹۸۱ توصیف کرد. ویژگی‌های معمول این بیماری شامل تأخیر رشد قبل و بعد از تولد، رشد نامتقارن دو طرف بدن^۱، نقایص قلبی مادرزادی می‌باشد. طیف و شدت علائم و یافته‌های مرتبط می‌تواند متفاوت باشد. این بیماری پیش از تولد به کمک تست‌های CVS یا آمنیوسنتز و تهیه کاریوتایپ قابل تشخیص است.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری نادر است و اطلاع دقیقی از شیوع آن در دست نیست، طبق آخرین گزارش (مقاله‌ی سال ۲۰۱۳) حدود ۲۰ مورد زنده از این بیماری گزارش شده است. هرچند انتظار می‌رود این سندرم در هر دو جنس به یک نسبت مشاهده شود، با این وجود بیشتر مبتلایانی که تاکنون گزارش شده اند، مونث می‌باشند (حدود ۳ زن به ازای ۲ مرد).

علت بیماری (Etiology)

علت بروز این بیماری وجود یک کروموزوم ۲۲ اضافی در برخی از سلول‌های این افراد است. این کودکان حاصل لقاح یک اسپرم و تخمک سالم ۲۳ کروموزومی هستند که نتیجه‌ی آن تشکیل یک سلول تخم سالم است؛ ولی در طول تقسیمات سلولی پرتعداد دوران جنینی، یک اشتباه در تفکیک کروموزوم ۲۲ رخ می‌دهد که نتیجه‌ی آن کسب یک کروموزوم ۲۲ اضافی در یکی از سلول‌های این فرد است.

این سلول به تقسیمات خود ادامه می‌دهد تا جایی که یک رده‌ی سلولی با ۴۷ کروموزوم در جنین بوجود می‌آید. هرچقدر این اتفاق در مراحل ابتدایی‌تر زندگی رویانی رخ دهد، درصد بیشتری از سلول‌های جنین تریزومیک می‌شوند و علائم با شدت بیشتری در نوزاد بروز پیدا می‌کند. با وجود اندازه‌ی کوچک کروموزوم ۲۲، ژن‌های زیادی در آن جای گرفته‌اند از این رو هرگونه تغییر در محتوای ژنتیکی آن می‌تواند عوارض گسترده‌ای ایجاد کند.



علائم بالینی (Clinical Features)

علائم و نشانه‌های موزایسم تریزومی ۲۲ بستگی به تعداد سلول‌هایی در بدن بیمار دارد که دارای یک کروموزوم ۲۲ اضافی می‌باشند. با این وجود علائم اصلی بیماری موارد زیر می‌باشند که شدت آن‌ها در بیماران مختلف متفاوت است:

- نقص یا تأخیر رشد و نمو (پیش از تولد و پس از تولد)

- رشد نامتقارن دو طرف بدن

- مشکلات قلبی مادرزادی

تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR) و پس از تولد در بیش از ۷۰٪ بیماران گزارش شده دیده شده است. در بسیاری از افراد مبتلا، رشد نامتقارن طرفین بدن مشاهده می‌شود، به عنوان مثال ممکن است یک پا کوتاه‌تر از دیگری باشد. بعلاوه در بیشتر مبتلایان به همی دیستروفی، نقص شنوایی در یکی از گوش‌ها وجود دارد.

یکی دیگر از یافته‌های شایع در بیماران موزایک تریزومی ۲۲ مشکلات قلبی مادرزادی است. نقائص دیواره بین دو دهلیز و نقائص دیواره بین دو بطن شایع‌ترین نقائص قلبی مشاهده شده در این بیماران می‌باشد. علائم دیگری که ممکن است در این اختلال دیده شوند در زیر لیست شده‌اند:

- Craniofacial Abnormalities

- Multiple Birthmarks

- Webbing of the Neck

- Flat Nasal Bridge

- Epicanthic Folds

- Preauricular Pits

- Cubitus Valgus

- Clinodactyly

- Renal Malformations

- Ovarian Dysgenesis in Female Patients

- Infertility

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص موزایسم تریزومی ۲۲ می‌تواند توسط تست‌های پیش از تولد (PND) مانند اولتراسوند و آمنیوسنتز صورت گیرد. پس از انجام اولتراسوند در صورت مشاهده یافته نامعمول، تست‌های تخصصی مانند CVS و یا آمنیوسنتز به منظور تهیه کاریوتایپ جنین انجام می‌شوند. گاهی نیز ممکن است برای تأیید قطعی وجود این ناهنجاری، نمونه‌گیری از خون و یا پوست جنین نیاز باشد.

کاریوتایپ این افراد به صورت 47,XY,(cells counted) 46,XY,+22, گزارش می‌شود. علاوه بر تشخیص پیش از تولد، ممکن است تشخیص این بیماری پس از تولد به وسیله معاینه بالینی بیمار و انجام کاریوتایپ صورت گیرد. نکته قابل توجه این است که وجود یک کاریوتایپ نرمال در نمونه خون بیمار به معنی رد وجود موزایسم نیست، زیرا ممکن است سلول‌های



موزاییک در بافت‌های دیگری جز خون وجود داشته باشند. علاوه بر تست‌های نام برده، بررسی‌های قلبی، مشکلات شنوایی و کلیوی و همچنین نقص تخمدان‌ها نیز می‌توانند برای تشخیص استفاده شوند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

با توجه به اینکه تریزومی ۲۲ با حیات سازگار نیست احتمال انتقال از فرد مبتلا به فرزندان وجود ندارد. این بیماری به علت جدانشدن کروموزوم‌ها پس از تشکیل سلول تخم رخ می‌دهد، بنابراین ناهنجاری کروموزومی از والدین به او منتقل نشده است، و خطری فرزند بعدی خانواده را تهدید نمی‌کند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان قطعی و اساسی برای این سندرم وجود ندارد و درمان‌ها بیشتر به صورت رویکردهای حمایتی و یا اصلاحی با توجه به اختلال ایجاد شده در فرد بیمار می‌باشد. چنین درمان ممکن است مستلزم تلاش‌های بین رشته‌ای متخصصان مختلف مراقبت‌های بهداشتی، از جمله متخصصان اطفال، جراحان، متخصصین قلب، چشم پزشکان و سایر متخصصین باشد. برخی از نوزادان مبتلا ممکن است به جراحی اصلاحی برای نقص قلبی مادرزادی، اختلالات کرانیوفاشیال و سایر اختلالات فیزیکی مرتبط با بیماری، نیاز داشته باشند. زمان و روش انجام جراحی به ماهیت و شدت ناهنجاری، علائم مرتبط با آن و دیگر عوامل بستگی دارد. در بیماران مبتلا به کم‌شنوایی استفاده از دستگاه‌های شنوایی مانند سمعک می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. همچنین آموزش‌های خاص، گفتاردرمانی، درمان فیزیکی و سایر خدمات پزشکی می‌تواند مثر ثمر باشد. به منظور جلوگیری از بروز مجدد بیماری، مشاوره ژنتیکی برای افراد مبتلا و خانواده‌های آن‌ها توصیه می‌شود.



سندرم فریاد گربه Cri-Du-Chat Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• 5p Deletion Syndrome • 5p- Syndrome, Sat Cry • Syndrome, Chromosome 5p
• Syndrome, Monosomy 5p

توصیف بیماری (Description)

زمانی اتفاق می‌افتد که یک قطعه از کروموزوم شماره ۵ از دست می‌رود. نوزادانی که این سندرم را دارند دارای صدای گریه بسیار بلندی مشابه گربه هستند. از جمله ویژگی‌های بسیار مهم این بیماری عدم توانایی ذهنی، تأخیر در رشد، کوچک بودن سر، وزن پایین در هنگام تولد، شل بودن عضلات در دوران نوزادی می‌باشد. علائم چهره‌ای این افراد نیز شامل فاصله بیش از حد بین دو چشم، پایین‌تر بودن گوش‌ها از حد نرمال، کوچکی فک، صورت گرد می‌باشد. برخی از کودکان مبتلا با مشکلات قلبی متولد می‌شوند.

۱۵۴

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری در همه نژادها دیده می‌شود و بروز آن ۱ به ازای هر ۵۰,۰۰۰ تولد در آمریکا گزارش شده است. شیوع آن در بین افرادی که عقب ماندگی ذهنی دارند ۱.۵ در هر ۱,۰۰۰ نفر است. این بیماری در خانم‌ها به نسبت آقایان بیشتر اتفاق می‌افتد.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به خاطر حذف یک قطعه کروموزومی از انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ۵ اتفاق می‌افتد و اندازه این حذف در افراد مختلف متفاوت است. به طوریکه حذف‌های بزرگتر باعث بروز علائم شدیدتری از مشکلات رشد جسمانی و ذهنی می‌شود. این حذف می‌تواند از ناحیه 5p15.3 تا کل بازوی کوتاه را دربر گیرد. علائم این بیماری احتمالاً به خاطر حذف چندین ژن موجود در قطعه حذف شده بروز پیدا می‌کنند. از دست رفتن ژن CTNN2 با ناتوانی‌های ذهنی شدید در برخی از افراد مبتلا به این بیماری مرتبط است. البته همچنان تلاش‌های بسیاری جهت یافتن تاثیر حذف سایر ژن‌ها در بروز علائم بیماری در حال انجام شدن است.

این بیماری معمولاً ارثی نیست و این حذف به یک رخداد تصادفی در طی شکل‌گیری گامت‌ها و یا تقسیمات اولیه جنینی به وجود می‌آید و این موضوع ۸۰٪ موارد اتفاق می‌افتد. در ۱۰٪ موارد مبتلایان به این بیماری این ناهنجاری کروموزومی را از والد غیرمبتلا دریافت می‌کنند. در این موارد والدین به خاطر داشتن جابجایی متعادل^۱ محتوای ژنتیکی خود را از دست نمی‌دهند و یا به محتوای ژنتیکی شان افزوده نمی‌شود و به همین دلیل است که این افراد معمولاً علامت خاصی را از خود بروز نمی‌دهند. با این وجود این جابجایی متعادل ممکن است در طی انتقال به فرزندان به صورت نا متعادل تبدیل شوند و فرزند دچار افزایش یا کاهش ماده ژنتیکی شود.



در مورد افراد مبتلا به این بیماری این کاهش در مورد انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ۵ اتفاق می‌افتد و به ارث بردن این جابجایی متعادل است که درواقع علامت‌های اصلی این بیماری را ایجاد می‌کند. ۱۰٪ دیگر هم به خاطر اتفاقات نادر سایتوژنتیکی اتفاق می‌افتد.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم دوران نوزادی:

در معاینه نوزادان گریه شبیه به گربه ویژگی پاتوگونومونیک برای این بیماری محسوب می‌شود. این نوزادان در مکیدن دچار مشکل هستند و اختلالات تنفسی دارند. زردی، عفونت‌های تنفسی واز دست رفتن آب بدن از علائم دیگر دوران نوزادی هستند.

یافته‌های رایج دیگری هم در نوزادان وجود دارند که شامل این موارد می‌شود:

کوچک بودن سر، وزن پایین در هنگام تولد، شل بودن عضلات و ...

علائم دوران کودکی :

عقب ماندگی ذهنی شدید، تاخیر در رشد، سفتی عضلات^۱، میکروسفالی، سفیدشدن زودرس موها، صورت کوچک و باریک و نامتقارن، اسکولیوز و ...

علائم اواخر کودکی و اوایل بزرگسالی :

عقب ماندگی ذهنی شدید، خشن شدن علائم صورت، هایپوپلازی پل بینی، malocclusion (اشتباه جفت شدن دندان‌ها به روی هم) شدید و اسکولیوز، تیغه بینی برجسته (تصویر ۱)



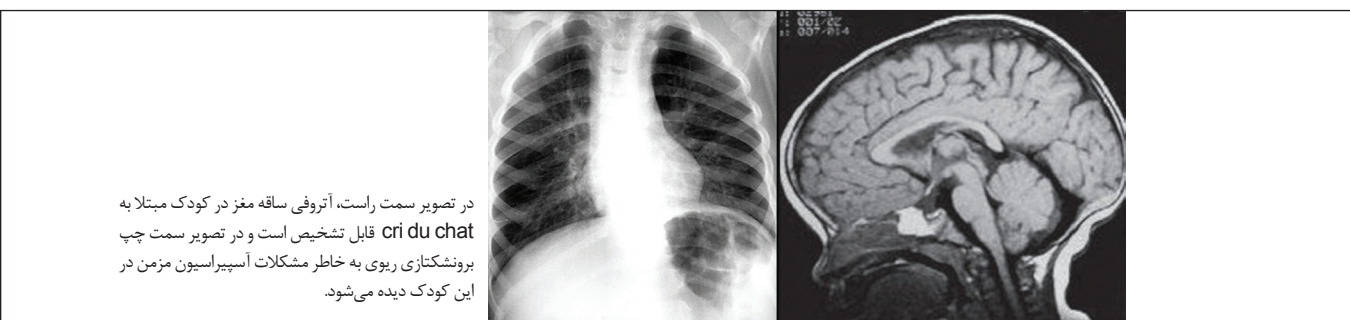
(تصویر ۱) علائم چهره‌ای شاخص در این بیماران از قبیل صورت خشن، جفت نشدن دندان‌ها در تصویر سمت چپ، کوچکی سر به راحتی قابل رویت هستند.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

- معاینه علائم فیزیکی
- استفاده از روش‌های قدیمی بررسی سایتوژنتیکی برای شناسایی کردن حذف شدگی با سایز بزرگ
- استفاده از روش‌های high-resolution سیتوژنتیکی برای تشخیص حذف شدگی ریز مثل روش‌های FISH
- استفاده از روش‌های سیتوژنتیکی CGH برای بررسی حذف شدگی با اندازه 5-10Mb و روش Microarray CGH
- استفاده از روش‌های SNP-based برای انجام PND
- استفاده از روش‌های رادیوگرافی اسکلتی برای بررسی ناهنجاری‌های اسکلتی



- استفاده از روش‌های تصویربرداری مغزی MRI برای بررسی آتروفی ساقه مغز
- اکوکاردیوگرافی برای تشخیص این بیماری از سایر مشکلات قلبی
- بررسی‌های مشکلات تغذیه‌ای این افراد با آزمون‌بلغ
- بررسی کامل این افراد از نظر توانایی‌های کلامی
- بررسی‌های تکاملی به منظور فراهم کردن آموزش مناسب برای کودکان مبتلا و قرار دادن آن‌ها در مدارس خاص



در تصویر سمت راست، آتروفی ساقه مغز در کودک مبتلا به cri du chat قابل تشخیص است و در تصویر سمت چپ برونشکنازی ریوی به خاطر مشکلات آسپیراسیون مزمن در این کودک دیده می‌شود.

پیش‌آگهی (Prognosis)

در حال حاضر میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری حدود ۶٪ الی ۸٪ در جمعیت عمومی است ولی با پیشرفت‌های اخیر امکان زندگی تا سنین بزرگسالی فراهم آمده است. مهم‌ترین دلایل مرگ و میر شامل پنومونی ناشی از آسپیراسیون، مشکلات قلبی مادرزادی و سندرم اختلال تنفسی^۱ می‌باشد.

۱۵۶

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

مشاوره ژنتیک: برای این افراد اندیکاسیون دارد. بیماران خانم توانایی باروری دارند و می‌توانند فرزندان مبتلای قابل حیات به دنیا بیاورند و ریسک وقوع مجدد این حالت ۵۰٪ است. در مورد موتاسیون‌های جدید ریسک وقوع مجدد تقریباً ۱٪ است. وقوع مجدد این بیماری در فرزندان والدین سالم به ندرت اتفاق می‌افتد و نشان دهنده موزائیسم‌گنادی برای در یکی از والدین است. در صورتی‌که والدین حامل ترانسلوکاسیون متعادل باشند ریسک وقوع مجدد بالاست و ارزیابی این ریسک باید با توجه به نوع بازآرایی و الگوی segregation (تفکیک) آن انجام شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- درمان در این بیماری برحسب علائم موجود در هر فرد می‌باشد و شاید به تیمی از متخصصین نیاز باشد.
- استفاده از گاستروستومی برای نوزادان با مشکلات تغذیه‌ای انجام می‌شود.
- درمان‌ها حمایتی بوده و درمان قطعی برای این افراد وجود ندارد.
- عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی، اوتیت میانی و اسهال‌های شدید این افراد هم باید مورد پایش قرار گیرند.
- برنامه‌های گفتاردرمانی و تغییرات رفتاری برای مدیریت کردن رفتارهایی مثل بیش فعالیتی، کوتاه بودن مدت توجه^۲
- برای برطرف کردن مشکلات قلبی ممکن است جراحی اندیکاسیون داشته باشد.

۱- Respiratory Distress Syndrome

۲- Attention Span



حذف شدگی بخشی از کروموزوم ۱۱ Deletion of Chromosome 11

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- 11q Syndrome, Partial
- 11q Terminal Deletion Disorder
- 11q Distal Syndrome, Jacobsen Syndrome , Partial Monosomy of Long arm of Chromosome , Jacobsen Thrombocytopenia
- 11q Deletion Disorder
- JBS

توصیف بیماری (Description)

این سندرم نادر و کروموزومی حالتی است که با از دست رفتن محتوای ژنتیکی کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌شود. علائم این بیماری به شدت متفاوت هستند و این تفاوت به خاطر تفاوت در موقعیت و سایز قطعه حذف شده از کروموزوم ۱۱ می‌باشد. در بیشتر موارد همه سلول‌های بدن فرد درگیر این حذف کروموزومی هستند اما مواردی از موزاییسم نیز وجود دارند که تنها درصدی از سلول‌های بدن فرد این حذف را دارند و بقیه نرمال هستند. این بیماری با اِنبورمالیتی‌هایی در سروصورت و اندام‌ها و همچنین مشکلاتی در قلب، دستگاه ادراری- تناسلی، سیستم خونی و ایمنی بدن همراه می‌باشد. علت اصلی این سندرم هنوز شناخته نشده است. طول عمر این افراد ناشناخته است اما مشاهده شده که افراد مبتلا تا سنین بزرگسالی عمر می‌کنند.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بروز آن ۱ در هر ۱۰۰,۰۰۰ تولد تخمین زده شده است. تا الان بیش از ۲۰۰ مورد مبتلا گزارش شده است. به گفته برخی از منابع، شیوع آن در خانم‌ها بیشتر از آقایان است.

علت بیماری (Etiology)

بیشتر موارد این بیماری ارثی نیست و در نتیجه یک حذف کروموزومی است که به صورت اتفاقی در هنگام شکل‌گیری گامت‌های جنسی یا در مراحل اولیه جنینی اتفاق می‌افتد. افراد مبتلا معمولاً سابقه خانوادگی از این بیماری ندارند. ۵٪-۱۰٪ موارد مبتلا به این بیماری، این حذف را از یک والد غیر مبتلا به ارث می‌برند. این در حالتی است که والد دارای یک ترانسلوکاسیون متعادل باشد که در هنگام انتقال به فرزندان غیرمتعادل می‌شوند. در حالت دیگر الگوی وراثت آن به صورت ترانسلوکاسیون غیرمتعادل می‌باشد. این بیماری به خاطر از دست رفتن محتوای ژنتیکی در انتهای بازوی بلند کروموزوم ۱۱ ایجاد می‌شود. سایز قطعه حذف شده در افراد مختلف متفاوت است. در اغلب مبتلایان اندازه قطعه حذف شده 5Mb تا 16Mb می‌باشد. هرچه اندازه این قطعه



حذف شده بزرگتر باشد، شدت علائم بیشتر است. این قطعه حذف شده می‌تواند ۱۷۰ تا ۳۴۰ ژن را در بر بگیرد. بسیاری از این ژن‌ها به خوبی شناخته شده نیستند. هر چند این طور به نظر می‌رسد که ژن‌های موجود در این ناحیه در تکامل نرمال مغز، صورت و قلب نقش داشته باشند. این حذف معمولاً در 11q23 شروع می‌شود و تا انتهای بازوی بلند را در بر می‌گیرد. دلیل اصلی ایجاد این تغییر کروموزومی ناشناخته است. در بیشتر مطالعات انجام شده، این حذف ظاهراً به خاطر یک موتاسیون جدید به دلایل ناشناخته و بطور تک‌گیر اتفاق می‌افتد. ممکن است در مواردی این تغییر کروموزومی به خاطر وجود یک ترانسلوکاسیون متعادل در یکی از والدین باشد که باعث شکل‌گیری اسپرم یا تخمک غیر متعادل شده است. اخیراً محققین به این نتیجه رسیده‌اند که ندرتاً، به ارث رسیدن یک یا چندین ناحیه شکننده بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ می‌تواند در بعضی موارد ایجادکننده این بیماری باشد. این ناحیه شکننده که FRA11B (folate-sensitive fragile site) نام دارد، در ناحیه 11q23.3 وجود دارد و شکستگی آن در مراحل اولیه دوران جنینی می‌تواند منجر به بیماری در برخی افراد شود. در بعضی مطالعات دیگر نشان داده شده که ممکن است نقاط شکستگی دیگری علاوه بر 11q23.3 وجود داشته باشند.

علائم بالینی (Clinical Features)

افراد مبتلا به این بیماری دارای اختلال در رشد قبل و بعد از تولد می‌باشند. اغلب افراد مبتلا دارای تأخیر در تکلم و توانایی‌های حرکتی می‌باشند. هم‌چنین بیشتر افراد مبتلا، دارای مشکلات ذهنی و اختلالات یادگیری می‌باشند به طوریکه اکثر کودکان مبتلا دارای عقب ماندگی خفیف تا شدید هستند. مشکلات رفتاری نیز در این افراد گزارش شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به رفتارهای جبری^۱ (پاره کردن کاغذ)، طول مدت توجه کم و حواس پرتی اشاره کرد. درمورد بسیاری از این افراد ابتلا به اختلال بیش فعالی همراه با نقص توجه^۲ ADHD گزارش شده است. همراهی این بیماری با اختلالات طیف اوتیسم که اختلال در ارتباطات اجتماعی ویژگی بسیار بارز آن است نیز ثابت شده است.

در این بیماری دیمورفیسم^۳ (شکل غیرعادی) در سر و صورت دیده می‌شود که شامل این موارد هستند: گوش‌های کوچک و پایین، فاصله بالای بین دو چشم، افتادگی پلک‌ها، چین‌خوردگی‌های پوستی که در گوشه‌های داخلی چشم‌ها^۴ دیده می‌شوند، پل بینی پهن، متمایل بودن گوشه دهان به سمت پایین، لب بالایی نازک، فک پایینی کوچک. افراد مبتلا غالباً ماکروسفال می‌باشند و جمجمه مثلثی شکل^۵ دارند. این اختلال جمجمه‌ای باعث نوک تیز به نظر رسیدن پیشانی می‌شود (تصویر ۱).

بیشتر از ۹۰٪ افراد مبتلا دارای نوعی اختلال خونریزی دهنده به نام Paris-Trousseau syndrome هستند که ریسک خونریزی‌های غیرعادی و کبودی‌های زیاد را تا پایان عمر برای آن‌ها ایجاد می‌کند. این اختلال خونریزی دهنده، به خاطر نقص در فعالیت پلاکت‌ها ایجاد می‌شود که در انعقاد خون نقش مهمی دارند.

به همین دلیل است که برخی محققان این دو سندرم را یکی می‌دانند. اختلالات خونریزی دهنده در همه کودکان مبتلا به این بیماری دیده می‌شود و این اختلالات یا مربوط به تعداد پلاکت‌هاست و یا در صورت وجود تعداد پلاکت نرمال مربوط به اختلالات عملکردی پلاکت‌هاست.

بعضی از کودکان مبتلا دارای سطح پایینی از نوعی هورمون رشد به نام IGF-1 هستند. کودکان و نوزادان مبتلا دچار تأخیر در تکامل و مشکلات رفتاری می‌شوند.

۱- Compulsive

۲- Attention Deficit Hyperactivity Disorder

۳- Dimorphism

۴- Epicanthal Folds

۵- Trigonoccephaly

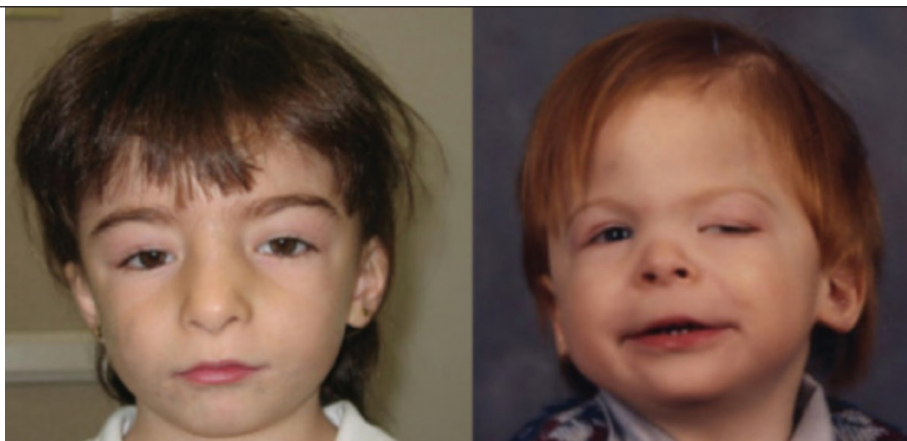


در بیشتر کودکان ناتوانی‌های ذهنی از خفیف تا متوسط دیده می‌شود. بنا به اندازه قطعه حذف شده، ناتوانی فرد در تکلم و ناتوانی‌های ذهنی او می‌تواند حد متفاوتی داشته باشد.

یکی دیگر از مشکلات رایج مبتلایان به این بیماری، اختلالات نقص ایمنی است چه در بخش هومورال و چه در بخش سلولی. به همین خاطر است که کودکان مبتلا دچار عفونت‌های مکرر شده و توانایی ساختن آنتی بادی پس از واکسیناسیون را ندارند.

بسیاری از نوزادان مبتلا دارای علائم چهره‌ای بارز می‌باشند که شامل این موارد می‌شود: بزرگی مجسمه^۱، کرانیوسینوستوز، پیشانی برجسته، عدم تقارن در صورت، بینی کوتاه، پل بینی پهن، لب نازک بالایی، (فک پایینی کوچک)، گوش‌های بدشکل و پایین، دندان‌های کوچک (اختلالات دندانی در برخی از موارد)، دوبینی، پتوز، هیپرتلوریسم، چین‌های اپیکانتال دیده می‌شوند.

ناهنجاری‌های دست و پا نیز ممکن است در این کودکان دیده شوند: اتصال پوست انگستان به یکدیگر (clinodactyly (skin syndactyly)، وجود تنها یک چین خوردگی در کف دستان



(تصویر ۱)

(simian crease)، حالت چرخیده غیر عادی پا (talipes equinovarus)، در بسیاری از کودکان ثابت شدن مفاصل (contracture) دیده می‌شود. اسکولیوز هم ممکن است در دوران نوجوانی اتفاق بیفتد.

بیشتر از نیمی از مبتلایان در زمان تولد ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی را بروز می‌دهند که شایع‌ترین آن‌ها شامل نقص دیواره بطنی^۲ VSD آسیب‌های انسدادی سمت چپ قلب می‌باشد. علائم VSD بنا به بزرگی ناحیه درگیر در قلب می‌تواند کاملاً خفیف باشد و یا فرد را دچار مشکلاتی در پمپ کردن خون کند و در نهایت نارسائی قلبی^۳ را ایجاد کند. آسیب‌های انسدادی شامل باریک شدن آئورت، باریک شدن دریچه آئورت، باریک شدن دریچه میترال و سندرم هایپوپلازی سمت چپ قلب می‌باشد. ناهنجاری‌های قلبی معمولاً در هنگام تولد وجود دارند اما تنگی عروق معمولاً بعدها در طول زندگی فرد بروز می‌کنند.

در برخی از افراد، عفونت‌های مکرر گوش دیده می‌شوند و گاهی ممکن است این افراد مشکلات شنوایی را تجربه کنند. از جمله مشکلات چشمی که ممکن است در برخی از افراد مبتلا دیده شود iris coloboma (نبود بخشی از قسمت رنگی چشم)، turtosity (بدشکلی‌های عروق خون رسانی به شبکیه چشم) می‌باشد.



علائم گوارشی که برای برخی از افراد در هنگام تولد دیده می‌شود مشکلات تغذیه‌ای و تنگ شدن دریچه پیلور است. کودکان مبتلا معمولاً از اسهال‌های مزمن رنج می‌برند. مشکلات ادراری- تناسلی که برای برخی افراد پیش می‌آید می‌تواند شامل این موارد باشد: خانم‌های مبتلای ممکن است دچار فیستول مثانه^۱ به واژن باشند. آقایان مبتلای ممکن است دچار هیپوسپادیازیس شوند، همچنین ممکن است نهن خاکی^۲ اتفاق بیفتد. فتق ناحیه کشاله ران هم از جمله مشکلات دیگر است. برخی از افراد هم دارای کلیه‌های نعل اسبی^۳ یا کلیه و حالب دوگانه^۴ می‌باشند. این یعنی در این افراد یک میزنای اضافه علاوه بر دو میزنای اصلی وجود دارد که شدت علائمی که ایجاد می‌کند بنا به محل قرارگیری میزنای اضافه متفاوت است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

- معاینه کامل و تشخیص علائم شاخص فیزیکی
- مطالعات کروموزومی با روش‌های کاریوتایپ، FISH، array CGH
- تشخیص قبل از تولد: سونوگرافی، آمنیوسنتز، CVS.
- روش‌های تصویربرداری

۱۶۰

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

افراد مبتلا به احتمال ۵۰٪ کروموزوم دارای حذف را منتقل می‌کنند. احتمال انتقال بیماری توسط افراد موزایسم غیر قابل پیش بینی است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در خانواده‌هایی که یکی از والدین مبتلا باشد انجام PND توصیه می‌شود. علاوه بر این، در صورتیکه یکی از والدین حامل یک ترانسلوکاسیون متعادل در کروموزوم ۱۱ باشند، PND را توصیه می‌کنیم. درمان این بیماری حمایتی است و نیازمند تیمی از متخصصین رشته‌های مختلف است. پزشک باید مشکلات ترومبوسیتوپنی را دائماً تحت نظر داشته باشد زیرا در برخی موارد ممکن است نیاز به تزریق پلاکت یا داروی دسمو پرسین استات^۵ وجود داشته باشد که کمک به انعقاد خون می‌کند. گاهی برای رفع مشکلات بدشکلی برخی از کودکان ممکن است نیاز به عمل جراحی باشد. ملاحظات تغذیه‌ای باید در مورد نوزادانی که دارای مشکلات قلبی VSD و ASD هستند مورد توجه قرار گیرد.

۱- Vesicovaginal Fistula

۲- Cryptorchidism

۳- Horseshoe Kidney

۴- Duplicate Kidney/ureter

۵- Desmopressin Acetate



سندرم ترنر (مونوزومی X) Turner Syndrome

توصیف بیماری (Description)

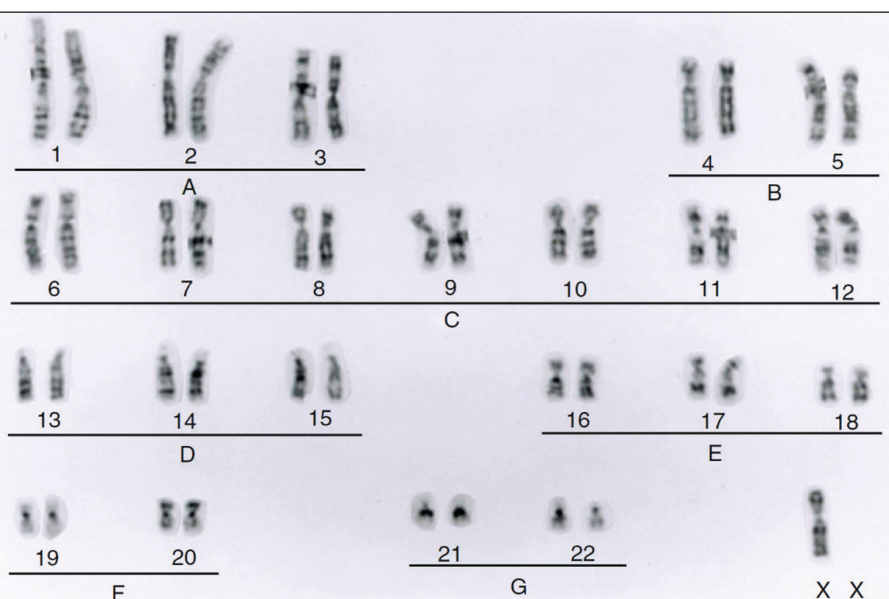
این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۳۷ توسط ترنر در گروهی از خانم‌های قد کوتاه با آمنوره‌ی اولیه و ناباروری گزارش شد. سال‌ها بعد مشخص شد که این دسته از خانم‌ها نسبت به سایرین یک کروموزوم X کمتر دارند. امروزه نشان داده شده است که اغلب جنین‌های مبتلا به سندرم ترنر در سه ماهه‌ی اول بارداری سقط، و فقط حدود ۲٪ آن‌ها متولد می‌شوند، که در این افراد نیز ریسک افزایش یافته‌ای برای بروز سایر ناهنجاری‌های مادرزادی وجود دارد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری فقط در دختران دیده می‌شود و شیوع آن در نوزادان دختر حدود ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده است. ۹۸٪ جنین‌های مبتلا به ترنر قبل از هفته ۲۸ حاملگی سقط می‌شوند. به طور کلی حدود ۱٪ سقط‌های خودبخودی به دلیل این سندرم رخ می‌دهند.

علت بیماری (Etiology)

در شایع‌ترین حالت، این بیماری به علت حذف کامل کروموزوم X در نوزادان دختر رخ می‌دهد بنابراین این نوزادان فقط یک کروموزوم جنسی X دارند و ۴۵ کروموزومی هستند (تصویر ۱). در ۸۰٪ موارد کروموزوم X این افراد منشأ مادری دارد و کروموزوم جنسی پدری حذف شده است. بسیاری از علائم این بیماری از جمله کوتاهی قد به ژن SHOX نسبت داده می‌شود. این ژن در انتهای بازوی کوتاه کروموزوم X قرار دارد و یک نقش کلیدی در تنظیم رشد استخوان‌ها دارد. فقدان این بخش از کروموزوم X سبب بروز یکسری از علائم سندرم ترنر می‌شود.



(تصویر ۱) کاریو تایپ فرد مبتلا به سندرم ترنر



سایر اشکال سندرم ترنر

موزایک (46,XX/45,X): در ۱۵٪-۲۰٪ این افراد، حذف کروموزوم جنسی طی تقسیمات سلولی اولیه در ابتدای دوران جنینی رخ می‌دهد در نتیجه دوره‌ی سلولی در این افراد مشاهده می‌شود که در یکی از آن‌ها کاریوتایپ طبیعی است (46,XX)، و دیگری با مونوزومی X همراه است (45,X). شدت علائم از شکل کلاسیک سندرم ترنر خفیف‌تر است و بسته به تعداد سلول‌های طبیعی، متغیر است.

موزایسم با کروموزوم Y (46,XY/45,X): این حالت زمانی رخ می‌دهد که در ابتدا یک زیگوت طبیعی با کروموزوم (46,XY) تشکیل می‌شود. ولی در مراحل ابتدایی دوران جنینی طی تقسیمات میتوزی کروموزوم Y در یکی از رده‌های سلولی حذف می‌شود که نتیجه‌ی آن حضور یک رده‌ی سلولی با مونوزومی X (45,X) در کنار یک رده‌ی سلولی سالم با کروموزوم Y است (46,XY). بسته به نسبت این دو رده سلولی فنوتیپ فرد می‌تواند بین مذکر، مونث یا یک نوزاد با ابهام جنسیتی متغیر باشد.

ایزو کروموزوم X: این افراد ۴۶ کروموزوم دارند ولی یکی از کروموزوم‌های X آن‌ها بصورت ایزو کروموزوم است (46,X,i(X)). این ایزو کروموزوم در حدود ۱۸٪ مبتلایان به ترنر دیده می‌شود، که در اغلب آن‌ها کاریوتایپ کلاسیک سندرم ترنر (45,X) نیز وجود دارد و به شکل موزایسم هستند.

کروموزوم X حلقوی: حدود ۵٪ موارد سندرم ترنر را شامل می‌شود. کاریوتایپ آن‌ها به صورت 46,Xr(X) می‌باشد. یکی از کروموزوم‌های X این افراد از دو انتها به هم چسبیده و به شکل حلقوی درآمده است. این کروموزوم در تقسیمات سلولی به شدت ناپایدار است. از نظر فنوتیپی این افراد از سایر دسته‌ها کاملاً متمایز هستند و اغلب علائم شدیدتری نشان می‌دهند. بدشکلی‌های ساختاری مادرزادی، ناتوانی‌های ذهنی و چهره‌ی دیسمورفیک از جمله‌ی این علائم است. یکی از دلایلی که باعث شدید شدن علائم این دسته از افراد می‌شود، عدم غیرفعال شدن کروموزوم X حلقوی است که نتیجه‌ی آن فعالیت همزمان هر دو کروموزوم X سالم و حلقوی است. هر چه حلقه بزرگتر باشد احتمال غیرفعال شدن آن افزایش می‌یابد و فنوتیپ خفیف‌تر می‌شود.

موزایسم 45,X/47,XXX: حدود ۲٪ موارد سندرم ترنر را شامل می‌شود. به طور کلی این دسته از نظر کلینیکی علائم خفیف‌تری را نشان می‌دهند.

علائم بالینی (Clinical Features)

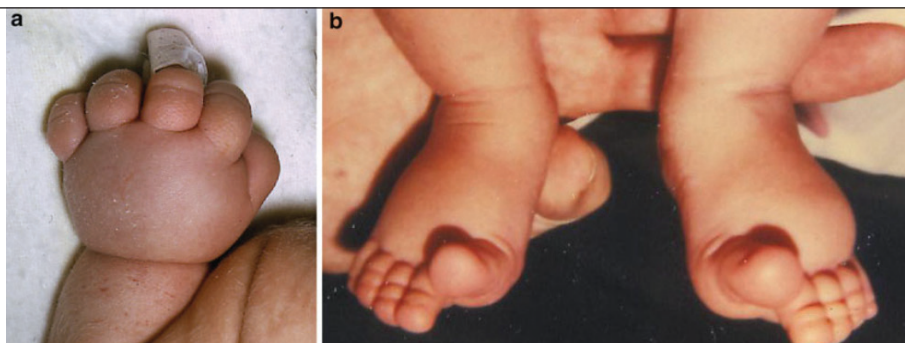
علائم بیماری و شدت سندرم از فردی به فرد دیگر متغیر است. بسیاری از علائم ذکر شده اختصاصی نیستند و در افراد مختلف می‌توانند در سنین متفاوتی بروز پیدا کنند، همچنین در همه افراد تمام علائم بطور همزمان وجود ندارند. علائم اصلی بیماری شامل موارد زیر است:

- قد کوتاه^۱ (در صورت عدم مداخله مناسب قد این افراد به طور متوسط ۱۴۰ سانتی متر است)
- لنف آدم^۲ در نوزاد تازه متولد شده
- سینه پهن^۳ و فاصله بیش از حد معمولی نوک پستان‌ها
- Hypothyroidism
- Premature Ovarian Failure

^۱ - Short Stature

^۲ - Lymphedema

^۳ - Shield Chest



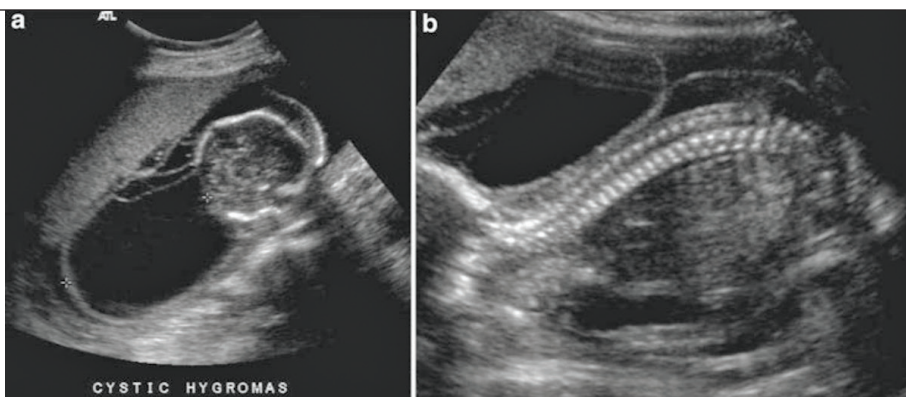
- Reproductive Sterility
- Horseshoe Kidney
- Webbed Neck یا Cystichygroma
- دریچه آئورت دو لتی
- Low-Set Ears
- Low Posterior Hairline
- مشکلات شنوایی و بینایی
- افزایش فشارخون ریوی
- دیسکسیون آئورت

هوش این افراد معمولاً طبیعی است، اگرچه گاهی اوقات مشکلات یادگیری می‌تواند در این افراد وجود داشته باشد.



تشخیص بیماری (Diagnosis)

به طور معمول تشخیص سندرم ترنر بوسیله کاریوتایپ و عدم وجود یکی از کروموزوم‌های X تأیید می‌شود. این تست می‌تواند برای جنین به صورت PND صورت گیرد، یعنی توسط نمونه گرفته شده از آمینوسنتز و یا CVS می‌توان برای جنین تشخیص گذاشت. گاهی اوقات تشخیص سندرم تا موقع نوجوانی به تأخیر می‌افتد که در آن صورت هم با نمونه‌گیری از فرد و انجام کاریوتایپ می‌توان به تشخیص قطعی رسید.



از اولتراسوند نیز می‌توان بر اساس علائمی که در جنین ممکن است وجود داشته باشند مانند Cystic Hygroma (تجمع مایع در ناحیه گردن جنین در حال رشد) استفاده کرد. گاهی اوقات از MRI و اکوکاردیوگرافی نیز برای تشخیص علائمی مانند نقایص اسکلتی، مشکلات کبدی و کلیوی و یا قلبی استفاده کرد. تست‌های بررسی عملکرد تیروئید نیز ممکن است کمک کننده باشند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

۱۶۴

این بیماری به صورت تک‌گیر بروز می‌کند، بنابراین در صورت وجود یک فرزند بیمار در خانواده خطر بسیار کمی برای ابتلای جنین بعدی وجود دارد. از آن جا که در این افراد سیکل قاعدگی و تخمک گذاری به درستی صورت نمی‌گیرد، اغلب آن‌ها نابارور هستند و نمی‌توانند فرزند مبتلا داشته باشند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

با درمان‌های موجود، افراد مبتلا به این سندرم می‌توانند زندگی کامل و مولدی داشته باشند. برای افزایش قد، درمان با هورمون رشد در کودکی آغاز می‌شود. هرچقدر که درمان‌های هورمونی در سنین پایین‌تری آغاز شوند، نتایج مطلوب‌تری به دنبال خواهند داشت و قد فرد به میانگین جمعیت نزدیک‌تر می‌شود. برای شبیه سازی سیکل قاعدگی و جلوگیری از پوکی استخوان استروژن درمانی لازم است، ولی باید توجه داشت که مصرف استروژن با دوزهای بالا در سنین کودکی اثر هورمون رشد را سرکوب می‌کند و مانع از رسیدن به قد مطلوب می‌شود. به همین دلیل استروژن درمانی از ۱۲ سالگی به تدریج آغاز می‌شود و پس از حدود ۲ سال پروژسترون نیز به صورت دوره‌ای برای فرد تجویز می‌شود تا سیکل‌های قاعدگی به طور مصنوعی در فرد القاء شوند.

در مجموع، درمان مبتلایان به سندرم ترنر نیازمند فعالیت هماهنگ تیمی از متخصصین شامل: متخصصان اطفال، غدد درون ریز، قلب (جهت مشکلات قلبی احتمالی)، جراحان و سایر رشته‌های تخصصی برحسب مورد و شدت بیماری می‌باشد.



سندرم کلاین فلتز Klinefelter Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• KS • XXY male • 47, XXY

توصیف بیماری (Description)

سندرم کلاین فلتز (KS) یک اختلال کروموزومی در مردان است که با یک کروموزوم X اضافه همراه است و منجر به کاریوتایپ نامعمول 47, XXY می‌گردد. کروموزوم X اضافه می‌تواند بر جنبه‌های فیزیکی، تکوینی، رفتاری و عملکرد شناختی فرد اثر بگذارد. ویژگی‌های بالینی اصلی شامل قد بلند، هیپوتونی، بیضه‌های کوچک (هیپوگنادیسم)، رشد بیش از حد پستان‌ها، تأخیر رسیدن به بلوغ و کاهش ویژگی‌ها ثانویه جنسی مردانه مانند کاهش رشد موهای صورت و بدن می‌باشند. علائم شایع شناختی و رفتاری ممکن است شامل تأخیر در کسب مهارت‌های کلامی، اختلال کم توجهی - بیش‌فعالی و مشکلات احساسی و اجتماعی باشند. KS به طور معمول با سطح تستوسترون پایین و گنادوتروپین بالا همراه است.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری یکی از شایع‌ترین اختلالات مربوط به کروموزوم‌های جنسی است که شیوع آن بین ۱ در ۵۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰ نوزاد پسر می‌باشد. در ایالات متحده‌ی آمریکا سالانه حدود ۳۰۰۰ نوزاد مبتلا به این بیماری متولد می‌شوند.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت وجود یک کروموزوم X اضافی در افراد مذکر بوجود می‌آید (47, XXY). احتمال تقریباً یکسانی از توارث این کروموزوم اضافی از طرف پدر و مادر وجود دارد. مواردی که این کروموزوم از سمت مادر به ارث می‌رسند، اغلب با افزایش



(تصویر ۱) کاریوتایپ فرد مبتلا به سندرم کلاین فلتز (47, XXY). به کروموزوم X اضافی دقت کنید.

سن مادر همراهی نشان می‌دهند. ۷۵٪ مواردی که هردو کروموزوم X منشأ مادری دارند، به علت عدم تفکیک کروموزوم‌ها در میوزا مادر رخ می‌دهند. در کمتر از ۳٪ موارد، بیماری به علت عدم جداسازی صحیح کروموزوم‌ها طی تقسیمات ابتدایی



زیگوت، در طول تکوین رخ می‌دهد. در این دسته از مبتلایان رده‌ی سلولی سالم (46,XY) نیز وجود دارد به همین دلیل علائم بیماری تخفیف می‌یابد به طوری که بعضی افراد توانایی باروری نیز دارند. کاریوتایپ این دسته از افراد به صورت 46,XY/47XXY می‌باشد (تصویر ۱).

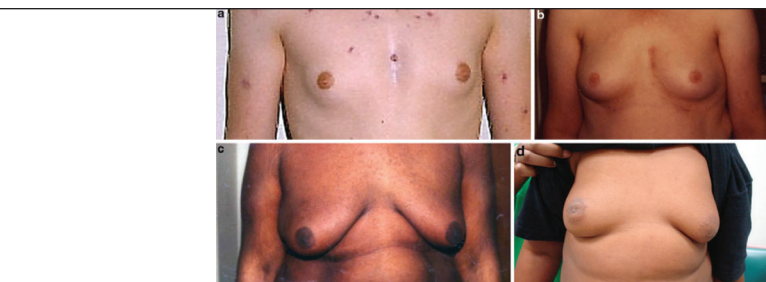
در موارد بسیار نادر این بیماری، بیش از ۲ کروموزوم (49,XXXXY، 48,XXXXY) در مبتلایان دیده می‌شود. در این دسته از بیماران علائم شدیدتر است و با عقب ماندگی‌های ذهنی شدید همراه هستند.

علائم بالینی (Clinical Features)

معمولاً نوزادان مبتلا به KS هیچ ویژگی دیسمورفیک و نامعمولی را نشان نمی‌دهند. اکثر افراد با کاریوتایپ 47, XXY در طول تشخیص پیش از تولد و یا هنگامی که کودک در هنگام نوجوانی به طور معمول و یا کامل مراحل بلوغ را نسبت به همسالان خود طی نمی‌کند، به تشخیص می‌رسند (تصویر ۳). گاهی نوزادان و یا کودکان مبتلا به KS به دلیل یک یافته نامعمول به نام هیپوسپادیاس^۱ تشخیص داده می‌شوند. هیپوسپادیاس یک نقص مادرزادی در آلت تناسلی مردانه می‌باشد که سوراخ خارجی آلت در جایی غیر معمول مانند تنه آلت و یا اسکروتوم قرار داشته باشد. این افراد گاهی نیز به دلیل آلت کوچکتر از حالت نرمال^۲، بیضه‌های کوچک و تاخیر در مهارت‌های کلامی تشخیص داده می‌شوند.

یک یافته نامعمول دیگر مخصوصاً در دوران نوجوانی ژینکوماستی یا رشد بیش از حد پستان‌ها می‌باشد (تصویر ۲). این افراد به دلیل نقص کروموزومی موجود و سطح تستوسترون پایین، نابارور هستند و بسیاری از بیماران تا هنگامی که به عنوان افراد بزرگسال با ناباروری مواجه می‌شوند، بدون تشخیص می‌مانند. مبتلایان به KS معمولاً از سطح هوش طبیعی برخوردارند، اما یک ریسک افزایش یافته ابتلاً به اختلالات یادگیری زبانی، dyslexia (مشکلاتی در خواندن و نوشتن) و مشکلات اجتماعی وجود دارد. به طور کلی مهارت‌های زبانی دریافتی (توانایی شنیدن و تحلیل آن) این افراد بیشتر از توانایی زبانی تولیدی (صحبت کردن و سخنرانی) آن‌ها می‌باشد. ویژگی‌های دیگری که ممکن است در این بیماران مشاهده شوند در زیر لیست شده اند:

(تصویر ۳)



(تصویر ۲) gynecomastia

- افزایش ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲
- افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان
- افزایش ریسک پوکی استخوان^۳
- افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس سستیک^۴ و آرتریت روماتوئید^۵
- کلینوداکتیلی^۶ انگشت کوچک دست
- صافی کف پا^۷

۱- Hypospadias
۲- Micropenis
۳- Osteoporosis
۴- Systemic Lupus Erythematosus
۵- Rheumatoid Arthritis
۶- Clinodactyly
۷- Pes Planus



تشخیص بیماری (Diagnosis)

مردان مبتلا غالباً پیش از تولد (هنگام تست PND به منظور ناهنجاری‌های کروموزومی)، در هنگام بلوغ و یا در بزرگسالی به دلیل ناباروری تشخیص داده می‌شوند. 47, XXY توسط یک آنالیز کاریوتایپ روی نمونه خون فرد مبتلا و یا تست آرایش میکروسکوپی کروموزومی^۱ (CMA) به تشخیص قطعی می‌رسد. در CMA که یک روش کاملاً غیرتهاجمی است توسط یک سوآپ استریل از داخل دهان نمونه‌گیری می‌شود و نمونه برای تشخیص به آزمایشگاه فرستاده می‌شود. KS را همچنین همانطور که اشاره شد می‌توان پیش از تولد توسط تست‌های CVS در هفته‌های ۱۰-۱۲ بارداری و یا آمینوسنتز در هفته‌های ۱۵-۱۶ بارداری به تشخیص رساند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

در صورت بروز بیماری در یکی از فرزندان خانواده خطری خواهر و برادرهای وی را تهدید نمی‌کند. اغلب مبتلایان نابارور هستند بنابراین فرزند مبتلا نخواهند داشت. در موارد نادری که در فرد مبتلا موزایسیسم وجود دارد، یک خطر اندک برای بروز بیماری در فرزندان وی وجود دارد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

مدیریت و درمان این بیماران روی سه جنبه‌ی بیماری متمرکز شده است: هیپوگنادیسم، ژنیکوماستی و مشکلات سایکوسوشال^۲. هورمون درمانی به واسطه‌ی آندروژن‌ها روی هر سه جنبه‌ی این بیماری تأثیر گذار است از این‌رو به عنوان یکی از اصلی‌ترین خطوط درمانی در نظر گرفته می‌شود. آندروژن درمانی حدود ۱۲ سالگی از اوایل بلوغ با دوز کم آغاز می‌شود و به تدریج به مقدار آن افزوده می‌شود. موازی با این اقدام سطح LH، FSH، تستوسترون و استرادیول به طور مرتب پایش می‌شود تا تعادل هورمونی بدن کنترل شود. صفات جنسی ثانویه از جمله رویش موی صورت، به مرور زمان با دریافت هورمون خود را نشان می‌دهند. هیپوگنادیسم و ژنیکوماستی‌های خفیف در این بیماران با مصرف آندروژن تا حدود زیادی برطرف می‌شود. علاوه بر این، مصرف آندروژن در طولانی مدت باعث کاهش بروز بیماری‌های خود ایمنی، سرطان سینه و پوکی استخوان در این افراد می‌شود. هورمون درمانی در بهبود روابط اجتماعی، اعتماد به نفس و روحیه‌ی افراد تأثیر مثبتی دارد. با این وجود در باروری افراد تغییری حاصل نمی‌کند و در بهبود ژنیکوماستی‌های شدید چندان مؤثر نیست. در مواردی که ژنیکوماستی شدید وجود دارد ممکن است نیاز به جراحی باشد. از آنجا که این افراد قادر به باروری طبیعی نیستند، تنها گزینه پیش روی این افراد IVF می‌باشد. IVF حتی در برخی بیماران مبتلا به آرواسپرمی نیز به وسیله بیوپسی از بافت بیضه قابل انجام است. مطالعات نشان داده است که میزان بروز آنابلوئیدی جنسی و اتوزوم در فرزندان افراد مبتلا به کلاین فلتز بیشتر است، از این رو بهتر است که IVF با تکنیک‌های تشخیص ژنتیک پیش از لانه‌گزینی (PGD) نیز ترکیب شود تا از تولد نوزاد مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی پیشگیری شود.

بخش چهارم

ناهنجاری‌های
سیستم عصبی



سندرم ژوبرت Joubert Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- CPD IV
- Cerebelloparenchymal Disorder IV
- Classic Joubert Syndrome
- Joubert Syndrome Type A
- Pure Joubert Syndrome
- Joubert-Boltshauser Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم ژوبرت یک بیماری نقص در تکوین مغز به حساب می‌آید که می‌تواند بسیاری از اندام‌ها را درگیر کند. ویژگی اصلی این بیماری فقدان یا نقص ساختار مخچه (کنترل تعادل و هماهنگی) و نقایص ساختاری ساقه مغز (اتصال مغز به نخاع) می‌باشد. این اختلالات سبب بروز علامتی در تصاویر MRI به نام علامت دندان مولار^۱ می‌گردد. علائم از فردی به فرد دیگر متغیر است اما بطور کلی شامل هیپوتونی، اختلال تنفسی، حرکات نامعمول چشمی، آتاکسی، علائم چهره‌ای مشخص و عقب ماندگی ذهنی می‌باشد. تاکنون زن‌های بسیاری برای این سندرم شناسایی شده‌اند که معمولاً از الگوی اتوزوم مغلوب و گاهی وابسته به X پیروی می‌کنند. درمان این بیماری حمایتی است و وابسته به علائم بیماری متغیر است.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

فراوانی این بیماری در آمریکا حدود ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است.

علت بیماری (Etiology)

تاکنون بیش از ۳۰ ژن در ارتباط با این بیماری شناسایی شده‌اند که جهش در هر کدام از آن‌ها طیف متغیری از علائم را ایجاد می‌کند. اغلب این ژن‌ها در شکل گیری ساختار صحیح مژک‌های سطح سلول نقش دارند. این مژک‌ها در سطح سلولی‌های

Classification of Joubert syndrome and related disorders (Based on associated Clinical features)					
Pure/ classical JS	JS with retinal disease	JS with renal disease	JS with oculorenal disease	JS with hepatic disease	JS with orofaciogigital disease
• Too many genes	• <i>AHI1</i> • <i>CEP290</i> • <i>TMEM216</i> • <i>TMEM138</i> • <i>INPP5E</i> • <i>CEP41</i>	• <i>RPGRIP1L</i> • <i>CC2D2A</i> • <i>CEP290</i> • <i>NPHP1</i> • <i>AHI1</i> • <i>TMEM216</i> • <i>TMEM138</i> • <i>TMEM237</i> • <i>OFD1</i>	• <i>CEP290</i> • <i>CC2D2A</i> • <i>AHI1</i> • <i>RPGRIP1L</i> • <i>NPHP1</i> • <i>TMEM216</i> • <i>TMEM237</i> • <i>TMEM231</i>	• <i>TMEM67</i> • <i>CC2D2A</i> • <i>RPGRIP1L</i> • <i>CEP290</i> • <i>INPP5E</i>	• <i>TMEM216</i> • <i>OFD1</i> • <i>KIF7</i> • <i>TCTN3</i>
Molar tooth sign (MTS)	MTS+ Retinal dystrophy including LCA	MTS+ NPHP with cystic kidney	MTS+ Retinal dystrophy (LCA & NPHP) (CHF occasional)	MTS+ CHF (Coloboma, NPHP)	MTS+ Tongue Hamartomas, oral frenulae and polydactyly (Cleft lip/platate)
○ JS type A	○ JS type B		○ JS type B ○ CORS ○ Senior-Loken syndrome ○ Dekaban-Arima syndrome	○ COACH syndrome ○ Gentile syndrome	○ Varadi Papp syndrome ○ OFD IV syndrome ○ OFD VI syndrome ○ Mohr-Majewski syndrome

(تصویر ۱) طبقه بندی جهش‌های ژنتیکی بیماران مبتلا به سندرم ژوبرت با توجه به علائم بالینی بیماران



حسی شنوایی، بینایی، چشایی، سلول های کلیوی و نورون ها به وفور دیده می شود و نقش مهمی در عملکرد آن ها ایفاء می کند. حضور این ساختارهای سلولی برای عملکرد مسیر پیام رسانی Hedgehog بسیار ضروری است. این مسیر یکی از اصلی ترین مکانیسم های کنترل کننده ی تکوین در ارگان های مختلف بدن به خصوص سیستم عصبی محسوب می شود، که اختلال در آن، در سایر ناهنجاری های عصبی مادرزادی از جمله هولوپروزنسفالی و شیزنسفالی گزارش شده است. به نظر می رسد که برخی جهش ها به واسطه ی تأثیر بر ساختار طبیعی مژک ها، موجب بروز اختلال در مسیر پیام رسانی Hh می شوند که به دنبال آن بسته به ژن درگیر، طیفی از علائم بالینی در بیماران مشاهده می شود که از فردی به فرد دیگر متفاوت است.

در سایت OMIM تاکنون ۳۵ تیپ مختلف از این بیماری ثبت شده است که اغلب آن ها اتوزوم مغلوب، و تعداد کمتری توارث وابسته به X را نشان می دهند. همچنین در بعضی موارد الگوی توارث مشخصی وجود ندارد. از نظر کلینیکی با توجه به همراهی علائم مختلف، و جهش های ژنتیکی مرتبط با این علائم می توان بیماران مبتلا به سندرم ژوبرت را در ۶ دسته طبقه بندی کرد (تصویر ۱).

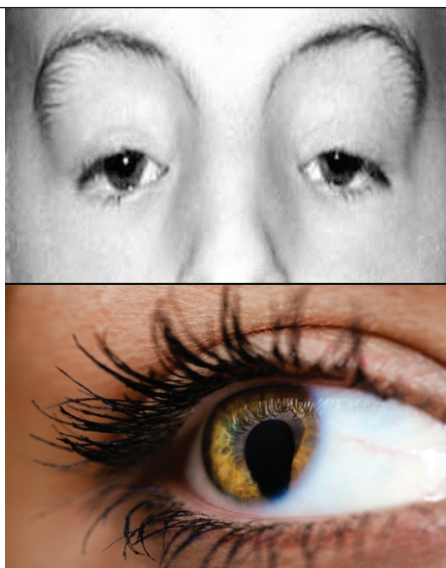
علائم بالینی (Clinical Features)

بسیاری از علائم سندرم ژوبرت در دوره نوزادی خود را با نقایص حرکتی شدید بروز می دهند. هیپوتونی تقریباً در تمام بیماران مشهود است که خود می تواند در سنین بعد منجر به آتاکسی گردد. نوزادان مبتلا پس از تولد دوره هایی از تنفس سریع^۱ یا آهسته را نشان می دهند که معمولاً تا ۶ ماهگی برطرف می شود. حرکات چشمی نامعمول نیز شایع است. در بیماران oculomotor apraxia مکرراً مشاهده می شود که سبب می شود این افراد برای حرکت دادن چشمان خود به طرفین با مشکل مواجه باشند (تصویر ۲). افراد با oculomotor apraxia برای دیدن اطراف خود باید سر خود را جابجا کنند. نقایص چشمی دیگری که ممکن است در این افراد دیده شود شامل دوبینی، نیستاگموس، کلوبوما و پتوز می باشد.

۱۷۰

از علائم چهره ای شاخص در این افراد می توان به پیشانی بزرگ، ابروهای کمانی، هایپر تلوریسم و گوش های پایین اشاره کرد. نقایص حرکتی و زبانی نیز با درجات مختلفی در این افراد دیده می شود. مشکلات ذهنی در بیماران شایع است، با این وجود بعضی از افراد مبتلا به سندرم ژوبرت از هوش طبیعی برخوردارند. علائم دیگر شامل موارد زیر می تواند باشد.

- مشکلات کلیوی و کبدی
- پلی داکتیلی
- مشکلات هورمونی
- انسفالوسل^۲



(تصویر ۲)



(تصویر ۳)

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص سندرم ژوبرت بر اساس وجود علائم بالینی شاخص بیماری و همچنین یک یافته MRI به نام علامت دندان مولار صورت می‌گیرد (تصویر ۳). سه علامت کلاسیک برای تشخیص سندرم ژوبرت شامل موارد زیر است:

- علامت دندان عقل در تصاویر MRI
- هیپوتونی در نوزادی که بعداً با آتاکسی همراه می‌شود.
- اختلالات رشدی / ذهنی

علائم تنفسی شامل تاکی پنه، آپنه و حرکات نامعمول چشمی نیز در تشخیص لحاظ می‌شوند.

در حالی که جهش در ژن‌های زیادی مرتبط با سندرم ژوبرت شناخته شده‌اند، اما فقط حدود ۵۰٪ از بیماران را شامل می‌شوند. بنابراین تست‌های بررسی ژنتیکی دخیل در سندرم ژوبرت برای تشخیص ضروری نمی‌باشند. با این حال، تست‌های ژنتیکی برای تأیید و یا رد حامل بودن و تست‌های پیش از تولد (PND/PGD) در صورتی که در یک خانواده یکی از جهش‌های مرتبط با بیماری شناسایی شده باشد، کاربرد دارند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

خطر بروز بیماری در سایر افراد خانواده به الگوی توارثی که آن ژن مطابق آن رفتار می‌کند بستگی دارد. در اکثر موارد این الگو اتوزوم مغلوب است. در این حالت احتمال ابتلای برادر و خواهر فرد ۲۵٪ است. معمولاً خطری فرزندان فرد مبتلا را تهدید نمی‌کند مگر در موارد نادر که همسر فرد نیز ناقل جهش باشد. در موارد نادر این بیماری الگوی توارث وابسته به X مغلوب (ژن OFD1) را نشان می‌دهد. در این حالت اکثر افراد مبتلا پسرنانی هستند که آلل بیماری‌زا را از مادرائی ناقل کسب کرده‌اند. در این شرایط احتمال ابتلای برادران فرد بیمار، ۵۰٪ است. خطری فرزندان مرد مبتلا را تهدید نمی‌کند ولی همه‌ی دختران او ناقل اجباری برای آلل بیماری‌زا خواهند بود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

اغلب درمان‌های سندرم ژوبرت حمایتی هستند و به منظور تخفیف علائم بیماری صورت می‌گیرند. Infant stimulation به تقویت حواس کودک کمک می‌کند. کاردرمانی و فیزیوتراپی می‌تواند عملکردهای حرکتی را تا حدودی بهبود بخشد. گفتار درمانی نیز برای این کودکان نتایج مثبتی به همراه داشته است. شدت ناتوانی‌های ذهنی و حرکتی در این بیماران بسیار متغیر است و از موارد خفیف تا شدید می‌تواند تغییر کند. نوزادانی که الگوی تنفس منظمی ندارند، در معرض تاکی پنه قرار دارند و باید به دقت تحت نظر قرار بگیرند. مشکلات تنفسی اغلب با گذشت زمان در سال اول زندگی خودبه‌خود برطرف می‌شوند. در صورت بروز تشنج درمان‌های دارویی می‌توانند تا حدود زیادی راه‌گشا باشند. با توجه به علائم بالینی، ممکن است بعضی بیماران به جراحی نیاز داشته باشند. دیالیز و پیوند کلیه در مواردی که نوروپاتی وجود دارد، از اقدامات شایع است. علاوه بر این بیماران مبتلا به سندرم COACH در برخی موارد به پیوند کبد نیاز دارند. کیفیت زندگی این افراد تا حدود زیادی به میزان درگیری‌های کلیوی و کبدی بیماران بستگی دارد.



سندرم میلر-دیگر

Miller-Dieker Syndrome ; MDS

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Miller-Dieker Lissencephaly Syndrome, MDLS
- Classical Lissencephaly Syndrome

توصیف بیماری (Description)

سندرم میلر یک اختلال ژنتیکی نادر است که اولین بار در سال ۱۹۶۳ توسط پروفیسور میلر و سپس در سال ۱۹۶۹ توسط پروفیسور دیگر و همکارانش توصیف شد. مشخصه‌ی اصلی این سندرم، الگوی غیرطبیعی تکامل و رشد مغز می‌باشد. به عبارت دقیق‌تر لایه‌ی کورتکس مغز این افراد صاف و بدون شیار است که به این حالت اصطلاحاً لیسنسفال^۱ گفته می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع و بروز این بیماری به خوبی شناخته شده نیست، اگرچه تخمین زده شده که بروز آن تقریباً یک در ۱۰۰,۰۰۰ تولد زنده است.

علت بیماری (Etiology)

سندرم میلر-دیگر در اثر شکستگی و حذف قطعه‌ای از کروموزوم موجود در ناحیه‌ای نزدیک به انتهای بازوی کوتاه (p) کروموزوم ۱۷ (17p13.3) ایجاد می‌شود و اندازه‌ی این ناحیه حذف شده در افراد مبتلا متفاوت است. در این ناحیه ژن‌های مهمی که در مسیرهای تکاملی مغز جنین نقش دارند، وجود دارد. علائم سندرم میلر-دیگر در اثر حذف ژن‌های این ناحیه ایجاد می‌گردد، مثلاً مشخص شده است، ژن PAFAH1B1 (نام دیگر این ژن LIS1 می‌باشد) پروتئینی کد می‌کند که در مسیر انتقال پیام در حین تکوین مغز نقش دارد و جهش یا حذف این ژن مسئول لیسنسفال^۱ و دیگر ویژگی‌های دیسمورفیک چهره‌ای مشاهده شده در این بیماران می‌باشد و یا از بین رفتن ژن دیگری به نام YWHAE در همان ناحیه، باعث افزایش شدت لیسنسفال^۱ در افراد مبتلا به سندرم میلر دیگر می‌شود. احتمالاً سایر ژن‌های موجود در ناحیه حذف شده با ایجاد علائم متنوع در سندرم میلر-دیگر مرتبط است. همچنین جهش‌های نقطه‌ای در این ژن‌ها نیز می‌تواند باعث این بیماری گردد.

علائم بالینی (Clinical Features)

در حالت طبیعی لایه خارجی یا قشر خاکستری مغز به منظور افزایش سطح و در نتیجه افزایش کارایی مغز دارای شیارهای متعدد و فراوانی می‌باشد (تصویر ۱).

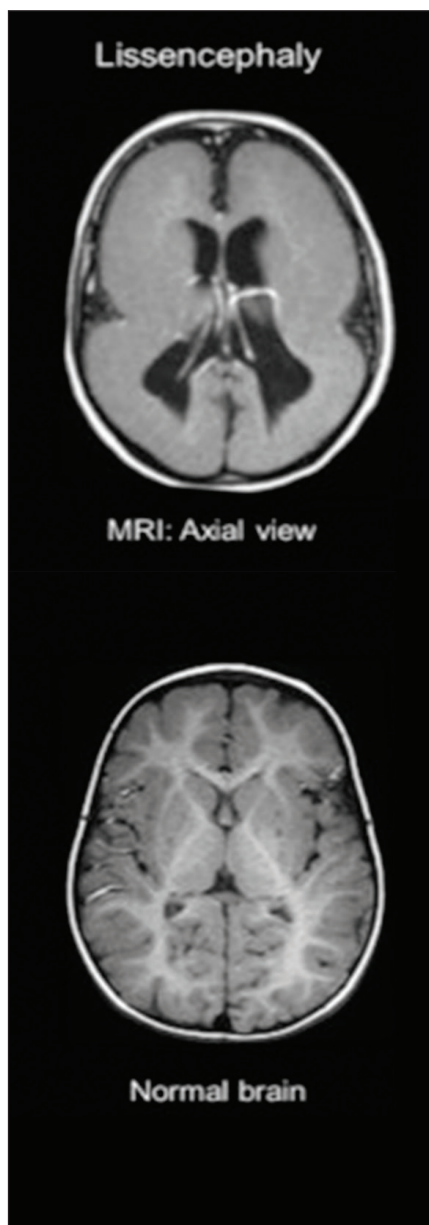
این لایه در افراد مبتلا به میلر-دیگر به طور غیرطبیعی صاف و یا دارای شیار کمتری است که می‌تواند از حالت صافی کامل کورتکس مغز تا فرم‌های خفیف‌تر ضایعه متغیر باشد.

علاوه بر این بطن‌های مغزی این افراد اتساع یافته^۱ است و استخوان جمجمه این افراد ضخیم^۲ می‌باشد.

این ناهنجاری‌های مغزی باعث عقب ماندگی ذهنی^۳، رشدی آهسته^۴، تأخیر تکاملی^۴، تشنج^۵، اسپاسم عضلانی یا هایپوتونی و مشکلات تغذیه‌ای^۶ می‌شود.

معمولاً تشنجه‌ها قبل از شش ماهگی و در مواردی از بدو تولد آغاز می‌شوند. معمولاً هر چقدر سطح مغز صاف‌تر باشد باعث ایجاد علائم شدیدتری از این اختلال می‌گردد.

علاوه بر لیسنسفال، افراد مبتلا به سندرم میلر-دیگر دارای علائم بارزی در چهره هستند (تصویر ۲) که از این علائم می‌توان به موارد زیر اشاره کرد :



- پیشانی برجسته (Prominent forehead)
- میکروسفالی (Microcephaly)
- برجستگی پشت سر (Prominent occiput)
- فرورفتگی دو طرفه‌ی شقیقه (Bitemporal hollowing)
- فرورفتگی در میانه‌ی چهره (Midface hypoplasia)
- چین اپی کانتوس (Epicanthic folds)
- هایپر تلوریسم خفیف (Mild hypertelorism)
- قرنیه‌ی کدر (Corneal clouding)
- بینی کوچک و سربالا (small and upturned nose)
- شکل غیر طبیعی و قرار گرفتن گوش‌ها پایین‌تر از حد طبیعی (Low-set and abnormally shaped ears)
- چانه‌ی کوچک (Micrognathia)
- برجسته شدن لب بالایی (Thickened upper lip)
- باریک شدن لب بالایی (Thin vermilion upper border)
- فیلتروم گرد (Round philtrum)
- شکاف کام (Cleft palate)

(تصویر ۱) تصویر MRI مربوط به حالت طبیعی و لیزنسفال جمجمه.

- ۱- Widened Cerebral Ventricles
- ۲- Calvarial Thickening
- ۳- Mental Retardation
- ۴- Developmental Delay
- ۵- Seizures
- ۶- Feeding Difficulties



(تصویر ۲) دو کودک مبتلا به سندرم میلر- دیکر که دارای ویژگی های نادر چهره ای از جمله بینی کوچک و رو به بالا، فیلتروم بلند و لب های بالایی باریک می باشند.



سایر علائم

- امفالوسل (Omphalocele)
- پنومونی ناشی از اسپراسیون (Aspiration Pneumonia)
- ناهنجاری های دستگاه تولید مثلی خارجی (Hypoplastic Male Extrenal Genitalia)
- ناهنجاری های چندانگانه از جمله ناهنجاری های مغز، کلیه، قلب، دستگاه گوارشی

۱۷۴

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پیش از تولد

نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS) یا آمنیوسنتز می تواند در ابتدای بارداری برای بدست آوردن یک نمونه کوچک از سلول های جنینی در حال رشد برای مطالعات کروموزومی (تست های سیتوژنتیک) استفاده شود. اما تشخیص زود هنگام جنین با استفاده از سونوگرافی قابل اعتماد نیست، زیرا طی ماه های اولیه ی دوره ی جنینی مغز به طور کامل، تکامل نیافته و صاف است. زوج هایی که دارای اندیکاسیون برای تشخیص قبل از تولد هستند بایستی با یک مشاور یا متخصص ژنتیک در مورد خطرات و مزایای این نوع آزمایش ها صحبت کنند.

تشخیص پس از تولد

تشخیص فرد مبتلا بر اساس علائم بالینی، تاریخچه ی خانوادگی، یافته های پاراکلینیکی صورت می گیرد، سپس به منظور تأیید از تست های ژنتیکی (سیتوژنتیکی و یا ملکولی) استفاده می شود.

تست های پاراکلینیکی که می تواند در تشخیص کمک کننده باشد، بررسی های رادیولوژیکی (MRI) یا (CT scan) و انجام تستی مثل الکتروانسفالوگرافی می باشد، که الکتروانسفالوگرافی این افراد غیر طبیعی (EEG abnormalities) می باشد. در الکتروانسفالوگرافی فعالیت الکتریکی همزمان شده میلیون ها نورون یا اصطلاحاً امواج مغزی با استفاده از الکترودهای قرار داده شده روی پوست سر ثبت می شود.

در نهایت به منظور تأیید نهایی می توان از تست های ژنتیکی نظیر FISH یا کاریوتایپ به منظور بررسی ناحیه ی حذفی استفاده کرد. در مواردی که به جهش نقطه ای وجود دارد از تکنیک های ملکولی بایستی استفاده کرد.



پیش‌آگهی (Prognosis)

طول عمر این افراد به شدت کاهش می‌یابد و اغلب آن‌ها در نوزادی یا اوایل کودکی فوت می‌کنند. در مطالعه‌ی صورت گرفته بر روی ۲۶ بیمار مبتلا، دیده شد که ۶ نفر تا قبل از ۴ سالگی فوت کردند. بر طبق گزارش مقالات بیشترین سن بقاء این مبتلایان ۱۷ سالگی گزارش شده است.

به طور کلی، امید به زندگی در این افراد با شدت لیسنسفال۱ ارتباط دارد. شایع‌ترین علت مرگ ناشی از پنومونی آسپیراسیون به علت کنترل ضعیف مسیرهای هوایی می‌باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بیشتر موارد سندرم میلر- دیگر اسپورادیک اتفاق می‌افتد (۸۰٪-۹۰٪)، یعنی جهش اتفاق افتاده به صورت جهشی جدید می‌باشد که به عنوان یک رخداد تصادفی هنگام تشکیل سلول‌های جنسی (تخمک یا اسپرم) و یا مراحل اولیه رشد جنینی رخ می‌دهد. در این حالت ریسک تکرار بیماری بسیار پایین و در حدود ۱٪ می‌باشد.

تقریباً ۱۲٪ افراد مبتلا به سندرم میلر- دیگر به صورت ارثی می‌باشد و اختلال کروموزومی را از یک والد حامل (غیر مبتلا) بازآرایی کروموزومی به نام جابه‌جایی متعادل به ارث می‌برند.

معمولاً جابه‌جایی متعادل در سلامت خود فرد حامل اختلالی ایجاد نمی‌کند، اما ممکن است هنگام تشکیل گامت در میوز به جابه‌جایی نامتعادل تبدیل شود. در نتیجه مبتلایان دارای بازآرایی‌های کروموزومی همراه با افزایش و یا فقدان ماده ژنتیکی در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ می‌باشند، که منجر به علائم بارز سندرم میلر- دیگر می‌شود.

در این حالت جهش به صورت الگوی غالب به ارث می‌رسد و ریسک تکرار در بارداری‌های بعدی بالا و در حدود ۲۵٪ می‌باشد. پس نیاز به تست ژنتیکی تشخیص پیش از تولد (PND) از جمله روش FISH بر روی نمونه ی آمنیوسنتز و یا CVS و بررسی حذف ناحیه ی کروموزومی در جنین می‌باشد.

توجه : برای تشخیص این حالت‌ها و در نتیجه امکان تخمین ریسک بروز مجدد، والدین می‌بایست کاریوتایپ گردند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

به طور کلی درمان این بیماران به طور حمایتی است و به این منظور همکاری تیمی از متخصصین مختلف ضروری می‌باشد. از جمله مشکلاتی که در این بیماران می‌بایست به آن توجه کرد، مشکلات تهدید کننده ی حیاتی می‌باشد مثل مشکلات قلبی، تشنج، پیش‌گیری از آسپیراسیون، پنومونی و عفونت‌ها می‌باشد.

به طور کلی اقداماتی که انجام می‌گیرد، شامل :

- به دلیل وجود مشکلات تغذیه ای مجبور به استفاده از NG^۱ تیوب هستند.
- حملات صرع در این بیماران می‌بایست کنترل گردد.
- مشکلات قلبی که در نوزادان وجود دارد بایستی حتما پیگیری شود.
- باخاطر رفع مشکلات در اندام‌های جنسی می‌بایست تحت نظر متخصص urologist قرار گیرند.
- ارجاع به متخصص ژنتیک به منظور بررسی‌های ژنتیکی ضروری و تخمین ریسک تکرار و به دنبال آن اقدامات لازم جهت جلوگیری از بروز مجدد بیماری.



پورنسفال مادرزادی Congenital Porencephaly

توصیف بیماری (Description)

پورنسفال یک ناهنجاری نادر است که سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. در این بیماری عروق مغزی جنین آسیب می‌بینند که نتیجه‌ی آن بروز هیدروسفال و تشکیل کیست در مغز جنین است. در اغلب موارد این کیست‌ها از مایع مغزی نخاعی پر می‌شوند و فشار درون جمجمه را افزایش می‌دهند. بسته به محل عارضه علائم از فردی به فرد دیگر متغیر است، ولی اغلب آن‌ها به عمل جراحی نیاز پیدا می‌کنند.

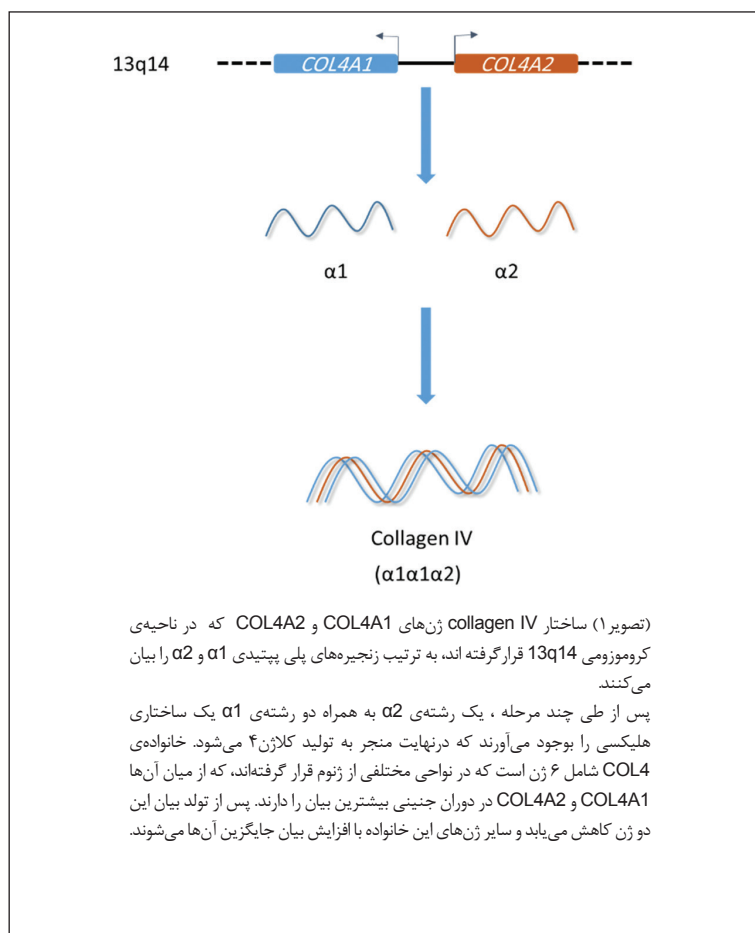
شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری بسیار نادر است و درمورد شیوع آن اطلاعات دقیقی در دسترس نیست ولی تاکنون حداقل هشت خانواده با این بیماری گزارش شده‌اند. هر دو جنس به یک نسبت مبتلا می‌شوند. طول عمر آن‌ها به شدت آسیب مغزی بستگی دارد.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش در ژن COL4A1 رخ می‌دهد و از توارث اتوزوم غالب پیروی می‌کند. این ژن که در موقعیت 13q14 قرار گرفته است، یکی از زیرواحدهای ضروری برای ساخت کلاژن نوع ۴ را کد می‌کند. کلاژن نوع ۴ یک مولکول هتروتریمر است که در دوران جنینی از ترکیب دو زنجیره ی آلفا ۱ و یک زنجیره ی آلفا ۲ بوجود می‌آید (تصویر ۱).

۱۷۶





زیرواحد آلفا-۱، همان زنجیره ای است که توسط ژن COL4A1 تولید می‌شود که یک نقش بسیار کلیدی در رشد و نمو جنین دارد و در مراحل اولیه‌ی تکوین بیان آن به شدت افزایش می‌یابد. این کلاژن درغشاء پایه بسیاری از بافت‌ها وجود دارد و پایداری آن را افزایش می‌دهد. در صورت بروز جهش در این ژن ساختار طبیعی کلاژن به درستی تشکیل نمی‌شود و استحکام بافت‌ها از جمله عروق خونی مغز تضعیف می‌شود که به دنبال آن پارگی عروق و سکنه‌ی هموراژیک^۱ رخ می‌دهد. در این افراد، طی زایمان به علت فشار به سر احتمال آسیب به عروق مغزی افزایش می‌یابد، با این وجود این اتفاق می‌تواند قبل از تولد نیز رخ دهد. به دنبال خونریزی، کیست‌هایی در مغز تشکیل می‌شوند که معمول‌ترین ویژگی بالینی این نوزادان محسوب می‌شود و در MRI به وضوح قابل رویت هستند. هیدروسفالی یکی دیگر از علائم شایع در این نوزادان است که به دنبال افزایش فشار مغزی در دوران جنینی، بروز پیدا می‌کند. در برخی موارد جهش به گونه‌ای است که پپتید معیوب به درستی تا نمی‌خورد و در شبکه آندوپلاسمی تجمع پیدا می‌کند. این تجمعات در عملکرد سلول اختلال ایجاد می‌کنند که در نهایت منجر به آپوپتوز گسترده‌ی سلول‌ها می‌شود. علاوه بر این، این اختلال می‌تواند سبب نشت کلسیم از شبکه آندوپلاسمی، و کلسیفه شدن نواحی مختلف مغز شود که در اسکن‌های مغزی قابل رویت هستند. این رسوبات می‌توانند باعث اختلال در توانایی‌های ذهنی فرد شوند.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم و شدت آن‌ها از فردی به فرد دیگر بر اساس جایگاه ایجاد کیست و اندازه آن بسیار متفاوت است. بعضی افراد ممکن است فقط دارای علائم فیزیکی خفیفی باشند در حال که بعضی بیماران به عوارض ناتوان کننده مبتلا می‌شوند. تشخیص افراد مبتلا معمولاً در یک سال اول زندگی صورت می‌گیرد.

برخی از مهمترین علائم بیماری شامل موارد زیر است:

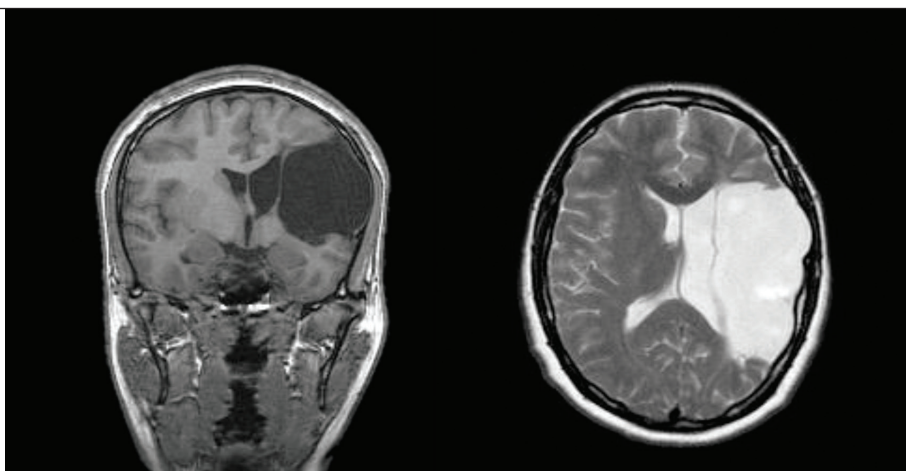
- وجود حفره‌ها یا کیست‌هایی در اسکن‌های مغز
- اختلال در رشد و بدست آوردن مهارت‌ها
- شل بودن عضلات
- حملات صرعی (Epileptic Seizures)
- میکروسفالی یا ماکروسفالی
- عقب ماندگی ذهنی (MR)

برخی علائم دیگر با شیوع کمتر که ممکن است مشاهده شوند شامل موارد زیر می‌باشند:

- مشکل در تکلم
- فلج یک طرف (Hemiplegia)
- فلج تمام اعضاء (Tetraplegia)
- هیدروسفالی (Hydrocephalus) به دلیل تجمع CSF در جمجمه

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص پورنسفالی می‌تواند پیش یا پس از تولد از طریق تست‌های مختلف صورت گیرد. تست‌ها انجام شده به منظور تأیید تشخیص و یا تشخیص افتراقی شامل MRI، CT scan و یا اولتراسوند پیش از تولد است که می‌تواند جنین مبتلا را تشخیص دهد (تصویر ۲). در صورت وجود جهش شناخته در خانواده می‌توان برای تشخیص جنین از نمونه CVS و یا آمنیوسنتز استفاده کرد.



(تصویر ۲)

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

نفوذ بیماری تقریباً ۱۰٪ است ولی مواردی نیز گزارش شده اند که علی‌رغم وجود جهش در آن‌ها، علائم بیماری را نشان نداده اند.

چنانچه واریانت بیماری در یکی از والدین وجود داشته باشد، خطر ابتلای هر کدام از فرزندان آن‌ها تقریباً ۵۰٪ است. در صورت مشاهده ی یک فرزند بیمار در خانواده، ضروری است که وجود واریانت پاتوژنیک در والدین بررسی شود. در ۲۷٪ موارد این بیماری تک‌گیر است و آلل بیماری زا در والدین وجود ندارد در نتیجه خطر ابتلای فرزند بعدی اندک است، ولی در صورت تأیید واریانت پاتوژنیک در یکی از والدین خطر بروز بیماری در هر بارداری ۵۰٪ است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد، و بیشتر آن‌ها محدود به بهبود علائم بیماری می‌شوند. داروهای ضد تشنج (مانند والپروات و کاربا مازپین) برای کاهش حملات صرع و تشنج استفاده می‌شوند. شانت مغزی برای کاهش فشار مغز و برطرف کردن هیدروسفالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. جراحی مغز به منظور برداشت کیست‌ها می‌تواند در شرایط خاص صورت گیرد. برای برخی از کودکان که با مشکلات گفتاری مواجه هستند، گفتار درمانی می‌تواند سودمند باشد. فشار خون این افراد باید به طور منظم کنترل شود و در صورت نیاز مداخلات دارویی صورت بگیرد. نهایتاً برای افراد مبتلا مشکلات اسکلتی - عضلانی فیزیوتراپی برای حفظ و یا افزایش قدرت عضلات می‌تواند مفید باشد.



شیزنسفالی Schizencephaly

توصیف بیماری (Description)

شیزنسفالی یک بدشکلی مادرزادی مغز می‌باشد که شیارها یا شکاف‌های غیرطبیعی در دو نیمکره مغز بوجود می‌آید. علائم بیماری می‌تواند شامل تأخیر رشد، تشنج و مشکلات ارتباطی مغز و نخاع باشد. افراد با شیزنسفالی همچنین ممکن است میکروسفالی، هیدروسفالی، ناتوانی ذهنی، فلج جزئی یا کامل و هیپوتونی را نشان دهند. شدت علائم به فاکتورهای زیادی از قبیل میزان شکاف و اینکه آیا یافته‌های غیرطبیعی دیگری نیز در مغز وجود دارد بستگی دارد. اگرچه که علت شیزنسفالی بطور دقیق مشخص نیست، اما فاکتورهای ژنتیکی و غیر ژنتیکی متعددی در ارتباط با این بیماری شناخته شده است. درمان به طور کلی شامل فیزیوتراپی و داروهای ضد تشنج می‌باشد. در مواردی که بیمار به هیدروسفالی مبتلا باشد، یک شانت توسط عمل جراحی به منظور انتقال مایع به بخشی از بدن که قابلیت جذب داشته باشد در مغز کار گذاشته می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع این بیماری در انگلستان حدود ۱ در ۷۰,۰۰۰ می‌باشد. بیماری معمولاً در بدو تولد تشخیص داده می‌شود.

۱۷۹

علت بیماری (Etiology)

جهش در ژن‌های متعددی سبب بروز این بیماری می‌شود که اغلب آن‌ها در تشکیل عروق مغزی در دوران جنینی نقش دارند. در این بیماری به علت خون رسانی نامناسب به مغز تعدادی از سلول‌ها از بین می‌روند و در نتیجه یک شکاف عمیق در یکی از نیمکره‌های مغز تشکیل می‌شود که می‌تواند توسط مایع مغزی نخاعی پر شود. $EMX2$ ، $SIX3$ ، SHH ، $COL4A1$ مهم‌ترین ژن‌هایی هستند که نقایص آن‌ها به وفور در بیماران گزارش شده است. اغلب موارد این بیماری تک‌گیر هستند ولی موارد توارثی اندکی نیز گزارش شده‌اند، که در بیشتر آن‌ها عملکرد ژن $EMX2$ با اختلال مواجه شده است. ژن $EMX2$ در ناحیه‌ی مغز قدامی^۱ بیشترین بیان را دارد و یک نقش مهم را در تکوین این ناحیه از مغز و کورتکس ایفا می‌کند. سایر ژن‌ها در موارد کمتری مشاهده شده‌اند. $SIX3$ و SHH نقش مهمی در شکل‌گیری صحیح لب‌های مغزی به واسطه‌ی مسیر پیام‌رسانی sonic hedgehog برعهده دارند. اختلال در این دو ژن در سایر ناهنجاری‌های مغزی مادرزادی از جمله هولوپروزنسفالی نیز گزارش شده است. جهش‌های ژن $COL4A1$ که به عنوان عامل اصلی بیماری پورنسفالی شناخته می‌شود، در شیزنسفالی نیز به صورت تک‌گیر گزارش شده است. مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌ای در پاتوژنز این بیماری نقش دارند از این رو انتظار می‌رود در آینده ژن‌های بیشتری در رابطه با این بیماری گزارش شوند.

علائم بالینی (Clinical Features)

- | | |
|---|--------------------|
| علائم شیزنسفالی می‌تواند شامل موارد زیر باشد: | • ناتوانی ذهنی |
| • تأخیر رشد | • فلج کامل یا جزئی |
| • تشنج | • هیپوتونی |
| • میکروسفالی | • هیدروسفالی |

• تأخیر رشد

• همی پارزی

• عدم تشکیل یا هیپوپلازی جسم پینه‌ای

• اختلالات الکتروانسفالوگرافی

• کیست پورنسفالیک^۱

• دوبینی

تشخیص بیماری (Diagnosis)

شیزنسفالی به طور معمول بوسیله CT اسکن یا MRI تشخیص داده می‌شود. هر دو این تکنیک‌ها می‌توانند به منظور شناسایی اختلالاتی مانند شیار یا شکاف‌های نامعمول در افراد مبتلا استفاده گردند. در بعضی موارد نیز، شیزنسفالی را می‌توان به صورت PND پس از هفته ۲۰ بارداری توسط

اولتراسوند تشخیص داد. اگر وجود شکاف توسط اولتراسوند دیده شد، توصیه می‌شود از جنین در حال رشد به منظور تأیید تشخیص، MRI تهیه شود. از تست بررسی جهش در ژن‌های مسبب بیماری نیز می‌توان به منظور تأیید تشخیص استفاده کرد. این مورد مخصوصاً در مواردی که بیماری به صورت خانوادگی بروز پیدا می‌کند، اهمیت دارد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

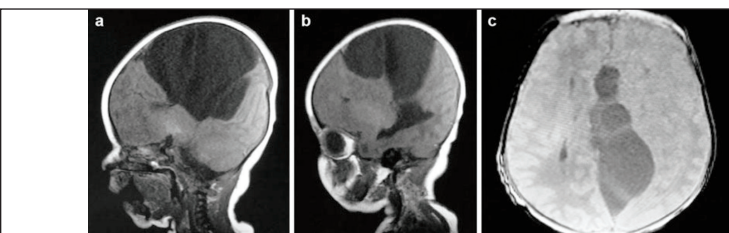
اکثر موارد این بیماری تک‌گیر هستند، با این وجود موارد خانوادگی نیز گزارش شده‌اند که الگوهای توارثی متفاوتی (اتوزوم غالب یا مغلوب) را نشان داده‌اند. بیشتر موارد خانوادگی، مربوط به واریانت‌های ژن EMX2 است. در صورت مشاهده واریانت‌های بیماری‌زای این ژن، باید احتمال موزایسم گنادی را مد نظر قرار داد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

انتخاب بهترین راهکار درمانی به علائم و شدت آسیب مغزی در فرد بستگی دارد. مدیریت تشنج این بیماران با داروهای ضد صرع یکی از خطوط اولیه درمان است. حدود یک سوم این بیماران به این داروها پاسخ نمی‌دهند. برای کنترل تشنج‌های این دسته از مبتلایان عمل‌های جراحی (مانند فرونتو تمپورال لوپکتومی^۲) انجام می‌شود. کاردرمانی و فیزیوتراپی در بهبود توانایی‌های حرکتی فرد مفید است. در مواردی که هیدروسفالی وجود دارد، شانت گذاری انجام می‌شود.

با توجه به محل شکاف و میزان آسیب مغزی، پاسخ افراد به درمان متفاوت است. به عنوان مثال کودکانی با یک شکاف کوچک در یکی از نیمکره‌های مغز، اختلالات حرکتی در یک سمت بدن را نشان می‌دهند که وضعیت آن‌ها با فیزیوتراپی

تا حدودی بهبود می‌یابد، در حالی که شکاف‌های بزرگ‌تر که هر دو نیمکره را درگیر می‌کند با ناتوانی‌های شدید ذهنی و اختلالات حرکتی گسترده در دست‌ها و پاها مواجه هستند. پیش‌آگهی بیماری با توجه به میزان آسیب مغزی در افراد مختلف متفاوت گزارش شده است.



^۱ - Porencephalic Cyst

^۲ - Frontotemporal Lobectomy



دیس ژنزی مغزی Cerebral Dysgenesis

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Brain Malformation

۱۸۱

توصیف بیماری (Description)

به تکامل غیر عادی مغز گفته می‌شود که به آن مالورماسیون مغزی نیز گفته می‌شود. این بیماری می‌تواند در اثر هر کدام از ۴ مورد زیر باشد :

مغز به طور کامل شکل نگرفته باشد، مغز رشد غیر عادی داشته باشد، مغز تقسیمات ناقص داشته باشد، مغز دارای سازمان بندی ناقص می‌باشد.

هرگونه اتفاقی که در روند تکامل مغز اختلال ایجاد کند باعث ایجاد بدشکلی و یا عدم وجود برخی بخش‌های مغز می‌شود. این موضوع در نهایت باعث از دست رفتن عملکرد صحیح مغز می‌شود.

شدت این بدشکلی در افراد مختلف می‌تواند متفاوت باشد. در صورت شدید بودن این اختلال، یک یا ترکیبی از حالاتی نظیر صرع، فلج مغزی، مشکلات ذهنی و مشکلات حسی در این افراد ایجاد می‌شود. هرگونه آسیبی در هر زمانی از دوران جنینی می‌تواند باعث ایجاد این بدشکلی شود گرچه که ۲۰ هفته اول بارداری در این مورد از اهمیت بسیار بالاتری برخوردارند.

این بیماری یکی از دلایل ایجاد فلج مغزی می‌باشد و بنا به شدت بدشکلی مغزی علائم آن در افراد مبتلا متفاوت خواهد بود. اگر والدین به این موضوع مشکوک شوند که که کودک رشد عادی خود را ندارد و در روند تکامل آن اختلال وجود دارد، وجود یا عدم وجود این بدشکلی مغزی توسط نورولوژیست بررسی می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

تاکنون این بیماری در هفت بیمار (۴ پسر و ۳ دختر) گزارش شده است.



علت بیماری (Etiology)

وجود موتاسیون‌های ژنتیکی، عفونت، تب و تروما همگی احتمال وقوع این بدشکلی را افزایش می‌دهند ولی وجود یک یا چند مورد از این فاکتورها اصلاً به این معنی نیست که کودک حتماً بیماری را نشان خواهد داد. یکی از راه‌های بدن برای مبارزه با عفونت‌ها تولید سایتوکاین‌ها می‌باشد که نهایتاً وارد جریان خون و سیستم عصبی نوزاد شده و باعث افزایش احتمال ایجاد آسفیکسی و التهاب می‌شوند که می‌تواند سیستم عصبی فرد را دچار مشکل کند.

از جمله عفونت‌هایی که در ایجاد دیس ژنزی مغزی نقش مهمی دارند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد :

- سایتومگالوویروس (CMV)

- سرخجه (Rubella)

- Herpes Simplex Virus (HSV)

- سیفلیس

- توکسوپلاسموز

- آبله مرغان

تب‌های دوران بارداری هم می‌توانند در نهایت باعث ایجاد یک پاسخ التهابی شدید و مخرب شوند که بر تکامل مغز آثار سوء می‌گذارد.

علائم بالینی (Clinical Features)

شدت آسیب در افراد متفاوت است. علائمی که بعد از تولد پزشک را مشکوک به این بیماری می‌کنند شامل موارد زیر می‌باشد :

تشنج‌های دوران کودکی، کاهش قدرت عضلات، تأخیر در راه افتادن کودک، تأخیر در تکامل، وزن نگرفتن و ناتوانی در رشد، افزایش یا کاهش اندازه سر، کاهش نمره آپکار، ناتوانی‌های ذهنی، ناتوانی در کنترل سر، ناتوانی در کنترل بدن، اختلالات ادراری سایکوموتور، حرکات گردشی چشم.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

استفاده از روش‌های تصویربرداری در درجه اول بعد از تولد کمک‌کننده هستند. از جمله این روش‌ها می‌توان به اولتراسوند جمجمه، CT scan و MRI اشاره کرد. در تحقیقات اخیر به وجود ژن‌هایی که ممکن است در ایجاد بیماری نقش داشته باشند پی برده شده است. به همین دلیل است که انجام تست‌های ژنتیکی و آنالیز کروموزومی نیز توصیه می‌شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان‌ها معطوف به علامت‌های ایجاد شده در فرد هستند. تشخیص زود هنگام در این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است چرا که رشد مغز تا بعد از تولد نیز ادامه دارد. ممکن است که مغز بتواند با به کارگیری مسیرهای جدید شدت این علائم را کاهش دهد.



بیماری وون هیپل لیندائو Von Hippel-Lindau Disease

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• VHL syndrome • VHL • Lindau Disease • Familial Cerebelloretinal Angiomas

توصیف بیماری (Description)

وون هیپل لیندائو یک سندرم سرطان ارثی است که شاخصه‌ی اصلی آن پیدایش تومور در بافت‌های مختلف است. این بدخیمی‌ها به طور عمده در سیستم عصبی، کلیه و چشم دیده می‌شوند، ولی به طور کلی محل تشکیل آن‌ها متغیر است به طوری که در اعضای مختلف یک خانواده نیز شدت و محل بروز تومورها متفاوت است. از این رو این بیماران در تمام طول زندگی مورد بررسی‌های کلینیکی مستمر قرار می‌گیرند تا در صورت بروز هرگونه تومور به سرعت اقدامات درمانی مناسب آغاز شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

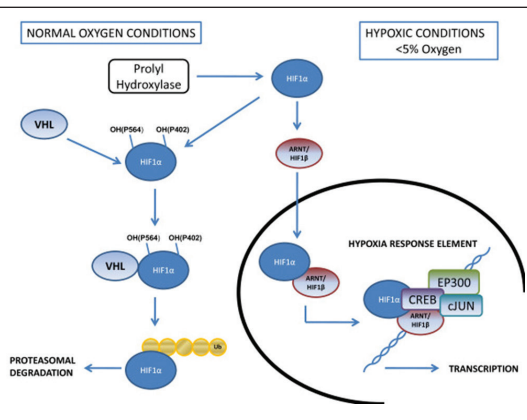
بروز این بیماری حدود ۱ در ۳۶,۰۰۰ تولد است. هر دو جنس را به یک میزان درگیر می‌کند و فراوانی آن در نژادهای مختلف تقریباً یکسان است. میانگین عمر افراد حدود ۴۹ سال است. علائم بیماری در هر سنی می‌توانند خود را نشان دهند. ولی میانگین سن تشخیص حدود ۲۶ سال است. اصلی‌ترین علت مرگ، کارسینومای کلیه و همانژیوبلاستومای سیستم عصبی است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت جهش‌های هتروزیگوت در ژن VHL(3p25.3) رخ می‌دهد.

این پروتئین به عنوان یک سرکوب‌کننده‌ی تومور عمل می‌کند و جهش‌های آن در بدخیمی‌های متعددی گزارش شده‌اند. اصلی‌ترین نقش VHL تنظیم فعالیت یک فاکتور رونویسی به نام HIF1 است که در شرایط هیپوکسی بیان یک سری ژن‌ها را افزایش می‌دهد که نتیجه‌ی نهایی آن تحریک رشد سلولی و رگ‌زایی است.

در شرایط عادی که اکسیژن به میزان کافی در دسترس سلول قرار دارد، پروتئین HIF1 توسط آنزیم پرولیل هیدروکسیلاز، هیدروکسیله می‌شوند. این پروتئین‌های هیدروکسیله توسط VHL شناسایی، بومی‌کوتینه و در نهایت تجزیه و حذف می‌شوند. در شرایط هیپوکسی که



(تصویر ۱) نقش VHL در تنظیم عملکرد پروتئین HIF1. پرولیل هیدروکسیلاز به عنوان یک حسگر اکسیژن در سلول عمل می‌کند و در حضور اکسیژن فاکتور رونویسی HIF1 را هیدروکسیله می‌کند. این هیدروکسیلاسیون باعث شناسایی HIF1 توسط VHL می‌شود. سپس HIF1، VHL را بومی‌کوتینه می‌کند. اغلب پروتئین‌هایی که به بومی‌کوتین متصل می‌شوند در پروتئازوم تخریب می‌شوند. در شرایط کمبود اکسیژن پرولیل هیدروکسیلاز غیرفعال می‌شود و مسیر تجزیه‌ی HIF1 متوقف می‌گردد. در نتیجه HIF1 به هسته منتقل شده و با کمک سایر فاکتورهای رونویسی بیان برخی ژن‌های موثر در بقای سلول و تحریک رگ‌زایی را افزایش می‌دهد.



سطح اکسیژن به کمتر از ۵٪ می‌رسد، آنزیم پرولیل هیدروکسیلاز فاقد کارایی لازم است و هیدروکسیلاسیون و تجزیه‌ی HIF1 متوقف می‌شود که نتیجه‌ی آن تجمع HIF1 در سلول، انتقال آن به هسته و رونویسی از ژنهایی است، که برای بقای سلول در شرایط هیپوکسی ضروری هستند. بیان این ژن‌ها در طولانی مدت منجر به تمایز عروق جدید در بافت می‌شوند تا اکسیژن رسانی به بافت تسریع شود. در صورت بروز جهش‌های غیرفعال‌کننده در VHL، تنظیم منفی فعالیت HIF1 با اختلال مواجه می‌شود، به گونه‌ای که HIF1 در شرایط غیر هیپوکسی نیز در سلول تجمع پیدا می‌کند و فعالیت خود را ادامه می‌دهد. نتیجه‌ی این رویداد تشکیل کلاف‌هایی از رگ‌های خونی، ایجاد توده‌های سلولی و کیست در نواحی مختلف بدن است، از این رو علائمی مانند: کارسینومای کلیه، فئوکروموسیتوم، کیست‌های کلیوی، همانژیوبلاستوما، همانژیومای ریه و انواع بدخیمی‌ها به وفور در این بیماران گزارش می‌شوند.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم VHL بین افراد مختلف مبتلا و حتی اعضای مبتلا مربوط به یک خانواده متغیر است. این سندرم یک علامت شاخص ندارد و در هر اندامی از بدن و در هر سنی می‌تواند خود را نشان دهد. اما به طور کلی در اندام‌های مختلفی تومورهایی می‌توانند ظاهر شوند. همانژیوبلاستوما شایع‌ترین تومور ایجاد شده در این افراد می‌باشد. این یک تومور خوش خیم است که در مغز، نخاع و گاهی اوقات در شبکیه (تصویر ۲) می‌تواند بروز کند که در این حالت می‌تواند به از دست دادن بینایی منجر شود (retinal angioma). اگرچه این تومورها خوش خیم هستند، با این وجود به واسطه فشاری که به بافت‌های مجاور (مغز و نخاع و شبکیه) وارد می‌کنند منجر به علائمی مانند سردرد، تهوع و استفراغ، ضعف و از دست دادن هماهنگی ماهیچه (ataxia) می‌شوند. احتمال دیگر این است که در اطراف همانژیوبلاستوما کیست‌هایی که از مایع پر شده اند تشکیل شوند که خود سبب بروز علائم می‌شوند. علامت شایع دیگر توموری به نام نئوکروموسیتوما است که غدد آدرنال را درگیر می‌کند. این تومور معمولاً سبب علائم نمی‌شود اما گاهی اوقات به واسطه‌ی افزایش بعضی هورمون‌های خاص از غده آدرنال سبب افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب و افزایش تعریق می‌گردد. یکی دیگر از علامت‌های شایع VHL ابتلا به توموری به نام کارسینومای سلول کلیوی^۱ می‌باشد که تا سن ۶۰ سالگی، حدود ۷۰ درصد مبتلا به این تومور مبتلا می‌شوند. این تومور در مراحل اولیه خود معمولاً بدون علامت است و اگر مداخله‌ای صورت نگیرد منجر به از دست رفتن کلیه‌ها و نهایتاً مرگ می‌شود. کارسینومای سلول کلیوی اصلی‌ترین علت مرگ در افراد مبتلا به VHL شناخته می‌شود. اندولنفاتیک ساک تومور^۲ نیز ممکن است در گوش داخلی افراد مبتلا ظاهر شود. این تومور خوش خیم است اما در صورت عدم انجام مداخله مناسب می‌تواند از دست دادن شنوایی و همچنین ضعف در ایجاد تعادل را به همراه داشته باشد علائمی که کمتر شایع می‌باشند شامل موارد زیر است:

۱۸۴

- تومورهای خوش خیم اندام‌های تناسلی
- همانژیومای کبد، طحال و ریه

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص VHL می‌تواند بر اساس علائم و تظاهرات بالینی ذکر شده و یا تست ژنتیکی بررسی جهش‌های ژن VHL صورت گیرد. در مورد دوم می‌توان افراد مبتلا در یک خانواده را که به یک جهش



(تصویر ۲) تومور شبکیه در بیماری وون هیلپ لیندائو



خاص مبتلا هستند شناسایی و به منظور انجام مداخلات زودهنگام پیگیری کرد.

تست‌هایی که برای تشخیص بالینی استفاده می‌شوند شامل موارد زیر است:

- MRI مغز و نخاع برای بررسی وجود همانژیوبلاستوما
- Fundoscopy برای بررسی آنژیومای شبکیه
- بررسی ناحیه شکمی توسط MRI یا اولتراسوند
- بررسی متابولیت‌های کاتکول آمین در خون یا ادرار به منظور بررسی وجود فئوکروموسیتوما
- نکته قابل توجه در مورد تست بررسی جهش ژن VHL این است که در حدود ۱۰٪ افرادی که به واسطه علائم بالینی تشخیص داده شده‌اند، هیچ جهشی در VHL به وسیله تکنیک‌های مرسوم تشخیص داده نمی‌شود و نیاز به تست‌های دقیق‌تر دارد. گاهی اوقات نیز جهش در ژن مذکور فقط در بافت‌های مبتلا وجود دارد که در این صورت فرد موزاییک است و باید برای تأیید جهش از بافت درگیر بیوپسی تهیه شود.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

بیماری از الگوی توارثی اتوزوم غالب پیروی می‌کند و نفوذ آن کامل است. بنابراین در صورت تأیید بیماری، احتمال بروز آن در فرزندان و خواهر و برادر فرد، ۵۰٪ است. اکثر افرادی که به این بیماری مبتلا هستند آلل بیماری را از والدین خود به ارث برده‌اند. موارد نوظهور به ندرت گزارش شده‌اند، بنابراین در صورت سالم بودن والدین احتمال وجود موزاییسم گنادی باید مدنظر قرار داده شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

در صورت تشخیص سریع بیماری و انجام بررسی‌های کلینیکی مداوم، می‌توان عوامل اصلی تهدید کننده‌ی حیات را شناسایی، و با انجام یک سری مداخلات پزشکی میزان مرگ و میر در بیماران را کاهش داد. این امر نیازمند تهیه و تکمیل پروتکل‌های غربالگری، برای تشخیص زودهنگام و پیگیری وضعیت بیماران است. بررسی‌های کلینیکی سالیانه برای همه‌ی بیماران ضروری است. وضعیت کلیه‌ها در طول عمر باید به طور مداوم بررسی شود. گاهی اوقات پیوند کلیه و دیالیز ضروری است. تومورهای کلیوی اغلب کوچک هستند ولی در صورتی که اندازه‌ی آن‌ها از ۳ سانتیمتر عبور کند، خطر بالقوه‌ای برای متاستاز وجود دارد. انجام RFA یا کرایوتراپی به خصوص در مراحل اولیه که اندازه تومور کوچک است، می‌تواند مدنظر قرار داده شود. کرایوتراپی برای ضایعات چشمی نسبتاً بزرگ نیز می‌تواند استفاده شود در حالی که ضایعات کوچکتر اغلب با لیزر درمانی مدیریت می‌شوند.

همانژیوبلاستوماهای دستگاه عصبی اغلب خوش خیم هستند ولی لازم است که اندازه‌ی آن‌ها دائماً مورد بررسی قرار بگیرند. با توجه به اندازه و محل قرارگیری آن‌ها ممکن است انجام عمل جراحی ضروری باشد.

تقریباً تمام روش‌های درمانی موجود برای این بیماری به واسطه‌ی عمل جراحی صورت می‌گیرند و درمان دارویی مناسبی در حال حاضر در دسترس نیست. چندین دارو در مرحله‌ی کارآزمایی بالینی قرار دارند که نتایج برخی از آن‌ها امید بخش بوده است. به عنوان نمونه اثرات مثبت داروی sunitinib^۱ روی کارسینومای سلول کلیوی در یکی از این کارآزمایی‌ها گزارش شده است. با این حال استفاده از این دست داروها نیازمند مطالعات بیشتری است.



میلومنگوسل Myelomeningocele

توصیف بیماری (Description)

نقایص لوله‌ی عصبی (NTD) یک گروه از ناهنجاری مادرزادی است که در آن دستگاه عصبی جنین به درستی تکامل نمی‌یابد. در واقع این گروه از بیماری‌ها از جدی‌ترین و شایع‌ترین نقایص مادرزادی می‌باشد که به علت بسته نشدن و یا بسته شدن ناقص لوله‌ی عصبی در حال تکوین در طول ماه اول زندگی رویانی ایجاد می‌گردد. در این نوع اختلال براساس اینکه مغز یا نخاع در گیر باشد، چند حالت ایجاد می‌شود. نقص در انتهای بالایی لوله‌ی عصبی (مغز) در حال تکوین سبب انسفالالی (Anencephaly) اگزنسفالالی (Exencephaly) و انسفالوسل (Encephalocele) می‌شود. نقص لوله‌ی عصبی در ناحیه‌ای شامل سر، گردنی و سینه‌ای نیز سبب کرانیوراکیشیزیس (Craniorachischisis) می‌گردد که این موارد با بقاء تا چند ساعت بعد از تولد فقط سازگاری دارند و بیشتر از این زنده نمی‌مانند. همچنین نقایص لوله عصبی می‌تواند از نوع اسپینا بیفیدا (Spina Bifida) باشد که انتهای پایینی لوله‌ی عصبی (ستون فقرات) به طور کامل بسته نمی‌شود. از جمله ی این نوع NTD، میلومنگوسل (Myelomeningocele) و میلوسل خاجی-کمری (Lumbosacral Myelocele) می‌باشد که مبتلایان دچار فلج کامل و یا جزئی اندام‌های فوقانی بعلاوه بی‌اختیاری روده و اختلال در مثانه هستند. به صورت کلی میلومنگوسل یکی از شدیدترین شکل‌های اسپینابیفیدا^۱ به‌شمار می‌رود و همانطور که ذکر شد، در این بیماری قسمتی از پرده‌ی مننژ به همراه طناب عصبی در یک نقطه، از ستون فقرات بیرون می‌زند.

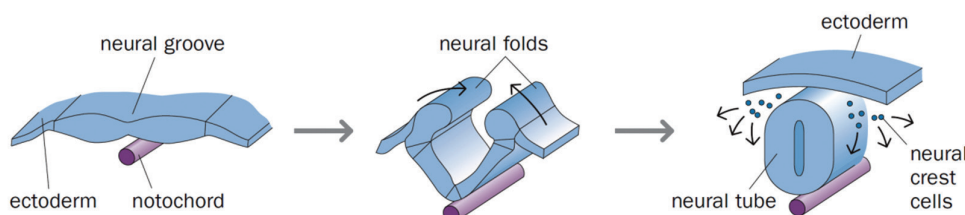
۱۸۶

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع بیماری در ایالات متحده حدود ۱ در ۱۰۰۰ تا ۱ در ۲۰۰۰ است. بیماری در جمعیت Caucasian شایع‌تر می‌باشد.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری یکی از شدیدترین شکل‌های اسپینابیفیدا به‌شمار می‌رود. در این بیماری قسمتی از پرده‌ی مننژ به همراه طناب عصبی در یک نقطه، از ستون فقرات بیرون می‌زند. این اختلال به علت نقص در بسته شدن لوله‌ی عصبی در ماه اول دوران جنینی رخ می‌دهد. در اوایل بارداری لایه‌ی اکتودرم بوسیله‌ی سیگنال‌هایی که از نوتوکورد دریافت می‌کند چین خوردگی‌هایی



(تصویر ۱) چگونگی تکوین سیستم عصبی. در هفته‌های نخست بارداری به واسطه‌ی سیگنال‌هایی که توسط نوتوکورد آزاد می‌شود، صفحه‌ی عصبی که در لایه‌ی اکتودرم قرار دارد به سمت نوتوکورد چین می‌خورد تا شکاف عصبی (neural fold) تشکیل شود. پس از مدتی دو طرف این شکاف به یکدیگر می‌چسبند و تحت عنوان ساختاری به نام لوله‌ی عصبی (Neural tube) از اکتودرم جدا می‌شود. حدود روز ۲۸ بارداری دو انتهای لوله‌ی عصبی مسدود، و ساختار آن تکمیل می‌شود. این ساختار در نهایت سیستم عصبی مرکزی را ایجاد می‌کند. سلول‌های Neural crest که طی نورولاسیون آزاد می‌شوند، با مهاجرت به سایر نواحی، نقش‌های مختلفی را بر عهده می‌گیرند



پیدا می‌کند که با گذشت زمان دوطرف این فرورفتگی به یکدیگر نزدیک شده و در نهایت به هم می‌چسبند تا لوله‌ی عصبی شکل بگیرد. پس از چند روز، ابتدا و انتهای لوله‌ی عصبی نیز مسدود می‌شوند و ساختار اولیه‌ی سیستم عصبی مرکزی شکل می‌گیرد. اختلال در هر کدام از مراحل این فرآیند منجر به بروز شکل‌های مختلف نقایص لوله‌ی عصبی می‌شود. این فرآیند توسط مکانیسم‌های مولکولی بسیار پیچیده‌ای تنظیم می‌شود، از این رو در بسیاری از سندرم‌ها و اختلالات ژنتیکی مادرزادی، نقایص لوله‌ی عصبی از جمله میلو مننگوسل به عنوان یک علامت جانبی دیده می‌شود که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به تریزومی ۱۳ و ۱۸ اشاره کرد. نشان داده شده است که پلی مورفیسم‌های ژن MTHFR در بروز این بیماری موثر هستند. مطالعات نشان داده‌اند که بین کمبود فولیک اسید و بروز این نقایص ارتباط وجود دارد. در ایالات متحده‌ی آمریکا با مصرف گسترده‌ی فولات توسط مادران باردار، به طور چشمگیری از بروز انواع NTD از جمله میلو مننگوسل در نوزادان کاسته شد. همه‌ی این شواهد نشان می‌دهد که بین متابولیسم فولیک-اسید و این بیماری یک رابطه‌ی معنادار وجود دارد. دیابت بارداری، چاقی و مصرف داروهای ضد صرع مانند والپروئات سدیم در دوران بارداری از دیگر مواردی هستند که احتمال بروز بیماری در نوزادان را افزایش می‌دهد. طور کلی به نظر می‌رسد، ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی در اتیولوژی این بیماری نقش دارند

علائم بالینی (Clinical Features)

نوزاد متولد شده مبتلا به میلو مننگوسل ممکن است یک ضایعه کیسه مانند بیرون زده در پایین ستون فقرات خود داشته باشد (تصویر ۲). این ضایعه به طور عمده از مایع مغزی-نخاعی (CSF) پر شده است و اندازه آن نیز در بیماران مختلف متفاوت است. همچنین در این بیماران تجمع CSF در مغز سبب افزایش اندازه سر و آسیب احتمالی به مغز خواهد شد. علائم دیگر شامل موارد زیر است:

- از دست دادن کنترل ادرار یا مدفوع
- از دست دادن کامل یا جزئی حس
- فلج کامل یا جزئی پاها
- ضعف در ناحیه لگن و پاها
- شکل نامعمول پاها
- رشد مو در ناحیه ساکرال
- فرورفتگی ناحیه ساکرال
- مننژیت

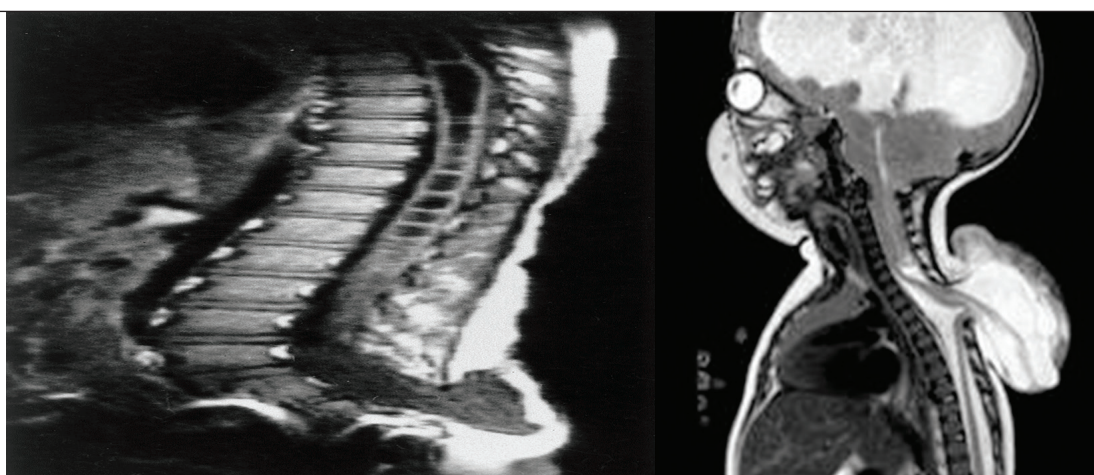


(تصویر ۲) ضایعه کیسه مانند بیرون زده در پایینی ستون فقرات



تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص میلو مننژو سل پیش از تولد از طریق غربالگری سرم مادر بین هفته‌های ۱۵-۲۰ بارداری صورت می‌گیرد. این نقص مادر زادی سبب بالا رفتن یکی از اجزای سرم به نام آلفا فیتوپروتئین (AFP) می‌شود که بعد از آن می‌توان اولتراسوند را به منظور قطعی‌تر کردن تشخیص بکار برد. اولتراسوند روش تشخیص دقیق و بی‌خطری است که می‌تواند اختلالات ساختاری در ستون فقرات یا هرگونه برجستگی را حتی قبل از هفته ۱۲ بارداری نشان دهد. پس از تولد نیز پزشک با معاینه بالینی به تشخیص می‌رسد (تصویر ۳).



(تصویر ۳)

پیش‌آگهی (Prognosis)

ترمیم سریع نقص نخاعی به وسیله جراحی، درمان با آنتی‌بیوتیک در جهت کاهش شیوع مننژیت و التهاب بطن‌های مغزی، پی‌گیری از عملکرد نامناسب سیستم ادراری و نیز تشخیص و اصلاح سریع هیدروسفالی، به مقدار قابل ملاحظه‌ای شانس بقا را در این کودکان افزایش داده است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

با توجه به اینکه عوامل متعددی می‌توانند در بروز این بیماری نقش داشته باشند، تخمین دقیق خطر بروز مجدد آن امکان پذیر نیست. ولی به طور کلی در صورت ابتلای یکی از فرزندان خانواده به یکی از اشکال NTD، ریسک بروز بیماری در سایر فرزندان حدود ۳٪-۸٪ است.

با توجه به بار شدید بیماری توصیه می‌شود در بارداری‌های بعد از مشاوره‌ی ژنتیک استفاده شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان نوزادان مبتلا به میلو مننژو سل نیازمند تلاش‌های هماهنگ تیمی از متخصصان از جمله جراح اعصاب، متخصص و جراح کودکان، اورولوژیست، فیزیوتراپ، کاردرمان، ارتوپد، مددکار اجتماعی و پرستار متخصص مراقبت ویژه می‌باشد. در نوزادانی که با این ناهنجاری متولد می‌شوند، ابتدا باید ضایعه با گاز استریل آغشته به نرمال سالین پوشانده شود و برای جلوگیری از مننژیت، آنتی‌بیوتیک برای او تجویز می‌شود. اگر شرایط نوزاد مناسب باشد، عمل جراحی باید در ۷۲ ساعت اول



برای بستن ضایعه انجام شود. کودک باید در هفته‌های بعد با فواصل کم معاینه و در صورت لزوم سونوگرافی از مغز انجام شود زیرا احتمال هیدروسفالی بعد از عمل جراحی وجود دارد. در صورت بروز هیدروسفالی درمان مناسب لازم است. اعصابی که عضلات پا را کنترل می‌کنند در پی این نقص به درستی کار نمی‌کنند، منجر به ضعف عضلات پاها و گاهی اوقات فلج پاها می‌شوند. در نتیجه کودکان مبتلا به دلیل ضعف عضلانی در پاها و کمر می‌توانند به مشکلات متعددی در پاها و ستون فقرات دچار شوند. در واقع انحراف ستون فقرات (اسکولیوز) در کودکان مبتلا به مننگومیئوسل شایع است که گاه نیاز به مداخلات پزشکی داد. اگر کودک دچار نقص اسکلتی مادرزادی در پاها، زانو‌ها و مفاصل لگن باشد، دخالت‌های ارتوپدی ضرورت می‌یابد. درصد زیادی از این بیماران در نهایت در بزرگسالی می‌توانند به کمک عصا یا سایر ابزار کمکی برای راه رفتن وارد جامعه شوند.

تقریباً در عملکرد مثانه همه بیماران دچار اختلال مننگومیئوسل، نقصان وجود دارد که درمان مناسب آن تجویز دارو و سونداژ متناوب مثانه است. حدود ۸۶٪ بیماران کنترل مدفوع دارند، ولی شکایت از یبوست بسیار شایع است. در مورد کنترل ادرار می‌توانند با روش‌هایی مثل تخلیه منظم و مکرر مثانه از بروز بی‌اختیاری ادرار پرهیز کنند. بیشتر کودکان مبتلا به مننگومیئوسل هوش طبیعی دارند، ولی اختلال یادگیری، تمرکز کم و نقص حافظه و مشکلات شناختی در برخی مبتلایان دیده می‌شود.

برای پیشگیری از نقایص لوله عصبی، همه خانم‌ها باید در دوران بارداری روزانه ۰/۴ تا ۰/۸ میلی گرم اسیدفولیک مصرف کنند. خانم‌هایی که یک کودک مبتلا به نقص لوله عصبی دارند و زنان مبتلا به دیابت و مبتلایان به صرع که برای جلوگیری از حمله‌های تشنجی مجبور به استفاده از والپروات سدیم یا کاربامازپین هستند، بهتر است روزانه ۴ میلی گرم اسیدفولیک از یک ماه قبل از بارداری تا ماه سوم بارداری مصرف کنند.

بخش پنجم

ناهنجاری‌های
قلبی و گردش خون



تترالوژی فالوت (TOF) Tetralogy of Fallot

توصیف بیماری (Description)

تترالوژی فالوت شایع‌ترین فرم نقص مادرزادی قلب همراه با سیانوز می‌باشد. سیانوز تغییر رنگ غیر طبیعی پوست به آبی است که به دلیل کاهش اکسیژن خون در گردش رخ می‌دهد. TOF شامل ترکیبی از چهار علامت مختلف قلبی است که شامل: نقص دیواره بین دو بطن (VSD)، شریان آئورتی که در جای مناسب خود قرار نگرفته است، تنگی شریان ریوی و بزرگ شدگی غیر طبیعی دیواره بطن راست قلب می‌باشد. شدت علائم وابسته به میزان جریان خون مسدود شده در بطن راست می‌باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

تترالوژی فالوت ۷٪-۱۰٪ موارد نقایص مادرزادی قلب (CHD) را شامل می‌شود. فراوانی آن حدود ۱ در ۳۰۰۰ تولد زنده است. این بیماری در جنس مذکر شایع‌تر است. این وضعیت در اغلب موارد در هفته‌های ابتدایی پس از تولد تشخیص داده می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

علت دقیق این بیماری تاکنون مشخص نشده است. با این وجود از توارث چندعاملی پیروی می‌کند و به نظر می‌رسد ترکیبی از عوامل ژنتیکی و غیرژنتیکی در بروز آن نقش دارند. دیابت مادری، مصرف الکل در دوران بارداری، ابتلای مادر به بیماری‌های ویروسی در دوران بارداری (به طور اختصاصی سرخچه)، و تغذیه نامناسب از جمله عوامل غیرژنتیکی هستند که خطر ابتلا به آن را در نوزادان افزایش می‌دهند. افزایش سطح فنیل آلانین در زنان باردار مبتلا به PKU، از دیگر عوامل موثر در بروز این بیماری است، از این رو بارداری در این خانم‌ها باید با مراقب‌های بیشتری همراه باشد. به نظر می‌رسد که بارداری خانم‌ها بعد از ۴۰ سالگی یک فاکتور خطر برای نوزادان آن‌ها محسوب می‌شود. علاوه بر موارد ذکر شده، نقش عوامل ژنتیکی متعددی در بروز این بیماری به اثبات رسیده است. TOF در مبتلایان به تریزومی ۲۱، ۱۸ و ۱۳ یک یافته معمول است. حذف کروموزومی در ناحیه کروموزومی 22q11 یکی از دلایل شایع در بروز آن است. جهش‌های ژن TBX1 که در این ناحیه قرار دارد از عوامل اصلی بروز این بیماری به شمار می‌رود. علاوه بر این، جهش‌های حذفی در این ناحیه با شکاف کام، هیپوپلازی تیموس و هیپوکلسمی نیز همراهی نشان می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌های متعدد در ژن MTHFR نیز استعداد ابتلا به این بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. جهش‌های هتروزیگوت در ژنهای JAG1، GATA6، ZFPM2، GATA4، NKX2-5 از دیگر عوامل ژنتیکی هستند که در بیماران مبتلا به تترالوژی فالوت گزارش شده‌اند. انتظار می‌رود با گذشت زمان و مطالعات بیشتر بر تعداد این ژن‌ها افزوده شود.

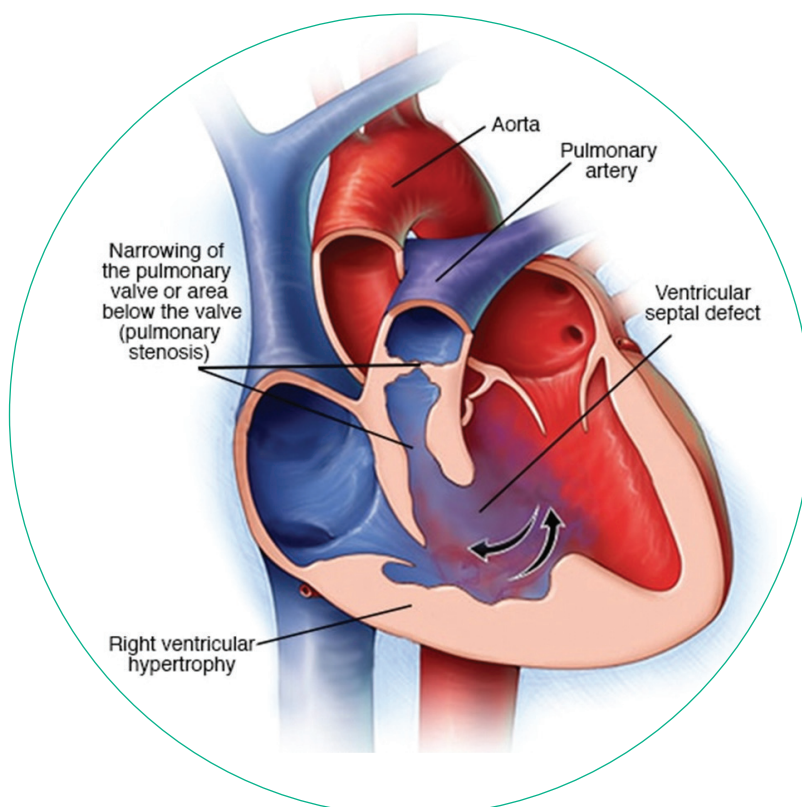


علائم بالینی (Clinical Features)

علائم تترالوژی فالوت از فردی به فرد دیگر می‌تواند بسیار متفاوت باشد. شدت علائم، که می‌توانند از خفیف تا شدید متغیر باشند، وابسته به میزان انسداد جریان خون از بطن راست قلب می‌باشد (تصویر ۱). تترالوژی فالوت دارای چهار علامت کلاسیک به قرار زیر است:

- تنگی شریان ریوی^۱ که با کاهش خروج خون از بطن راست قلب همراه است.
- نقص دیواره بین دو بطن^۲، که حفره‌ای بین دیواره دو بطن قرار دارد.
- هایپرتروفی بطن راست^۳، یا بزرگ شدن بیش از حد ماهیچه بطن راست.
- Overriding Aorta، که با وارد شدن همزمان خون از هر دو بطن قلب به آئورت همراه است.

علائم تترالوژی فالوت ممکن است در هر زمانی از هنگام تولد تا سال اول زندگی بروز کنند. شایع‌ترین علامت این اختلال سیانوز^۴ می‌باشد که با رنگ پوست (مخصوصاً در نوک انگشتان، لب و دهان) آبی یا کبود همراه می‌شود (تصویر ۲).



(تصویر ۱)

البته این یک علامت پاتوگنومونیک نمی‌باشد. سیانوز ممکن است در هنگام استراحت و یا گریه نوزاد رخ دهد. این کودکان ممکن است مشکل در تنفس داشته باشند (dyspnea) و در نتیجه مدت کوتاهی توانایی انجام بازی داشته باشند. بعضی از نوزادان و یا کودکان دوره‌های شدید سیانوز رو تجربه می‌کنند که با نام paroxysmal hypercyanotic شناخته می‌شود. این دوره‌ها با خستگی زود هنگام، تعداد زیاد تنفس و غیر پاسخگویی به صدای والدین مشخص می‌شوند که طول آن‌ها می‌تواند از چند دقیقه تا چند ساعت ادامه داشته باشد.

۱- Pulmonary Stenosis

۲- Ventricular Septal Defect

۳- Right Ventricular Hypertrophy

۴- Cyanosis



(تصویر ۲)

TOF با طیف گسترده‌ای از علائم دیگر شامل سوفل قلبی^۱ که با صداهای غیر طبیعی قلب همراه است، خستگی، کمبود اشتها، رشد ضعیف و انگشتان چماقی شکل می‌تواند همراه باشد. بعضی از نوزادان دچار افزایش تعداد سلول‌های خونی^۲، آنمی و یا مشکلات انعقادی خون می‌شوند. این مشکلات خونی مخصوصاً مشکل انعقادی می‌تواند منجر به تشکیل لخته‌هایی شود که می‌توانند همراه جریان خون جابجا شوند آمبولی و به عنوان مثال سبب کاهش یا انسداد جریان خون در مغز شوند سکنه مغزی. در بعضی موارد ارتباط بین آنورت و شریان ریوی، که به طور معمول پیش از تولد قطع می‌شود، باز باقی می‌ماند (مجرای شریانی باز)^۳.

در این حالت با توجه به اندازه این ارتباط، علائم بالینی مختلفی شامل افزایش تعداد تنفس، عفونت‌های تنفسی مکرر و خستگی زودرس بروز می‌کنند.

شدیدترین فرم TOF با نام pseudotruncus arteriosus شناخته می‌شود. این حالت با انسداد شدید جریان خون از بطن راست و عدم شکل‌گیری مناسب رگ‌های خونی و دریچه‌های ریوی^۴ همراه است. نقص دیواره بین دو بطن در این حالت شدیدتر است. سیانوز شدید، کاهش شدید اکسیژن خون در گردش و پلی‌سایتمی شدید از مشخصه‌های اصلی pseudotruncus arteriosus می‌باشد.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تأیید تشخیص TOF با معاینه‌های بالینی و فیزیکی صورت می‌گیرد. ممکن است چندین تست تخصصی شامل MRI اکوکاردیوگرام، الکتروکاردیوگرام، کاتتراسیون قلبی به منظور تشخیص مورد نیاز باشد. هنگامی که بررسی رادیولوژی انجام می‌شود ممکن است علامتی موسوم به coeur en sabot یا قلب شبیه بوت دیده شود. انجام تست‌های دوره‌ای اشباع اکسیژن خون و هموگلوبین نیز برای تشخیص کمک کننده است. معمولاً یک تست CBC برای تشخیص آنمی و یا پلی‌سایتمی صورت می‌گیرد. در بخش بالایی متمایل به چپ استخوان جناغ افراد مبتلا سوفل قلبی قابل شنیدن است.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

اغلب موارد این بیماری تک‌گیر هستند. به طور کلی در صورت وجود یک فرزند مبتلا به TOF در خانواده، ۱٪ خطر ابتلا به TOF و ۲٪ خطر ابتلا به سایر ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی وجود دارد. یک وضعیت پر خطر زمانی به وجود می‌آید که مادر به بیماری PKU مبتلا باشد. در این شرایط ضروری است که از چندماه قبل از حاملگی سطح فنیل آلانین خون مادر بررسی و در طول بارداری مدیریت شود.

۱- Heart Murmur
۲- Polycythemia
۳- Patent Ductus Arteriosus
۴- Pulmonary Atresia



پیش‌آگهی (Prognosis)

در زمان‌های قبل‌تر که مداخلات امروزی وجود نداشت، پیش‌آگهی TOF بسیار ضعیف بود. در گزارشی مربوط به ۱۰۰۰ بیمار با نقص مادرزادی قلبی از دهه ۱۹۳۰ میلادی، امید به زندگی متوسط ۱۲ سال بود. با مداخلات جراحی امروزی در یک مطالعه کوهورت، میزان امید به زندگی در ماه اول زندگی ۱۰۰٪، در سال اول زندگی ۹۳٪ و در ۵ سال اول زندگی ۹۳٪ گزارش شده است. تنها ۱۱٪ افراد در سال اول و ۴۲٪ افراد تا سال پنجم زندگی خود به یک جراحی ثانویه نیاز پیدا می‌کنند. به طور کلی در صورت انجام مداخلات مناسب کودکان مبتلا از طول عمر و کیفیت زندگی مناسبی برخوردار خواهند بود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

عمده‌ی مداخلات درمانی به واسطه‌ی جراحی صورت می‌گیرند. با توجه به نوع و شدت آسیب هر کدام از جراحی‌ها اصلاحی زیر می‌تواند صورت گیرد:

● Blalock-Tuassing Shunting Procedure

● Aortic/pulmonary Shunt

● Intracardiac Repair

● Balloon Pulmonary Valvuloplasty and/or Valve Replacement

بهترین زمان برای انجام این جراحی‌ها در طول نوزادی می‌باشد، اما انتخاب هر کدام از این اعمال بستگی به شدت و نوع آسیب موجود دارد. جراح سعی می‌کند تا شریان ریوی را به منظور افزایش جریان خون از بطن راست به ریه بازتر کند. برای اصلاح سوراخ بسته نشده در دیواره بین دو بطن، جراح از یک patch به این منظور استفاده می‌کند. با اصلاح دو مشکل مذکور، علائم دیگر بیماری نیز تا حد زیادی بهبود خواهد یافت.

برای کودکانی که قدرت کافی و یا جثه لازم را برای تحمل جراحی کامل ندارند، جراح یک جراحی موقت را انجام می‌دهد تا هنگامی که در سال‌های بعد، فرد آماده جراحی کامل باشد.

در این جراحی موقت، یک لوله یا شانت به یکی از شریان‌های اصلی که از آئورت منشعب می‌شود متصل می‌شود تا مقداری از خون فاقد اکسیژن کافی را وارد شریان ریوی کند. بدین ترتیب فرد تا هنگام جراحی کامل که این شانت برداشته خواهد شد تا حد زیادی از عوارض بیماری در امان خواهد بود.

پیش از جراحی می‌توان مداخلاتی به منظور کنترل علائم شامل نوشیدن مایعات به اندازه کافی (hydration)، بررسی منظم سطح هموگلوبین و خودداری از فعالیت‌های شدید را انجام داد. از داروی دیگوکسین و پروپرانولول نیز می‌توان به منظور کنترل آریتمی‌های قلبی و یا تندی ضربان قلب استفاده کرد. دوره‌های سیانوز یا هیپوکسی را می‌توان با تجویز اکسیژن برای فرد، مورفین و یا دیگر داروهایی که غلظت اکسیژن را افزایش می‌دهند مدیریت کرد.

بیکربنات سدیم نیز می‌تواند برای مدیریت اسیدوز استفاده شود. به منظور پیشگیری از عفونت‌های قلبی اندوکاردیت نیز گاهی اوقات آنتی بیوتیک تجویز می‌شود.

اگرچه ریسک بروز مجدد TOF در خواهر یا برادر آینده فرد مبتلا پایین است، با این وجود مشاوره ژنتیک نیز برای والدین و فرزندان مفید فایده خواهد بود.



فقدان دریچه‌ی سه‌لته Tricuspid atresia;TA

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Congenital agenesis of the tricuspid valve

توصیف بیماری (Description)

فقدان دریچه‌ی سه‌لته (TA) یک ناهنجاری قلبی مادرزادی نادر است که با عدم تشکیل مادرزادی دریچه‌ی سه‌لته تریکوسپید^۱ مشخص می‌شود. در واقع در این بیماری سه‌لته در دوران جنینی شکل نمی‌گیرد، در نتیجه ارتباط بین دهلیز راست و بطن راست قطع می‌شود. بدن بال این اتفاق خون نمی‌تواند از دهلیز راست وارد بطن راست شود، از این‌رو خون در دهلیز راست تجمع می‌یابد و تنها راه خروج آن وجود یک نقص در دیواره‌ی دهلیزهاست، به گونه‌ای که خون بتواند به واسطه‌ی آن از دهلیز راست، وارد دهلیز چپ شود. در اغلب (۹۰٪) موارد، Tricuspid atresia با نقایص دیواره‌ی بطن‌ها^۲، و نقایص دیواره‌ی دهلیزها^۳ همراه است. علاوه‌براین در ۱۵٪-۲۰٪ مبتلایان به آترزی دریچه‌ی سه‌لته، سایر آنومالی‌های قلبی مادرزادی مانند PDA نیز دیده می‌شود.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

حدود ۰.۳٪-۰.۵٪ کل موارد نقایص قلبی مادرزادی را شامل می‌شود. در هر دو جنس تقریباً به یک میزان دیده می‌شود. تاکنون گزارشی مبنی بر شیوع بیشتر بیماری در یک نژاد خاص منتشر نشده است. بیماری در بدو تولد علائم خود را نشان می‌دهد.

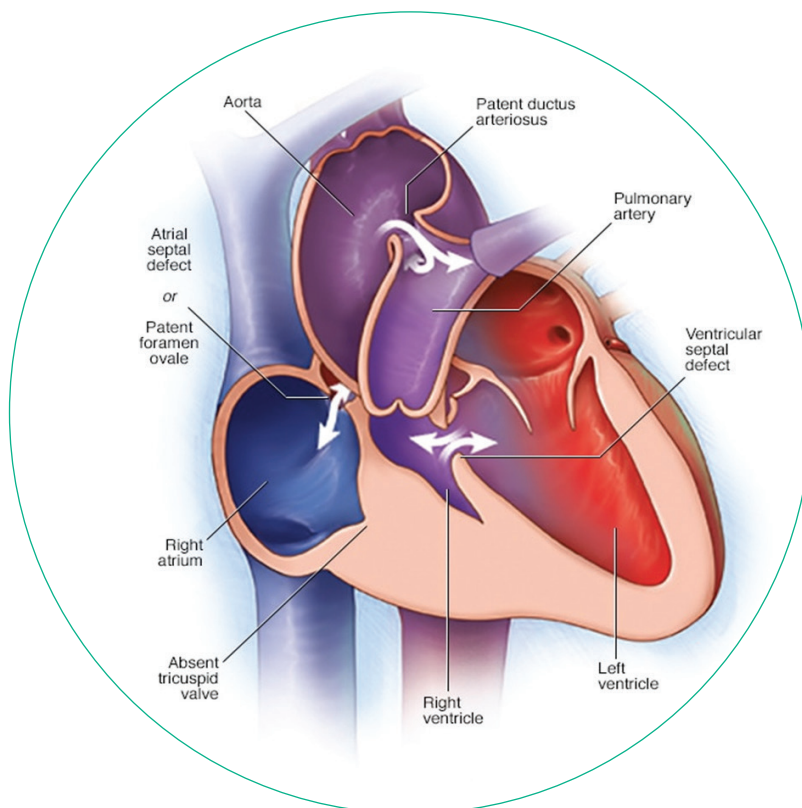
علت بیماری (Etiology)

علت دقیق این ناهنجاری تاکنون مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند. این ناهنجاری در ضمیمه‌ی بسیاری از سندرم‌ها از جمله سندرم داون دیده می‌شود. در یک مطالعه روی موارد ایزوله‌ی آترزی دریچه‌ی سه‌لته در ایتالیا، جهش در دو ژن ZFP2 و HEY2 در برخی بیماران گزارش شد (تصویر ۱). مصرف الکل و دخانیات در دوران بارداری و دیابت کنترل نشده، چاقی و سن بالای مادر از جمله عواملی هستند که احتمال بروز بیماری در نوزادان را افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف برخی از داروهای ضد سرع ضد آکنه (مانند isotretinoin، Claravis، Amnesteem) و داروهای مؤثر بر اختلال دوقطبی توسط مادر در دوران بارداری، ریسک ابتلای نوزادان به این ناهنجاری را بالا می‌برد.

۱- Tricuspid

۲- Ventricular Septal Defect (VSD)

۳- Atrial septal Defect (ASD)



(تصویر ۱) **آترزی دریچه‌ی تری‌کاسپید**. به فقدان دریچه‌ی تری‌کاسپید و عدم ارتباط بطن راست با دهلیز راست توجه فرمایید. این ناهنجاری در اغلب موارد با سایر آنومالی‌های قلبی همراهی نشان می‌دهد. در شکل، سه ناهنجاری VSD، PDA، و ASD قابل مشاهده هستند. خونی که در دهلیز راست تجمع می‌یابد از طریق این نقایص (ASD) وارد دهلیز چپ می‌شود.

علائم بالینی (Clinical Features)

نوزاد مبتلا به آترزی دریچه سه‌لته، پس از تولد و یا مدت کوتاهی پس از تولد علائم مربوط به آریتمی‌های قلبی را نشان خواهد داد. رنگ پوست این کودکان به دلیل سیانوز و کاهش اکسیژن رسانی به بافت‌ها، کبود است. همچنین یکی دیگر از نقص‌های شایع قلبی در این بیماران نقص دیواره بین دو دهلیز (ASD) یا بین دو بطن (VSD) می‌باشد. علائم دیگر این بیماران شامل موارد زیر است:

- سیانوز پیشرونده (Progressive Cyanosis)
- ضعف در تغذیه (Poor Feeding)
- تنفس سریع (Tachypnea)
- سوفل قلبی (Heart Murmur)
- افزایش خفیف اندازه قلب (Mild Cardiomegaly)
- کوتاهی تنفس (Shortness of Breath)
- رشد ضعیف (Slow Growth)



تشخیص بیماری (Diagnosis)

آترزی تریکوسپید را می‌توان پیش از تولد در هنگام انجام تست اولتراسوند روتین تشخیص داد. اولتراسوند پیش از تولد توانایی تشخیص رشد جنین و ناهنجاری مادرزادی از جمله قلب را داراست. پس از تولد نوزاد، یک معاینه فیزیکی می‌تواند علائم مربوط به سیانوز و صداهای غیر طبیعی قلب را مشخص سازد. معمولاً برای تأیید تشخیص از چندین تست دیگر به قرار زیر ممکن است استفاده گردد:

- الکتروکاردیوگرام (ECG)
- اکوکاردیوگرام
- رادیوگرافی قفسه سینه
- کاتتراسیون قلب
- MRI قلب

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

به طور کلی وجود سابقه‌ی ابتلا به آنومالی‌های قلبی مادرزادی در خانواده، ریسک بروز مجدد بیماری در خانواده را افزایش می‌دهد ولی تخمین میزان دقیق آن میسر نیست. هر چه تعداد افراد مبتلا و شدت ناهنجاری‌های بیشتر باشد به مقدار این خطر افزوده می‌شود. به طور کلی در صورت وجود سابقه خانوادگی نقص‌های قلبی کودک مبتلا به نقص قلب مادرزادی، یک مشاور ژنتیک در کنار متخصص قلب می‌تواند در تخمین ریسک‌های بروز مجدد در حاملگی‌های بعدی کمک کند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

اکثر بیماران مبتلا به آترزی تریکوسپید نیاز به نوعی درمان جراحی در طول سال اول زندگی دارند. روش جراحی بستگی به شدت آن و وجود سایر نقایص قلبی دارد. یک روش شانت‌گذاری برای اتصال گردش خون سیستمیک به گردش خون ریوی می‌باشد.

سریعاً پس از تولد کودک مبتلا به نارسایی آترزی تریکوسپید، ممکن است یک یا چند عمل جراحی برای افزایش جریان خون به ریه‌ها و جلوگیری از بازگشت خون ضروری باشد. دیگر جراحی‌ها یا روش‌ها ممکن است بعداً مورد نیاز باشد. این عمل‌های جراحی آترزی در پیچه سه‌لته را درمان نمی‌کند، اما در بازگردانی عملکرد قلب کمک‌کننده است. گاهی اوقات داروها برای کمک به علائم نقص قبل یا بعد از جراحی تجویز می‌شوند.

در اطفال متولد شده با آترزی در پیچه سه‌لته پیگیری منظم متخصص قلب جهت نظارت بر پیشرفت احتمالی و بررسی وضعیت بیمار، مورد نیاز است. بزرگسالان، ممکن است برای سایر مشکلات احتمالی نیاز به جراحی بیشتر یا مراقبت‌های پزشکی داشته باشند.



بلوک مادرزادی قلبی Congenital Heart Block

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Atrioventricular Block (AV)

توصیف بیماری (Description)

این حالت در اثر تداخل در انتقال پیام‌های الکتریکی که فعالیت نرمال و ریتمیک پمپ کردن قلب را کنترل می‌کنند ایجاد می‌شود و این اختلال می‌تواند در گره سینوسی-دهلیزی (AV node) و یا سیستم هدایتی His-Purkinje باشد. شدت علائم در بین افراد مختلف متغیر است. در صورتیکه هدایت پیام الکتریکی از گره سینوسی دهلیزی به گره دهلیزی-بطنی بلوک شود این حالت AV block نامیده می‌شود و در صورتی که این حالت در یک نوزاد دیده شود به آن بلوک مادرزادی قلبی گفته می‌شود. بر اساس شدت علائم این حالت به ۳ درجه تقسیم می‌شود.

۱۹۸

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

بیماری نادر است که هر دو جنس را به میزان یکسان درگیر می‌کند. میزان بروز آن در جوامع مختلف متفاوت است اما به طور کلی ۱ در هر ۲۰,۰۰۰ تا ۲۵,۰۰۰ گزارش شده است.

علت بیماری (Etiology)

در موارد بسیاری دلیل اصلی آن شناخته شده نیست. در برخی موارد سیستم هدایت پیام الکتریکی به خاطر انتقال آنتی بادی‌های مادری به جنین از طریق جفت تخریب می‌شود که اغلب این اتفاق به خاطر مبارزه سیستم ایمنی بدن مادر با یک عفونت داخل رحمی و یا در پاسخ به یک بیماری خودایمنی مثل بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام شده ممکن است فرم ژنتیکی این بیماری نیز موجود باشد که احتمالاً با الگوی اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. در موارد دیگری نیز ممکن است که این عارضه ثانویه به یک بیماری دیگر یا تومورهای قلبی ایجاد شود. دلیل دیگر این بیماری ایسکمی می‌باشد.

استفاده از برخی داروها مثل بتابلوک‌ها نیز می‌تواند بر روی هدایت پیام‌های الکتریکی تاثیر بگذارد. رفلکس بزولد-جاریش نیز نوعی انفارکسیون قلبی است و ناشی از تحریک گیرنده های بطنی موقت که سبب بلوک‌های دهلیزی-بطنی (از نوع موبیتز نوع یک) و یا بلوک کامل دهلیزی-بطنی می‌گردد.



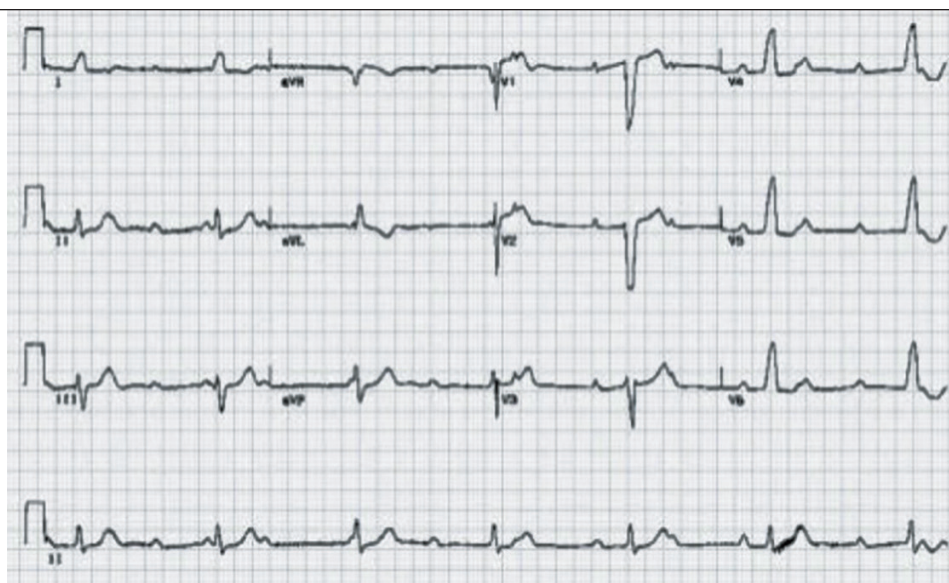
علائم بالینی (Clinical Features)

علائم فرم درجه ۱: انقباض دهلیزها نرمال است اما انقباض بطن‌ها کمی با تأخیر انجام می‌شود چرا که هدایت پیام الکتریکی از گره سینوسی دهلیزی با سرعت کمتری از حد نرمال انجام می‌شود. اگر این مدت زمان بیشتر از ۰.۲ ثانیه باشد به آن بلوک قلبی درجه اول^۱ اطلاق می‌شود. معمولاً افراد مبتلا به این حالت علامت خاصی را از خود نشان نمی‌دهند و در مواردی هم ممکن است این افراد خستگی‌های زودرس و مشکلات تنفسی را تجربه کنند (dyspnea).

علائم فرم درجه ۲: در این حالت تعداد ضربان کاهش می‌یابد زیرا برخی از سیگنال‌ها اصلاً از دهلیز به بطن‌ها نمی‌رسند تا انقباض ایجاد کنند. خود این فرم به ۲ نوع تقسیم بندی می‌شود:

نوع اول Mobitz I Type: در این نوع تأخیر پیش رونده‌ای بین ضربان‌ها وجود دارد تا اینکه در نهایت ضربان کم می‌شود. عواقب این حالت بیشتر شامل گیجی کوتاه مدت و خستگی‌های ضعیف می‌شود و به همین دلیل خطرناک تلقی نمی‌شود. **نوع دوم Mobitz II Type:** که نادرتر است و عواقب خطرناک‌تری دارد. ویژگی آن کاهش شدید تعداد ضربان‌هاست چرا که بیشتر این پیام‌های الکتریکی به بطن‌ها نمی‌رسند. در موارد بسیاری از این حالت افراد دچار خستگی‌های زودرس، مشکلات تنفسی و بیهوشی‌های اپیزودیک (syncope) می‌شوند. در برخی از موارد برای این افراد از دستگاه‌های pacemaker برای افزایش تعداد ضربان‌های قلب استفاده می‌کنند.

علائم فرم درجه ۳: این فرم، حالت کامل و در واقع بلوک قلبی مادرزادی کامل^۲ است زیرا که پیام‌ها اصلاً از دهلیزها به بطن‌ها نمی‌رسند و در واقع دهلیزها و بطن‌ها کاملاً مستقل از هم منقبض می‌شوند. این افراد ممکن است بیهوشی‌های اپیزودیک، قطع تنفس، کمبود انرژی^۳ و کاهش فشار خون را تجربه کنند. هم‌چنین این حالت می‌تواند باعث نارسائی احتقانی قلب^۴ شود. گیجی‌های اپیزودیک با یا بدون بیهوشی به خاطر فیبریلاسیون قلبی و یا آسیستول نیز ایجاد می‌شود. هم‌ینطور ممکن است بزرگ شدن قلب^۵ در این افراد اتفاق بیفتد.



(تصویر ۱) ECG مربوط به فرد مبتلا به نوع ۳ یعنی complete heart block

- ۱- First degree Heart Block
- ۲- Complete Congenital Heart Block
- ۳- Lethargy
- ۴- Congestive Heart Failure
- ۵- Cardiomegaly



تشخیص بیماری (Diagnosis)

PND برای بررسی این حالت گزینه شایعی است و می‌شود از تست‌های اکوکاردیوگرافی جنینی و الکتروکاردیوگرافی جنینی برای این کار استفاده کرد. اگر تشخیص قطعی اتفاق نیفتاد و یا پزشک ترجیح داد که تشخیص را بعد از زمان تولد انجام دهد، حتما باید تشخیص در دوران نوزادی و یا اوایل کودکی انجام شود. برای تشخیص همچنین می‌توان از بررسی‌های آزمایشگاهی مثل بررسی سطح الکترولیت‌ها و بررسی سطح تروپونین در صورت وقوع ایسکمی یا انفارکسیون استفاده کرد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

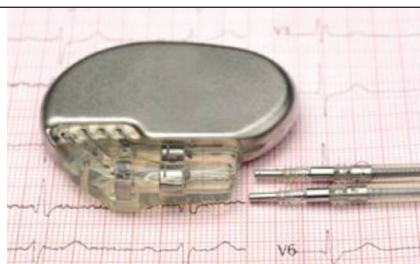
احتمال وقوع مجدد این حالت برای فرزند بعدی ۵٪ تا ۱۷٪ است و این ریسک برای بارداری‌های متعاقب آن به ۵۰٪ می‌رسد.

پیش‌آگهی (Prognosis)

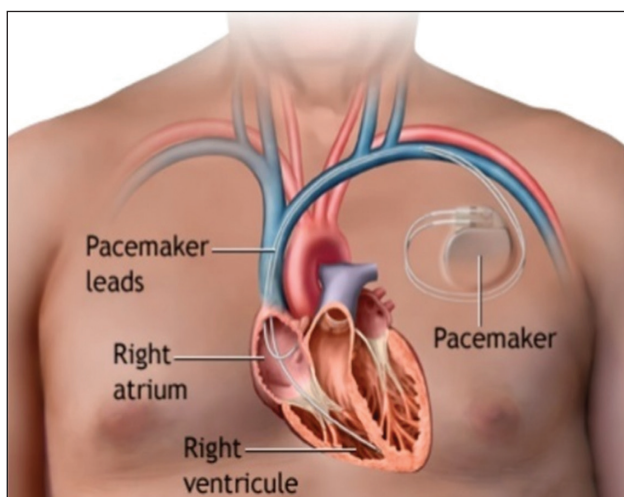
در مورد افراد با درجه بالای بلوک قلبی (درجه ۲ و ۳) که به صورت دائم از ضربان ساز استفاده نمی‌کنند پیش‌آگهی به خاطر احتمال وقوع سنکوپ و مرگ قلبی ناگهانی^۱ ضعیف است. پیش‌آگهی در مورد Mobitz I در صورتی که مدیریت و درمان اتفاق نیفتد نیز ضعیف است و با افزایش مرگ و میر همراه است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان‌های موجود عمدتاً درمان‌های علامتی و حمایتی هستند. در افرادی که فرم ملایم این بیماری را نشان می‌دهند ممکن است نیازی به درمان وجود نداشته باشد. در برخی موارد برای افراد مبتلا به نوع ملایم می‌شود از دارویی به نام آتروپین استفاده کرد که هدایت پیام‌های الکتریکی دهلیزی-بطنی را به صورت موقت افزایش می‌دهد. در موارد خاصی ممکن است پزشک استفاده از ضربان ساز را به صورت موقت یا دائم برای فرد مناسب بداند. استفاده از ضربان ساز به صورت دائم برای افرادی توصیه می‌شود که دارای حملات استوکس آدامز هستند و یا نارسائی احتمالی قلبی دارند و یا مبتلا به کاردیومگالی بسیار شدید هستند و یا در نوزادانی که تعداد ضربان بطنی آن‌ها کمتر از ۵۵ در دقیقه است.



در تصویر چپ دستگاه pacemaker و در تصویر سمت راست نحوه قرارگیری و موقعیت آن را نسبت به قلب مشاهده می‌کنید.





سندرم هنکم

Hennekam Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

- Lymphedema-Lymphangiectasia-Intellectual Disability Syndrome
- HenneKam Lymphangiectasia-Lymphedema Syndrome
- Intestinal Lymphagiectasia Lymphedema Intellectual Deficit Syndrome
- HKLLS

توصیف بیماری (Description)

سندرم هنکم یک بیماری نادر ارثی است که ناشی از ناهنجاری سیستم لنفاوی است. سیستم لنفاوی شامل شبکه‌ای از عروق است که در انتقال لنف و سلول‌های سیستم ایمنی در کل بدن نقش ایفا می‌کند. از ویژگی‌های این افراد، گشادی غیر طبیعی عروق لنفاوی (لنفانژکتازی)، به خصوص عروقی که مایع لنفاوی را به روده و از روده انتقال می‌دهد، ادم عروق لنفاوی (لنف ادم) و ویژگی‌های متمایز چهره‌ای (به عنوان مثال میانه‌ی صورت مسطح، پلک‌های پف کرده، چشم‌های بزرگ، گوش‌ها و دهان کوچک) می‌باشد. سایر ویژگی‌های رایج شامل ناتوانایی‌های فکری، تاخیر رشد، مشکلات تنفسی، کمپتوداکتیلی (خم شدن غیرطبیعی انگشتان دست و پا) و سین‌داکتیلی پوست (همجوشی پوست بین انگشتان و پا) می‌باشد. علائم و نشانه‌های بیماری معمولاً در هنگام تولد مشهود است و از فرد به فرد، حتی در افراد بیمار یک خانواده نیز متفاوت است. تاکنون برای این سندرم سه ژن عامل که از توارث اتوزوم مغلوب تبعیت می‌کنند، شناسایی شده است که این به علت هتروژنی ژنتیکی بیماری می‌باشد. درمان‌هایی که برای این بیماری وجود دارد، به صورت علامتی است و براساس علائم و نشانه‌های موجود در هر بیمار صورت می‌گیرد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

این بیماری بسیار نادر است و حدود ۵۰ مورد از آن تاکنون گزارش شده‌اند. بیماری در همه‌ی نژادها دیده می‌شود.

علت بیماری (Etiology)

سندرم هنکم یک بیماری ژنتیکی است که به علت نقص ساختاری در سیستم لنفاوی بدن رخ می‌دهد. تاکنون جهش در سه ژن *FAT4*، *CCBE1* و *ADAMTS3* در برخی از مبتلایان به این بیماری گزارش شده است. محصول ژن *CCBE1* در تشکیل و تمایز عروق لنفاوی در دوران جنینی نقش دارد. عملکرد پروتئین‌های *FAT4* و *ADAMTS3* به طور دقیق مشخص نیست، با این حال شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند *FAT4* در تنظیم اتصالات سلولی نقش دارد. در موارد متعددی هیچگونه جهش پاتوژنیک در این سه ژن، در مبتلایان یافت نشده است. انتظار می‌رود با گذشت زمان ژن‌های بیشتری در رابطه با این بیماری گزارش شوند. به‌طور کلی تصویر روشنی از مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز این بیماری در دست نیست و توصیف دقیق پاتوژنز این بیماری تحقیقات بیشتری را می‌طلبد.



علائم بالینی (Clinical Features)

لنفانژکتازی یا اتساع عروق لنفاوی، بویژه عروقی که در انتقال لنف از روده نقش دارند، تورم اندام‌ها بدلیل تجمع مایع لنفاوی و ویژگی‌های نامعمول چهره‌ای از مهمترین علامت‌های این سندرم هستند. لنفانژکتازی گاهی موجب فشار زیاد مایع لنف به دیواره عروق لنفاوی می‌شود که می‌تواند سبب پارگی آن‌ها گردد. این عروق آسیب دیده در روده می‌توانند باعث تجمع مایع و اختلال در جذب مواد غذایی، چربی‌ها و پروتئین‌ها شود. تجمع مایع لنف در حفره شکمی می‌تواند سبب آسیت گردد (chylous ascites). لنفانژکتازی همچنین می‌تواند موجب آسیب به کلیه‌ها، غده تیروئید، پلور، پریکارد قلب و پوست گردد. لنف ادم در سندرم هنکم معمولاً در هنگام تولد مشهود است و غالباً صورت و اندام‌ها را درگیر می‌کند. نوزادان شدیداً مبتلا به لنف ادم ممکن است تورم بسیار به علت تجمع مایع داشته باشند (hydrops fetalis). لنف ادم معمولاً دو طرف بدن را بصورت نامتقارنی درگیر می‌کند و با گذشت زمان بدتر می‌شود (تصویر ۱ و ۲).

هریک از علائم چهره‌ای زیر ممکن است در فرد مبتلا دیده شوند:



(تصویر ۱)

- Hypertelorism
- Gingival Hypertrophy
- Microcephaly
- Flattened Middle-Face and Nasal Bridge
- Puffy Eyelids
- Craniosynostosis

غالباً افراد مبتلا به سندرم هنکم از ناتوانی ذهنی خفیف تا شدید رنج می‌برند، اگرچه که بیشتر افراد مبتلا در محدوده خفیف و گاهی طبیعی قرار می‌گیرند. بسیاری از مبتلایان به این سندرم تأخیر رشد، مشکلات تنفسی، کامپتوداکتیلی و یا سین داکتیلی را نشان می‌دهند.

دیگر علائمی که ممکن است در فرد مبتلا مشاهده شوند در زیر لیست شده‌اند:



(تصویر ۲)

- Anemia (moderate to severe)
- Polysplenism
- Misplaced Kidneys
- Genital Anomalies
- Umbilical Hernia
- Heart Defects
- Hearing Loss
- Hirsutism
- Pectus Excavatum
- Scoliosis
- Clubfeet



علائم سندرم هنکم در میان افراد مختلف مبتلا، حتی افراد مبتلا در یک خانواده بسیار متفاوت است. میزان امید به زندگی بیماران بستگی به شدت و نوع علائم در آن‌ها از مرگ در کودکی تا بزرگسالی متفاوت است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

ابتدا به واسطه علائم بالینی موجود به این سندرم شک می‌شود. پس از انجام یک سری از تست‌های بیوشیمیایی و مشاهده هیپوگاماگلوبولینمی، آلبومین کاهش یافته، کاهش لنفوسیت‌های خون، افزایش آلفا-۱ آنتی تریپسین در مدفوع و همچنین بیوپسی از دئودنوم تقریباً تشخیص بیماری قطعی می‌شود. همچنین به کمک تکنیک‌های ژنتیک مولکولی مانند PCR و NGS می‌توان انواع جهش‌ها را در ژن جهش یافته شناسایی کرد. از این تکنیک‌های مولکولی می‌توان در تشخیص‌های پیش از تولد نیز استفاده کرد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

هر سه ژنی که در پاتوژنز این بیماری نقش دارند از الگوی توارث اتوزوم مغلوب پیروی می‌کنند. از این‌رو در صورت ابتلای یکی از فرزندان، احتمال بروز مجدد بیماری در فرزندان بعدی حدود ۲۵٪ است.

پیش‌آگهی (Prognosis)

پیش‌آگهی متغیر است و چندین بیمار با علائم بسیار شدید منجر به مرگ زودرس گزارش شده است.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

برای این بیماری نیز همانند تقریباً همه‌ی بیماری‌های ژنتیکی درمانی قطعی و اساسی وجود ندارد. درمان‌ها به صورت درمان حمایتی، مدیریتی و تسکینی می‌باشد. در حقیقت درمان‌ها به سمت علائم و مشکلات ایجاد شده در فرد، هدایت می‌شود. به منظور رسیدن به این هدف به تلاش‌های هماهنگ یک تیم متخصصان از جمله متخصصین اطفال، متخصصین ارتوپدی، متخصصین دندانپزشکی و دیگر متخصصان نیاز است.

بسیاری از بیماران نیازمند تغذیه وریدی با رژیم غنی از تری‌گلیسیریدهای با زنجیره‌ی متوسط و آلبومین می‌باشند. همچنین مکمل‌های ویتامینی و الکترولیت‌ها به همراه یک رژیم غنی از پروتئین مفید می‌باشد. لنفانژکتازی ریوی بسیار دشوار درمان می‌شود و می‌تواند در بزرگسالان بطور مداوم پیش‌رونده باشد. لنف آدم به شدت ناتوان‌کننده باشد و به مداخلات جراحی متعدد نیاز داشته باشد.



ناهنجاری‌های شریانی-وریدی

Arteriovenous Malformations (AVMs)

توصیف بیماری (Description)

AVM نوعی اختلال مادرزادی در سیستم عروقی هستند که شامل درهم پیچیدگی سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌هایی است که به صورت غیرطبیعی شکل گرفته‌اند و بوسیله یک یا تعدادی فیستول به هم متصل می‌شوند. علائم این بیماری معمولاً در اوایل بزرگسالی ایجاد می‌شود. به خاطر خوب شکل نگرفتن این رگ‌های خونی، خون‌ریزی به عنوان مهم‌ترین علامت بالینی AVM محسوب می‌شود. AVM‌ها در هر جایی از بدن ممکن است اتفاق بیفتند ولی AVM‌ها مغزی به خاطر اهمیت بالای آسیب‌هایی که ایجاد می‌کنند بیشتر مورد توجه هستند. AVM مغزی بیماری بسیار نادر است که کمتر از ۱٪ جمعیت عمومی را درگیر می‌کند.

۲۰۴

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت است اما به طور کلی طبق آمارهای گرفته شده از کشورهای استرالیا، سوئد و اسکاتلند شیوع آن از ۰/۸۹ تا ۱/۲۴ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر گزارش شده است.

علت بیماری (Etiology)

تا به حال علت ژنتیکی، دموگرافیک و یا محیطی ثابتی برای این حالت پیدا نشده است اما اینطور گمان می‌رود که AVM‌ها به خاطر تکامل غیرعادی رگ‌های خونی در رحم اتفاق می‌افتند و معمولاً از زمان تولد این حالت وجود دارد. در درصد بسیار کمی از بیماران، این حالت همراه با سایر بیماری‌های ارثی مثل نوروفیبروماتوز Von Hippel-Lindau دیده می‌شود. پاتوفیزیولوژی: سرخرگ‌های تغذیه کننده مستقیماً به سیاهرگ‌ها متصل می‌شوند و هیچ گونه بستر مویرگی وجود ندارد. سرخرگ‌ها دارای نقص در لایه عضلانی خود هستند. سیاهرگ‌ها هم معمولاً به خاطر سرعت بالای جریان خون از فیستول منبسط (dilated) هستند.

AVM‌ها از ۳ طریق باعث اختلال عملکردی نورولوژیک می‌شوند:

- خون‌ریزی ممکن است در فضای زیر عنکبوتیه، فضای داخل بطنی و از همه رایج‌تر در پارانشیم مغزی اتفاق بیفتد.
- در صورت نبود خون‌ریزی، ممکن است در نتیجه AVM تشنج اتفاق بیفتد که در ۱۵٪ تا ۴۰٪ بیماران این اتفاق می‌افتد.
- ندرتاً یک اختلال نورولوژیک پیش رونده در ۶٪ تا ۱۲٪ بیماران در طی دوره چند ماه تا چند سال ممکن است اتفاق

بیفتد.

علائم بالینی (Clinical Features)

سابقه سردرد در ۵۰٪ بیماران که دارای AVM مغزی هستند دیده می‌شود ولی در بسیاری از موارد ربط مستقیم به وجود AVM ندارد.

معمولاً علائم نورولوژیک در غیاب خونریزی و تشنج دیده نمی‌شوند و بروز این علامت‌ها در AVM‌های ساقه مغز و AVM‌های عمیق‌تر بیشتر است. این علامت‌ها با سن ارتباط دارند و در خانم‌ها بیشتر دیده می‌شوند.



در تصویر وقوع AVM در چندین بخش از سر و صورت نمایش داده شده است.

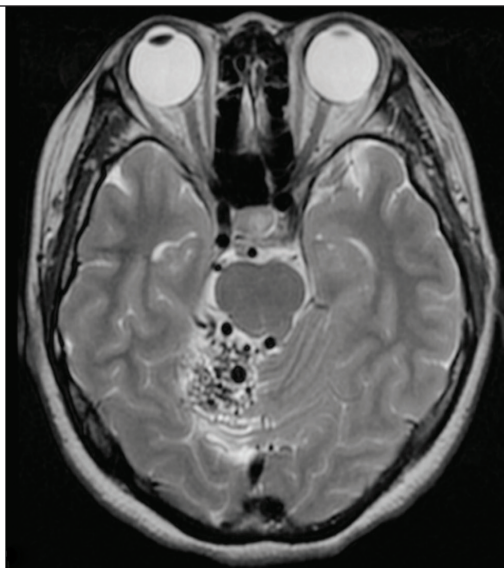
تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً از نظر بالینی، بیماری خاموشی است. لذا تشخیص تا زمان بروز علائمی همچون تشنج و خونریزی به تأخیر می‌افتد. میانگین سن تشخیصی بین ۲۰ تا ۴۰ سال است.

بررسی‌های تصویربرداری با کیفیت بالا راه اصلی تشخیص این بیماری است.

امروزه CT scan فقط در موارد اورژانس برای این بیماران درخواست می‌شود که می‌تواند خونریزی را نشان دهد و به ندرت در صورت بزرگ بودن AVM به تشخیص خود AVM نیز کمک کند.

بیشتر موارد AVM توسط MRI تشخیص داده می‌شوند.



در تصویر MRI وقوع یک AVM بزرگ را در مخچه راست مشاهده می‌کنیم.

Angiogram برای بررسی وضعیت همودینامیک لازم است و این بررسی خود برای برنامه ریزی‌های درمانی بسیار ضروری است. این بررسی بانسان دادن مورفولوژی AVM به تعیین الگوریتم درمانی کمک می‌کند.

۲۰۶

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

ریسک خونریزی ۴٪ است. یعنی در طی یک سال به ازای هر ۱۰۰ فرد مبتلا ۴ نفر خونریزی مغزی دارند. AVM یکی از دلایل ایجاد خونریزی مغزی در جوانان است به طوریکه خونریزی ناشی از AVM در مغز ۲٪ سکت‌های مغزی هموراژیک را شامل می‌شود.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

برنامه ریزی درمانی برای این بیماران بستگی به ریسک خونریزی‌های متعاقب دارد که این ریسک خود تحت تاثیر ویژگی‌های دموگرافیک، تاریخچه و ویژگی‌های آنژیوگرافیک فرد بیمار است. برای افراد با سابقه خونریزی نیاز به مداخلات درمانی برای جلوگیری از خونریزی‌های بعدی می‌باشد. در واقع این مداخلات برای افراد جوان‌تر که یک یا تعداد بیشتری از ویژگی‌های high-risk برای AVM را داشته باشند نیاز است اما برای افراد در سنین بالاتر و یا افرادی که ویژگی‌های پرخطر AVM را ندارند مداخلات علامتی و حمایتی توصیه می‌شود. روش‌های درمانی عبارتند از: درمان جراحی و خروج AVM، درمان اندوواسکولر (بستن عروق ناهنجار از طریق آنژیوگرافی) و گامانایف. بر اساس شرایط بیمار، اندازه و محل AVM یک یا ترکیبی از این درمان‌ها را می‌توان استفاده کرد.

بخش ششم

ناهنجاری‌های
چشم، گوش، صورت و گردن



میکروتیا Microtia

توصیف بیماری (Description)

یک بدشکلی مادرزادی است که شدت متغیری دارد و گوش خارجی و میانی را درگیر می‌کند به طوریکه یا تکامل کافی پیدا نکرده اند و یا بدشکل هستند.

این بدشکلی یا تنها یک طرف را درگیر می‌کند و یا هر دو طرف درگیر هستند که البته در ۹۰٪ موارد به صورت یک طرفه دیده می‌شود و از این رو بر توانایی شنوایی تاثیر می‌گذارد.

گوش میکروتیک از بقایای بافت غضروفی در کنار مقادیر متغیری از بافت نرم تشکیل شده است که از جای اصلی خود که متقارن با گوش نرمال دیگر است خارج شده است.

اینکه گوش در چه جهتی تغییر موقعیت داده باشد بستگی به میزان هایپوپلازی صورت دارد. بسته به شدت این آنومالی امکان تشکیل مجرا وجود دارد. میکروتیا می‌تواند خود به صورت یک بدشکلی مستقل وجود داشته باشد و یا می‌تواند در یک طیف از اختلالات مثل hemifacial microsomia (یک اختلال مادرزادی که رشد و تکامل نیمه پایینی صورت را معمولاً در یک سمت تحت تاثیر قرار می‌دهد) و craniofacial microsomia (طیفی از اختلالاتی که رشد جمجمه و صورت را قبل از تولد تحت تاثیر قرار می‌دهد) وجود داشته باشد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت است. اما میزان شیوع آن در ایالات متحده آمریکا ۱ تا ۵ مورد به ازای ۱۰,۰۰۰ تولد است. این در حالیست که میکروتیای دوطرفه به ازای ۱ در هر ۲۵,۰۰۰ مورد تولد در طول سال اتفاق می‌افتد.

علت بیماری (Etiology)

معمولاً دلیل این ناهنجاری ناشناخته است اما گاهی مصرف دارو و یا الکل در طول دوران بارداری، عوامل ژنتیکی، تحریکات محیطی و رژیم غذایی با میزان کم کربوهیدرات و فولیک اسید به عنوان عوامل خطر معرفی شده اند. عوامل ارثی و عروقی داخل رحمی هر دو به عنوان فاکتورهای موثر در ایجاد میکروتیا معرفی شده اند. در مطالعات بسیاری توارث این بیماری به صورت چندعاملی ثابت شده است. از جمله عوامل دیگر می‌توان به عفونت rubella (سرخجه) مادری در طی ۳ ماهه اول



بارداری اشاره کرد. مواجهه با عوامل تراتوژن خود می‌تواند باعث تغییر شکل گوش در آنومالی‌هایی نظیر hemifacial mac-rosomia شود. یکی از عوامل خطر بسیار شاخص مصرف داروهای ضد آکنه بنام آکوتان در طول بارداری می‌باشد. فاکتور دیگر دیابتی بودن مادر قبل از بارداری می‌باشد.

پاتوفیزیولوژی: از نظر آناتومیک گوش میکروتیک مشابه با ساختار مشاهده شده در هفته ۶ جنینی است. میکروتیا معمولاً به صورت آترزی و یا نبود مجرای شنوایی خارجی می‌باشد که نشان دهنده توقف در تکامل ساختار گوش است. در ابتدا گوش جهت گیری ventromedial دارد ولی هر قدر که صورت میانی و فک رشد می‌کند جهت گیری آن بیشتر خلفی - جانبی (dorsolateral) می‌شود. هرگونه مشکل در تقسیم و یا ادغام hillock (ساختارهای اولیه) در طی مراحل مختلف تکامل می‌تواند ساختارهایی را ایجاد کند که به صورت میکروتیا بروز می‌کنند.

میکروتیا معمولاً به ۲ گروه طبقه بندی می‌شود:

- گروه رایج‌تر گروهی هستند که دارای یک توده بافت نرم بدون شکل گیری مجرا در بقایای بافت غضروفی هستند.
- در گروه دیگر که شیوع کمتری دارد شکل گیری مجرای خارجی دیده می‌شود.

علائم بالینی (Clinical Features)

بنا به شدت می‌توان علائم را از درجه ۱ تا ۴ تقسیم بندی کرد (تصویر ۱):

- درجه ۱: کودک دارای گوش خارجی است که ممکن است کوچک باشد ولی غالباً نرمال است ولی مجرای گوش ممکن است تنگ شده باشد و یا وجود نداشته باشد.
- درجه ۲: ۱/۳ پایینی گوش کودک نرمال به نظر می‌رسد اما ۲/۳ بالایی کوچک و بدشکل هستند. مجرای گوش ممکن است تنگ باشد و یا وجود نداشته باشد.
- درجه ۳: شایع‌ترین نوع میکروتیا می‌باشد. معمولاً کودک گوش خارجی کوچک و تکامل نیافته با مقدار اندکی بافت غضروفی دارد و معمولاً مجرای گوش وجود ندارد.



Grade 1

Small but almost normal

Grade 2

Some recognizable anatomy

Grade 3

Small rudiment of soft tissue and no ear canal

Grade 4

No external ear and no ear canal



- درجه ۴: شدیدترین فرم میکروتیا است که به عنوان anotia شناخته می‌شود. بیشتر بیماران نوزادان و کودکان هستند. معاینه سروگردن باید در این افراد کامل باشد. باید به دنبال علامت‌های دیگری از craniofacial macrosomia بود، مثل:
 - عدم تقارن صورت،
 - ضعف اعصاب صورت
 - epibulbar dermoid (تومورهای مادرزادی خوش خیم که به صورت رشد بی از حد بافت‌های نرمال در نقاط غیر نرمال از بدن دیده می‌شوند)
 - عدم قرارگیری صحیح دندان‌ها به روی هم (malocclusion)
 - وزن بیش از حد در هنگام تولد (macrosomia)
- برای تشخیص گروه‌های خاصی از مبتلایان به microtia می‌توان از کمک مشاور ژنتیک بهره گرفت مثل مبتلایان به goldenhar syndrome. خانواده فرد بیمار می‌توانند از خدمات مشاوره ژنتیک برای ارزیابی ریسک بیماری برای فرزندان بعدی خود و فرزندان فرد بیمار استفاده کنند.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

۲۱۰

- نوزادان باید مورد بررسی‌های اودیولوژی هم برای گوش درگیر و هم برای گوش نرمال قرار بگیرند و مشکلات شنوایی آن‌ها باید مورد پیگیری قرار بگیرند تا منجر به مشکلات تکلم نشوند.
- می‌شود برای بررسی شدت بیماری در مورد کودکانی با سنین بالاتر از CAT scan استفاده کرد.
- ممکن است پزشک درخواست سونوگرافی کلیه برای بررسی وضعیت کلیه‌ها بدهد.
- در صورت شک به سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی ممکن است به متخصص ژنتیک نیز ارجاع داده شود.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

احتمال میکروتیا در فرزند بعدی مادرانی که دارای یک فرزند مبتلا هستند ۵٪ می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

- به خاطر مشکل عدم وجود لاله گوش و عدم توانایی این افراد در استفاده از عینک و سمعک، اعتماد به نفس این بیماران کاهش می‌یابد و انزوا پیدا می‌کنند. بنابراین این افراد باید از نظر روانشناسی مورد حمایت و مراقبت قرار گیرند.
- در صورت کم سن و سال بودن کودک مبتلا به جای استفاده از گزینه جراحی می‌شود از دستگاه‌های کمک شنوایی استفاده کرد. عمل جراحی به ۳ شکل:
 - prosthetic replacement،
 - بازسازی با prosthetic framework
 - بازسازی با autologous framework ممکن است انجام شود.
- البته این عمل‌ها در مورد کودکان با سنین بالاتر که بافت غضروفی بیشتری در دسترس است انجام می‌شود.

بخش هفتم

ناهنجاری‌های
چندگانه



سندرم باردت بیدل Bardet-Biedl Syndrome

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• BBS

توصیف بیماری (Description)

سندرم باردت-بیدل یک بیماری ژنتیکی هتروژن است که در دهه ۱۹۲۰ گزارش شد و با الگوی توارثی اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری توسط چند ویژگی اصلی مانند چاقی، هیپوگنادیسم، پلی‌داکتیلی اختلال یادگیری و نقص کلیوی شناخته می‌شود. علاوه بر این، نشانه‌های دیگری از جمله دیابت، ناهنجاری دندان، بیماری قلبی مادرزادی، آتاکسیا، ناشنوایی و تأخیر در صحبت نیز در این بیماری گزارش شده است.

۲۱۲

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

در شمال آمریکا و اروپا، شیوع سندرم باردت بیدل در حدود ۱ مورد در ۱۰۰,۰۰۰ تا ۱ در ۱۶۰,۰۰۰ نوزاد می‌باشد. این وضعیت در جزیره نیوفاندلند (در ساحل شرقی کانادا) شایع‌تر است و در حدود ۱ در ۱۷,۰۰۰ نوزاد می‌باشد. این آمار حتی در جمعیت بادیه نشین کویت بیشتر است و در حدود ۱ نفر در ۱۳,۵۰۰ نوزاد رخ می‌دهد.

علت بیماری (Etiology)

اکثر ژن‌های مرتبط با BBS پروتئین‌هایی را کد می‌کند که در ساختار مژک‌ها (Cilia) و در ساختارهای اجسام پایه‌ای (Basal Bodies) نقش دارند. سلول‌های کچک شبیه انگشت هستند که در سطح بسیاری از انواع سلول‌های بدن وجود دارد. این ساختارها در حرکات سلولی و در بسیاری از مسیرهای پیام‌رسان نقش دارند. همچنین این ساختارها برای درک حس‌های مختلف (بوایی، شنوایی و بینایی) ضروری هستند.

تا کنون جهش بیش از ۲۰ ژن در ارتباط با BBS شناسایی شده است که معمولاً به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. حدود ۲۵٪ از همه موارد سندرم Bardet-Biedl ناشی از جهش در ژن BBS1 است. ۲۰٪ موارد دیگر ناشی از جهش در ژن BBS10 است.

دیگر ژن‌های BBS تنها درصد کمی از همه موارد تشکیل می‌دهند. علیرغم تعداد زیادی از ژن‌هایی که قبلاً به عنوان BBS شناخته شده‌اند، جهش‌های ژنی در حدود ۲۰٪ تا ۳۰٪ افراد مبتلا به BBS شناسایی نشده است.

نوع ژن جهش یافته و نوع جهش می‌تواند توضیحی برای تنوع علائم مشاهده شده در افراد مختلف باشد. بیماران مبتلا به جهش در ژن BBS1 به نظر می‌رسند که درگیری چشمی خفیف‌تری را نشان می‌دهند.



در نقطه‌ی مقابل ، بیماران مبتلا به جهش در ژن‌های BBS2، BBS3 و BBS4 دچار زوال بینایی کلاسیک می‌شوند و بیماران مبتلا به جهش در ژن BBS10 عموماً افزایش قابل توجهی در افزایش وزن و مقاومت به انسولین نشان می‌دهند.

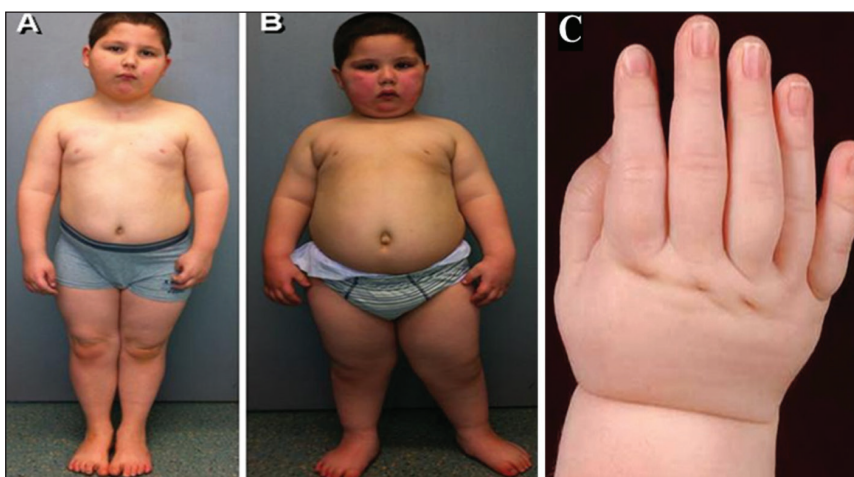
علائم بالینی (Clinical Features)

علائم اصلی BBS شامل چاقی تنه (۷۲٪-۹۶٪)، اختلال یادگیری (۶۲٪-۸۷٪)، ناهنجاری‌های کلیوی (۴۶٪-۹۵٪)، پلی داکتیلی (۵۸٪-۷۴٪)، دژنراسیون شبکیه (۹۲٪-۱۰۰٪) و هیپوژنیتالایسم (هیپوگنادیسم در جنس مذکر و ناهنجاری‌های تناسلی در دخترها) (۹۰٪) می‌باشد.

اختلالات گفتاری (۵۰٪)، دیابت ملیتوس و پرادراری، ناهنجاری‌دندانی (۲۷٪)، فشارخون بالا و مشکلات قلبی و عروقی (۵۰٪)، آتاکسیا (۴۰٪)، ناشنوایی از ناهنجاری‌های ثانویه این بیماران می‌باشد.

اصطلاح چاقی تنه^۱ به حالتی اطلاق می‌شود که چربی به طور نامتناسبی در تنه (شکم و سینه‌ها) تجمع یافته باشد. اصطلاحاً ظاهر این افراد شبیه سیب می‌باشد.

معمولاً در این افراد وزن هنگام تولد نرمال است، اما در ۹۰٪ بیماران در سال اول زندگی دچار افزایش وزن ناگهانی می‌شوند. دیابت ملیتوس در حدود ۴۵٪ بیماران دیده می‌شود. از دیگر عوارض فشار خون، بیماری‌های قلب و عروقی به دلیل بالا بودن سطح کلسترول می‌باشد که می‌تواند منجر به پیچیدتر شدن شرایط شود. همچنین بیماران مبتلا ممکن است، دارای نقص دیواره ی عضلانی قلب و تنگی زود هنگام دریچه‌های قلبی باشند. این مشکلات می‌تواند باعث ضربان قلب غیر طبیعی و آریتمی گردد.



در تصویر B افزایش وزن در سریع کودک مبتلا به سندرم باردت بیدل را مشاهده می کنید که این افزایش وزن به صورت truncal obesity می باشد. در تصویر C پلی داکتیلی پس محوری در فرد مبتلا مشاهده می کنید.



یکی دیگر از مشکلات اکثر این بیماران از بین رفتن سلول‌های چشم به ویژه سلول‌های شبکیه چشم می‌باشد. این کاهش تدریجی سلول‌های میله‌ای و مخروطی در شبکیه به عنوان دیستروپی توصیف می‌شود. علائم مرتبط با دیستروپی مخروطی می‌تواند تا ۷، ۸ سالگی آشکار شود، و این کودکان از اختلال در بینایی خصوصاً در محیط‌های کم نور شکایت می‌کنند. در واقع دید این افراد به صورت دید تونلی^۱ است، به این صورت که محیط میدان دید به صورت تاریک است و تنها قسمت مرکز میدان دید این افراد روشن می‌باشد. از دیگر علائم این بیماران نارسایی کلیه است که به عنوان یکی از مهم‌ترین علت‌های مرگ این بیماران شناخته شده است. سایر علائم و نشانه‌های مهم سندرم باردت بیدل عبارتند از وجود انگشتان اضافی دست یا پا، مشکلات یادگیری ویا معلولیت فکری و ناهنجاری‌های تناسلی می‌باشد. همچنین بیشتر مردان مبتلا میزان هورمون‌های جنسی کاهش یافته‌ای دارند و معمولاً نابارور هستند.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

به طور کلی تشخیص بر اساس علائم بالینی ذکر شده در قسمت پیش به عنوان مثال مشکلات بینایی به علت دیستروپی شبکیه، چاقی تنه، پلی داکتیلی پس محوری^۲ صورت می‌گیرد. با این وجود به دلیل متغیر بودن علائم و همراهی نداشتن همه‌ی علامت‌ها به صورت یکجا و همراه با هم در فرد مبتلا، برخی از بیماران ممکن است برای چندین سال تشخیص داده نشوند.

دشواری‌های تشخیصی هنگامی بوجود می‌آید که یک کودک اختلالات یادگیری و مشکلات مربوط به مدیریت وزن را نشان می‌دهد، در صورتی که هنگام تولد این مشکلات را نشان نداده است. تشخیص اختلال شبکیه ممکن است نیاز به مشاوره با چشم پزشک و یک معاینه از جمله الکترورتینوگرام (ERG)^۳ باشد. ERG یک روش است که پاسخ الکتریکی شبکیه به تحریک نور را اندازه‌گیری می‌کند.

آزمایش ژنتیکی ممکن است تشخیص برخی از بیماران (به عنوان مثال افراد با برخی جهش‌های ژنی BBS1 و BBS10) را تأیید کند.

با این حال، چنین تست‌هایی ممکن است توسط بیمه پوشش داده نشود و فقط از طریق آزمایشگاه‌های تحقیقاتی که علاقه ویژه‌ای به BBS دارند، در دسترس باشد.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

BBS معمولاً با الگوی اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. در این نوع از الگوی توارثی هر دو نسخه ژن بایستی دچار جهش (یکی از مادر و یکی از پدر) شده باشد، تا بیماری علائم خود را نشان دهد.

به طور کلی والدین فرد مبتلا به یک اختلال اتوزومی مغلوب هر کدام، یکی از ژن‌های جهش یافته را حمل می‌کنند، اما خود آن‌ها هیچ کدام از علائم و نشانه‌ها را بروز نمی‌دهند. برای دو والد حامل خطر ابتلا فرزند مبتلا در هر حاملگی به صورت مستقل ۲۵٪ می‌باشد و احتمال حامل شدن فرزندانی برای هر حاملگی ۵۰٪ است و شانس زوجین برای داشتن یک کودک

۱- Tunnel Vision

۲- Postaxial Polydactyly

۳- Electroretinogram



که یک مجموعه آلل‌های طبیعی را دریافت می‌کند ۲۵٪ است. در موارد نادر، بیماران ممکن است جهش‌های متعدد در ژن‌های متعدد داشته باشند.

به عنوان مثال، زمانی که دو جهش در یک ژن و جهش سوم در یک ژن جداگانه وجود دارد، گفته شده است که فرد به دلیل الگوی توارث با سه آلل^۱ دارای BBS است، در این حالت تخمین ریسک بروز مجدد مشکل می‌باشد.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

هیچ درمان اساسی برای این اختلال وجود ندارد، و معمولاً درمان‌ها بر علائم خاص متمرکز می‌شود. با مداخله دراز مدت برای مشکلات پیش بینی شده می‌توان اطمینان حاصل کرد که افراد دارای BBS به حداکثر توانایی خود دسترسی پیدا می‌کنند. با توجه به این که بسیاری از سیستم‌های بدن درگیر می‌باشد، مراقبت و مدیریت این بیماران اغلب نیاز به تلاش هماهنگ یک تیم از متخصصان دارد.

برخی از اختلالات فیزیکی مرتبط با BBS، از جمله انگشت اضافی و برخی از اختلالات دستگاه تناسلی و نقص مادرزادی قلب می‌تواند با جراحی تصحیح گردد.

یکی از علائم بیماران نارسایی کلیه است که به عنوان یکی از مهم‌ترین علت‌های مرگ این بیماران شناخته می‌شود. در نتیجه پیوند کلیه در بیماران سندرم باردت بیدل که دچار نارسایی کلیه پیشرفته می‌گردند، روش مناسب و موثری در درمان این افراد می‌باشد.

همانطور که گفته شد، چاقی یکی از مشکلات اصلی و رایج این بیماران است، در نتیجه موردی مهم برای رسیدگی می‌باشد. این ویژگی معمولاً چند سال اول بروز می‌یابد.

برای کنترل این مشکل هر دو برنامه رژیم غذایی و ورزشی توصیه می‌شود. یک برنامه ورزشی در بر دارنده فعالیت‌های منظم و هوازی، همچنین برنامه و مدیریت رژیم غذایی می‌تواند از بروز مشکلات مرتبط با چاقی در این افراد جلوگیری کند. مشاوره با یک پزشک عمومی و یک متخصص تغذیه می‌تواند در برنامه‌ریزی برای تغذیه مناسب و پیشگیری از افزایش وزن کمک کننده باشد.

به دلیل اختلال اندام جنسی و سطح هورمون جنسی که در این بیماران دیده می‌شود، بایستی به متخصص مربوطه (متخصص ارولوژی و متخصص غدد درون ریز) ارجاع داده شوند.

یکی از مشکلات اصلی این افراد مشکلات چشم می‌باشد و اولین علامت آن شب کوری است که معمولاً در سن ۹-۸ سالگی ظاهر می‌یابد.

کمبود ویتامین A می‌تواند مشکلات بصری را بدتر کند، پس مکمل‌های ویتامینی و مواد معدنی مناسب می‌توانند کمک کننده باشد. در حال حاضر هیچ روش اثبات شده‌ای برای درمان دیستروپی شبکیه در دسترس نیست، با این حال مراقبت تحت نظارت یک چشم پزشک ضروری است و چشم پزشک می‌تواند به رفع مشکلات انکساری و دیگر مشکلات چشمی این افراد کمک کند.

بخش هشتم

ناهنجاری‌های
سیستم اداری



اکستروفی مثانه

Exstrophy of Urinary Bladder

نام‌های دیگر (Synonym Names)

• Classic Exstrophy of the Bladder • CEB

توصیف بیماری (Description)

اکستروفی مثانه ترکیبی از اختلالات است که در طول تکوین جنینی رخ می‌دهد. این اختلال معمولاً سیستم‌های مختلفی شامل سیستم ادراری-تناسلی، ماهیچه‌های اسکلتی و استخوان‌ها و سیستم گوارشی را درگیر می‌کند. اکستروفی مثانه به معنی بیرون بودن مثانه و قرار گرفتن آن بر روی بخش خارجی شکم می‌باشد. به دلیل بیرون بودن مثانه و دیگر ساختارها، ادرار بر روی پوست می‌ریزد و سبب تحریک پذیری پوست می‌گردد.

شیوع و اپیدمیولوژی (Epidemiology)

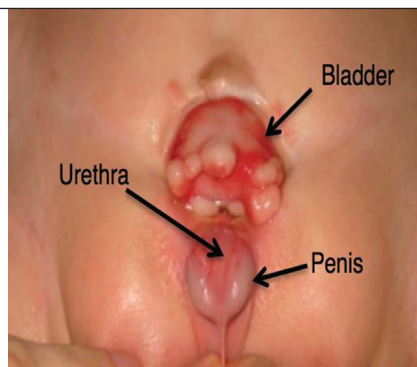
شیوع این بیماری ۱ در ۵۰,۰۰۰ تولد زنده است. اگر کل تولدها را در نظر بگیریم این عدد به ۱ به ۱۰,۰۰۰ می‌رسد. نوزادان پسر ۲-۳ برابر بیشتر از دختران به این بیماری مبتلا می‌شود. این بیماری در سفیدپوستان شایع‌تر است.

علت بیماری (Etiology)

این بیماری به علت عدم شکل‌گیری صحیح دیواره‌ی شکمی در دوران جنینی رخ می‌دهد، که نتیجه‌ی آن بیرون زدگی مثانه از جدار شکمی است به گونه‌ای که مثانه در تماس مستقیم با محیط اطراف قرار می‌گیرد. علت دقیق این بیمار تاکنون مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند. گزارش‌های مختلفی از ارتباط مصرف تنباکو در مادران باردار و بروز بیماری در نوزادان آن‌ها منتشر شده است.

علائم بالینی (Clinical Features)

اکستروفی مثانه از هنگام تولد، با مشاهده موکوس قرمز رنگ مثانه در ناحیه پایین شکم به دلیل بیرون قرار گرفتن بافت داخل مثانه، مشهود است.



(تصویر ۱)



در واقع در این حالت، مثانه به جای اینکه حالت بالنی شکل خود را حفظ کرده باشد، به حالت صاف درمی آید. در این شرایط ادرار مدام بر روی مثانه صاف شده می ریزد (تصویر ۱).
علائم دیگر شامل جدا شدن مفصل سمفیز پوبیس^۱ و عضلات روده و همچنین فتق اینگوینال یا کشاله ران می باشد. در نوزادان مذکر، آلت تناسلی کوتاه، پهن و همراه با انحنای خلفی می باشد. مجرای داخلی آلت تناسلی تمام سطح پشتی آلت را از مثانه باز شده تا نوک آلت می پوشاند.
هر دو بافت corpus cavernosum در زیر مجرا باز شده آلت و colliculus seminalis قرار دارند. در نوزادان مونث، کلیتوریس دو شاخه^۲ در کنار مجرای باز شده پیشابراه قرار دارد.
مجرای واژن کوچک تر از حالت نرمال است و پرینئوم^۳ به دلیل نابجایی anterior واژن و مقعد کوتاه شده است. دختران مبتلا به اکستروفری مثانه مستعد ابتلا به پرولاپس واژن یا پیشابراه می باشند. ناهنجاری های ستون فقرات نیز در ۷٪ بیماران گزارش شده است.

تشخیص بیماری (Diagnosis)

معمولاً تشخیص در بالین بیمار صورت می گیرد. با این وجود، در طول پیگیری های بعدی، تست های آزمایشگاهی و تصویربرداری (التراسوند سیستم ادراری-تناسلی، MRI یا رادیوگرافی ناحیه لگن) برای بررسی ناهنجاری های احتمالی کلیوی و ظرفیت و عملکرد ماهیچه های مثانه استفاده می شوند.

ریسک بروز مجدد (Recurrence Risk)

اتیولوژی بیماری به طور دقیق مشخص نیست از این رو تخمین خطر بروز مجدد بیماری میسر نمی باشد. با این وجود مشخص شده است که میزان بروز CEB در فرزندان افراد مبتلا به این بیماری بیشتر از جمعیت عادی است. برخی مطالعات این خطر را حدود ۱ به ۷۰ برآورد کرده اند.

مدیریت و درمان (Management & Treatment)

درمان این بیماران شامل انجام تعدادی جراحی اصلاحی در محل گسستگی جداره ی شکمی است. نکته ی حائز اهمیت جلوگیری از ابتلای این نوزادان به عفونت های مختلف است. از این رو ضروری است که به محض تولد، با یک روکش پلاستیکی استریل محل بیرون زدگی پوشیده شود و در سریع ترین زمان ممکن با انجام عمل جراحی ساختار دیواره ی شکمی ترمیم شود.

استفاده از آنتی بیوتیک بعد از جراحی از بروز عفونت های احتمالی جلوگیری می کند. به دلیل انجام جراحی های متعدد در سال های ابتدایی زندگی، اغلب این نوزادان به لاتکس حساسیت پیدا می کنند. به طور کلی این بیماران پاسخ خوبی به درمان می دهند و در صورت مدیریت مناسب بیماری در سال های ابتدای زندگی، در اغلب موارد مشکل خاصی حیات آن ها را تهدید نمی کند.

۱- Pubic Diastasis

۲- Bifid Clitoris

۳- Perineum

ضمائم

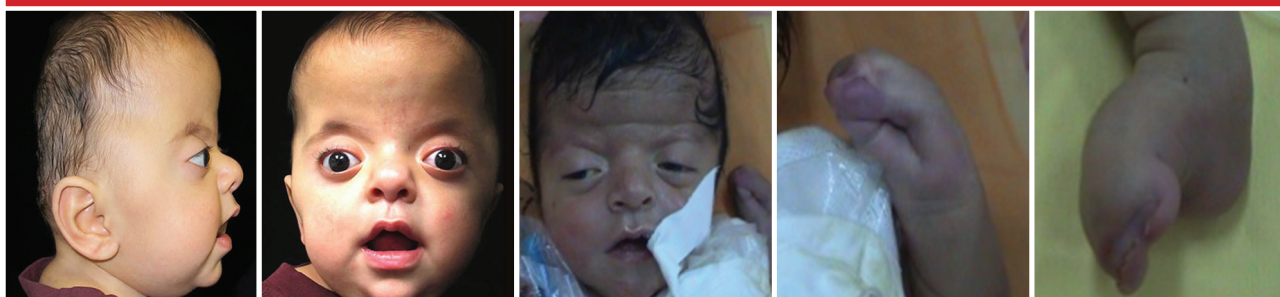
- تصاویر ضمیمه بیماری های نادر
- کد بندی بیماری های نادر
- تقسیم بندی بیماری های نادر



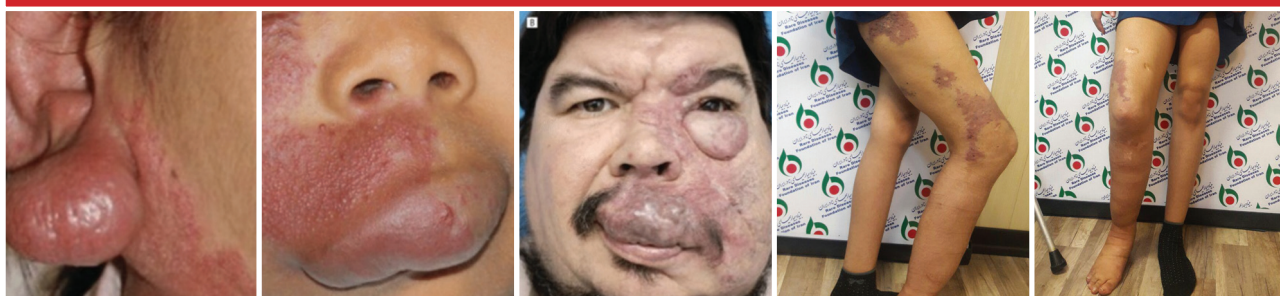
Achondroplasia



Apert syndrome



Arteriovenous malformation



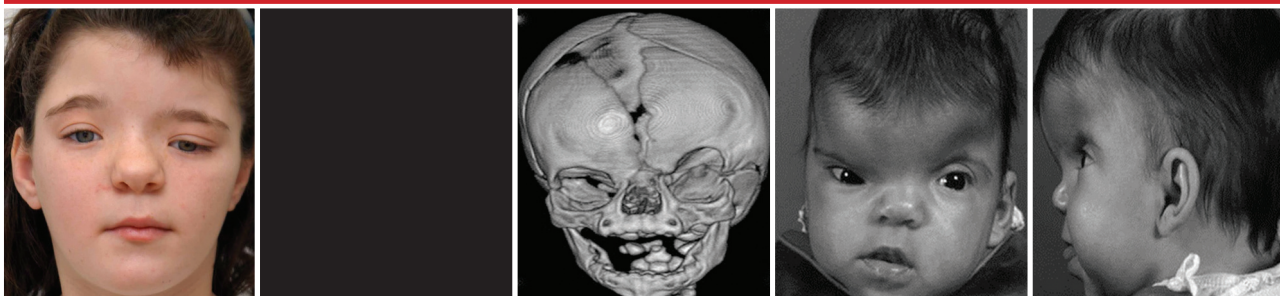
Atelosteogenesis type III



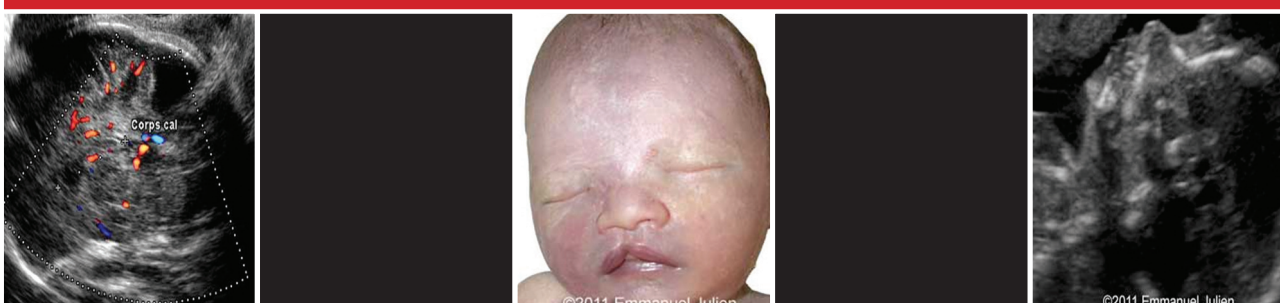
Bardet-Biedl syndrome



Craniofrontonasal dysplasia



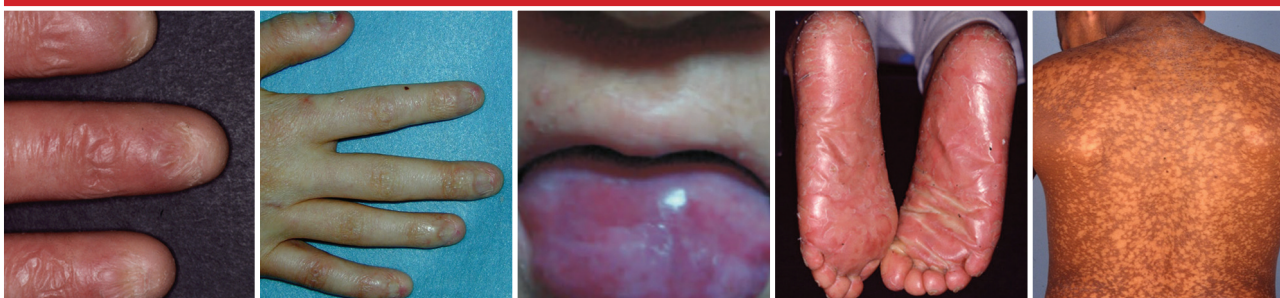
Cri-du-chat syndrome



Darier disease



Dyskeratosis congenita

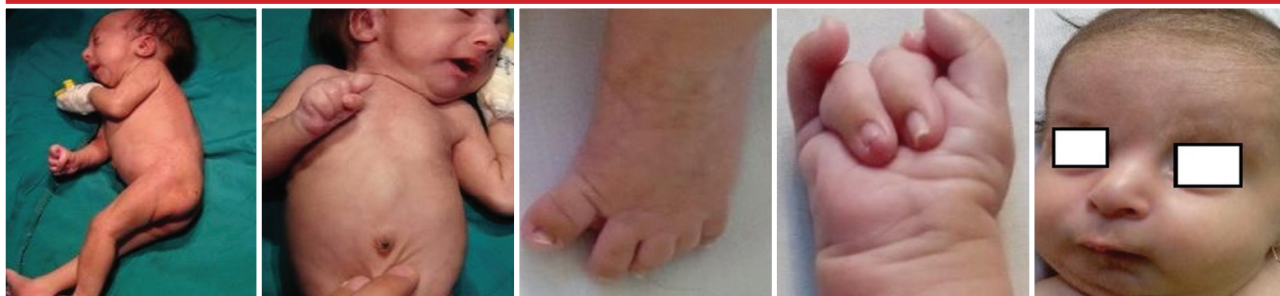


Ectodermal dysplasia

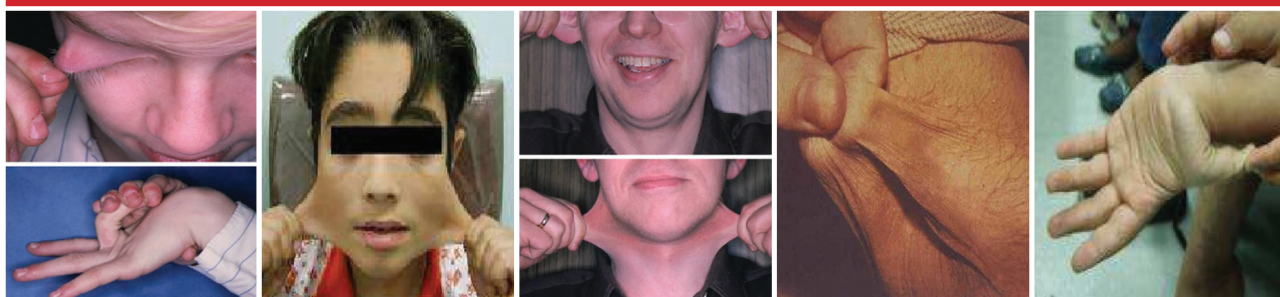




Edwards syndrome



Ehlers-Danlos syndrome



Epidermolysis bullosa



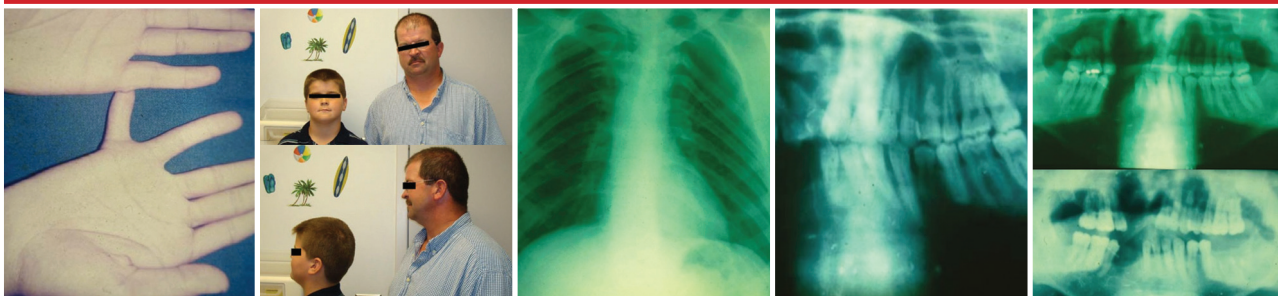
Kipple Feil syndrome



fraser syndrome



Gorlin syndrome



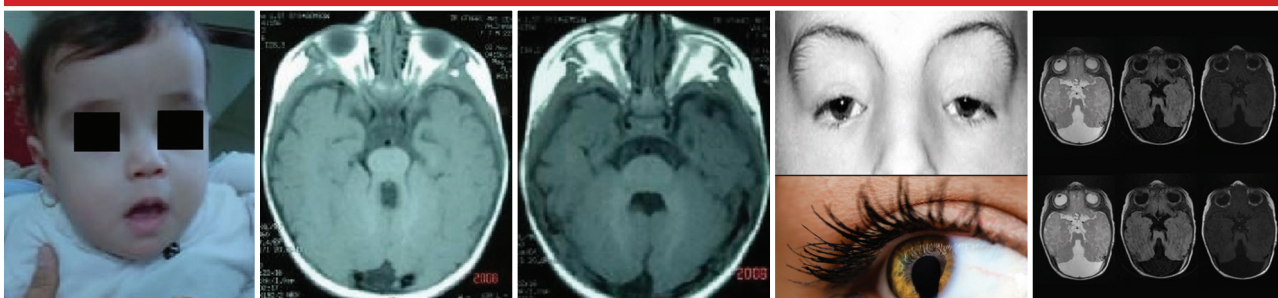
haily-haily syndrome



Ichthyosis



Joubert syndrome



Kindler syndrome

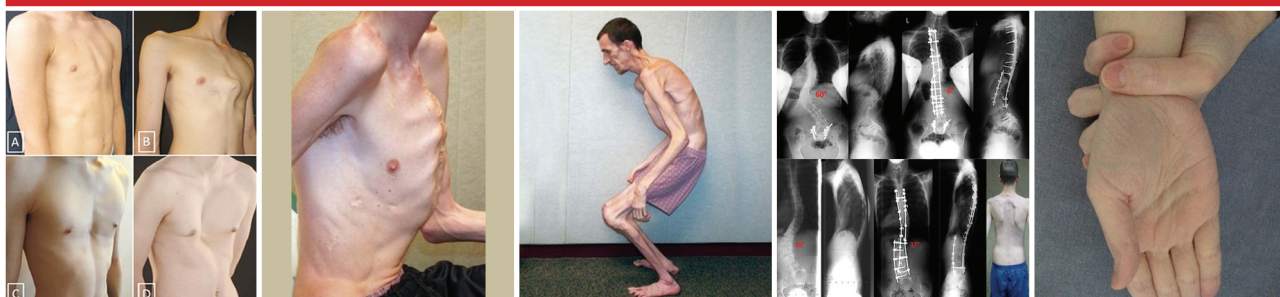




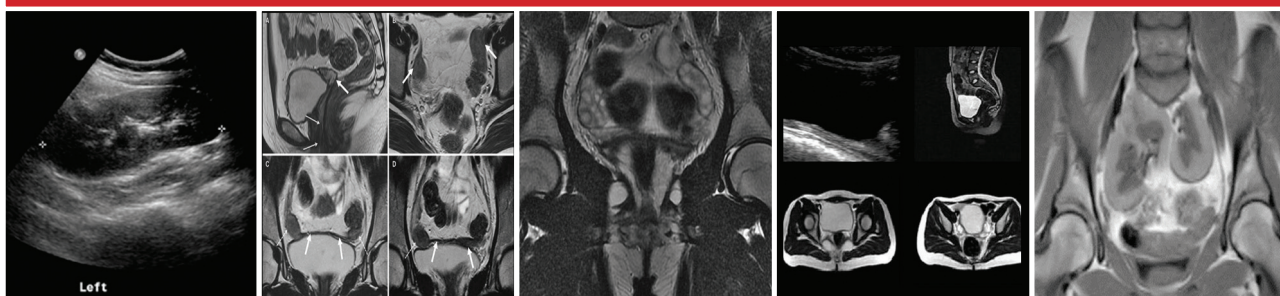
mal de maleda



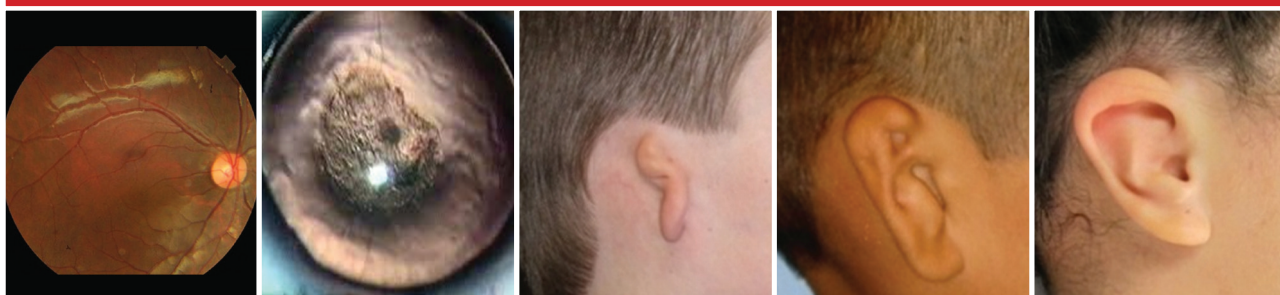
Marfan syndrome



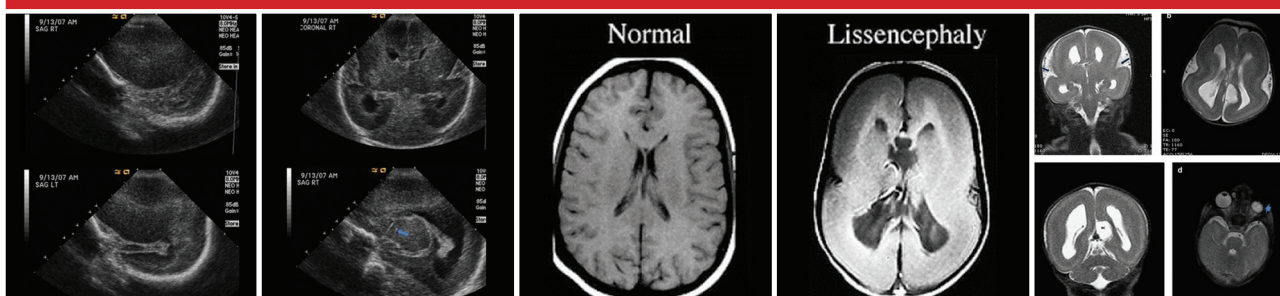
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome



Microcornea - aniridia



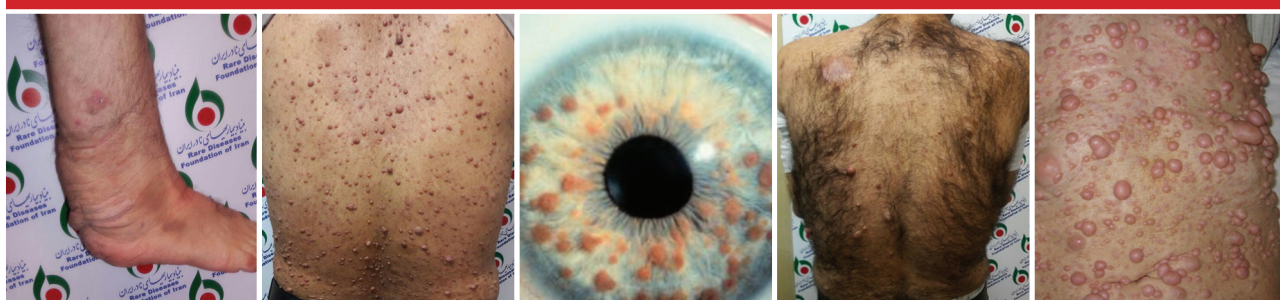
Miller-Dieker syndrome



Myelomeningocele



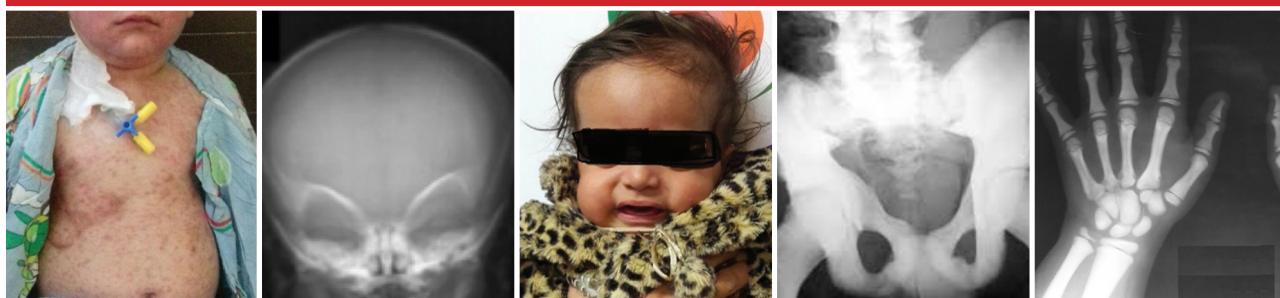
Neurofibromatosis



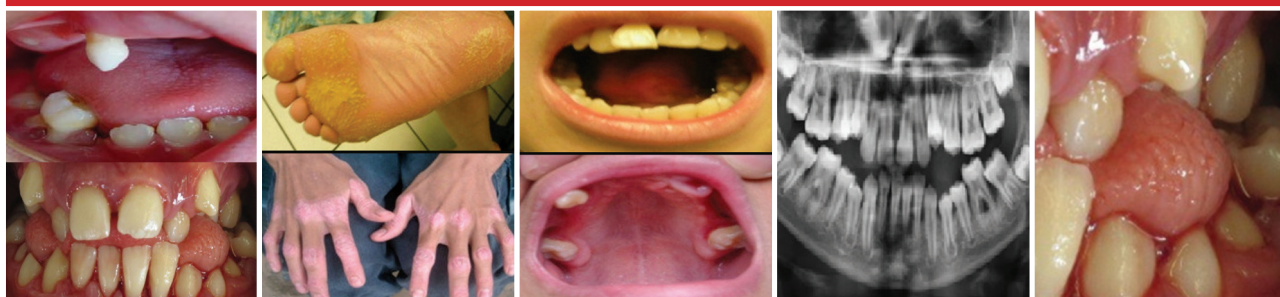
Osteogenesis imperfecta



Osteopetrosis



papillon lefevre syndrome

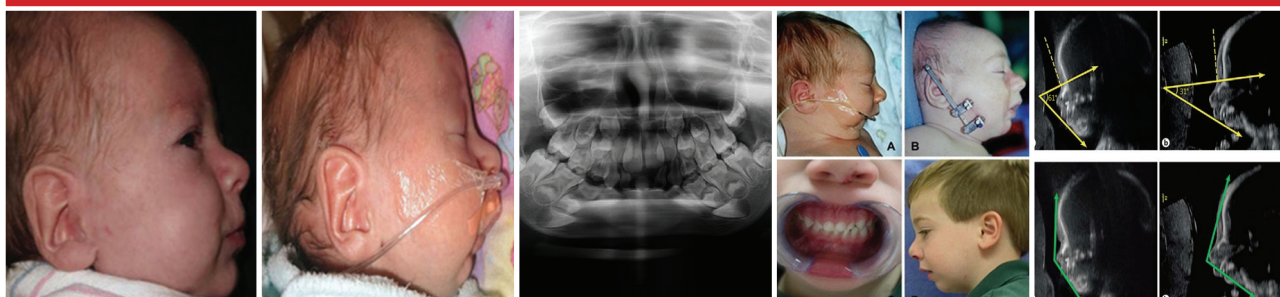




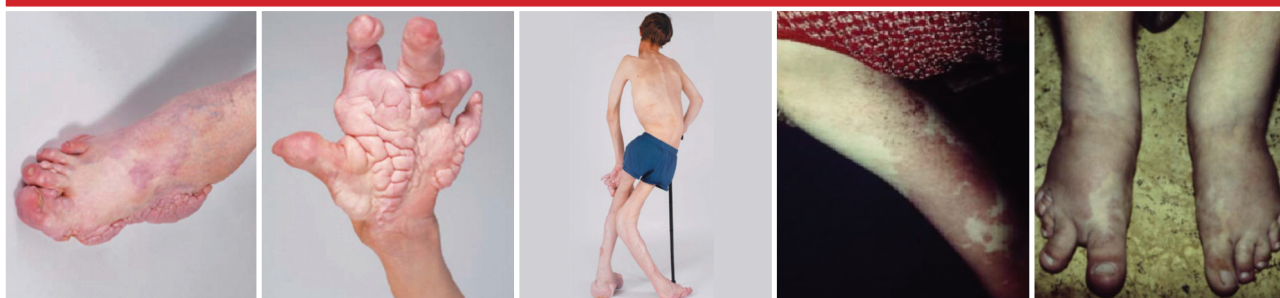
Patau syndrome



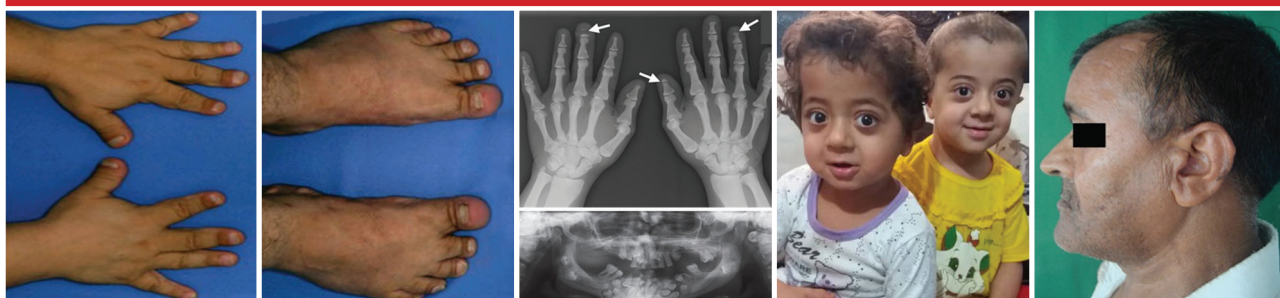
Pierre robin deformity or syndrome



Proteus syndrome



Pyknodysostosis



Schizencephaly



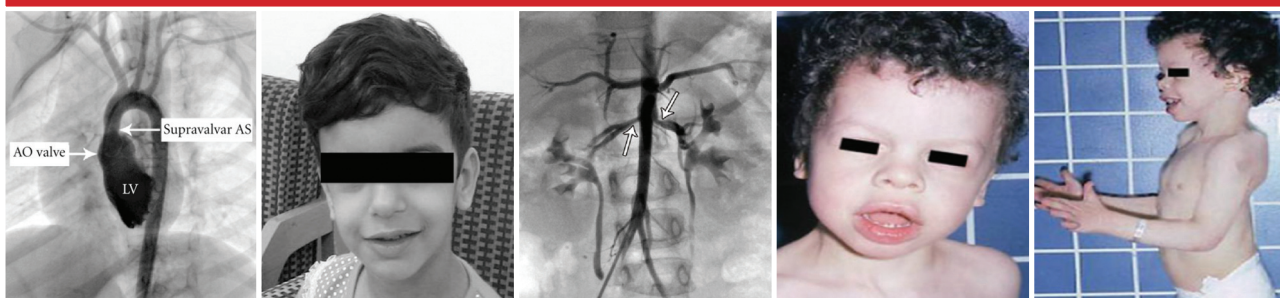
Sturge-weber syndrome



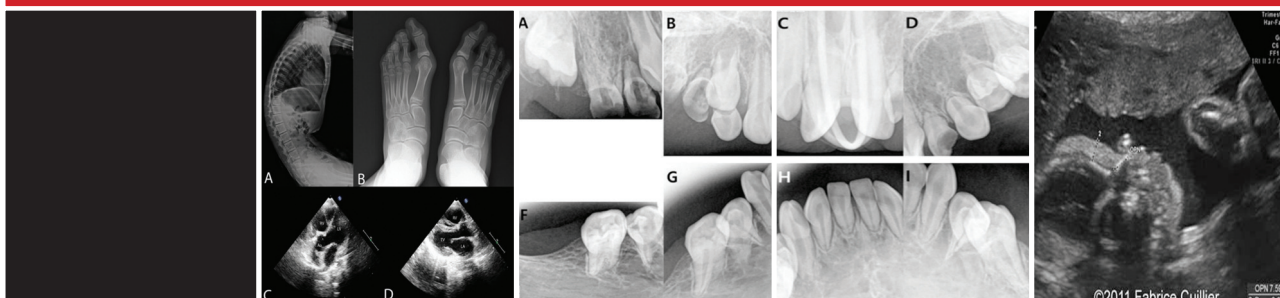
Tuberous sclerosis



Williams syndrome



Wolf-Hirschhorn Syndrome



Xeroderma pigmentosum

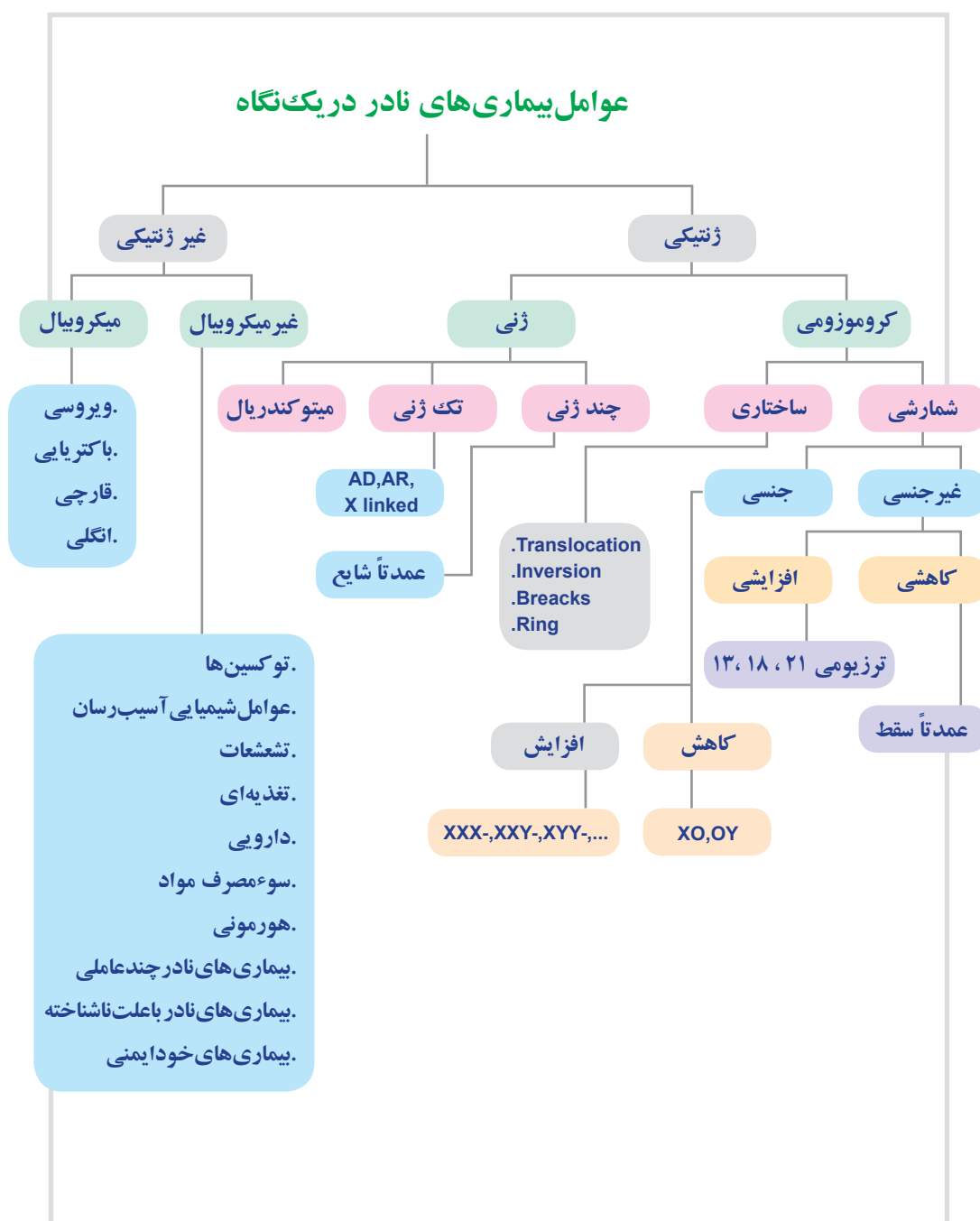




disease	ICD-10	ICD-11	orphan
Dyskeratosis congenita	Q82.8	3A70.0	1775
Bloom syndrome	Q82.2	4A01.31	125
Bardet-Biedl syndrome	Q87.8	5A61.0	110
Von Hippel-Lindau disease(Familial cerebelloretinal angiomatosis)	Q85.8	5A75	892
Ichthyosis	Q82.8	EC20.00	352333
Hailey-Hailey disease	Q82.8	EC20.2	2841
Darier disease	Q82.8	EC20.2	218
Papillon-Lefèvre syndrome	Q82.8	EC20.30	678
Mal de meleda(Keratosis palmoplantaris transgrediens of Siemens)	Q82.8	EC20.30	87503
Epidermolysis bullosa	Q81.9	EC3Z	304
Myelomeningocele	Q05.9	LA02.Z	93969
porencephaly congenital	Q04.6	LA05.60	99810
Schizencephaly	Q04.6	LA05.61	799
Microcornea - aniridia	Q13.1	LA11.1	77
Persistent hyperplastic primary vitreous	Q14.0	LA13.Y	91495
Bilateral atresia microtia	Q13.1	LA22.2	138
Pierre robin deformity or syndrome	Q87.0	LA56	363294
Tetralogy of fallot	Q21.3	LA88.2	3303
Tricuspid atresia	Q22.4	LA89.1	1209
Congenital heart block	Q24.6	LA8Y	60041
Arteriovenous malformation	Q27.3	LA90.3	211266
Bladder exstrophy	Q64.1	LB31.3	93930
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome(Rokitansky syndrome)	Q51.8	LB44.Y	3109
Miller-Dieker syndrome	Q04.3	LD20	531
Joubert syndrome	Q04.3	LD20.00	475
Sturge-Weber Syndrome	Q85.8	LD23	3205
Achondroplasia	Q77.4	LD24.00	15
Diastrophic dwarfism	Q77.5	LD24.03	628
Osteopetrosis	Q78.2	LD24.10	2781
Seckel syndrome	Q87.1	LD24.D	808
Atelosteogenesis type III	Q78.8	LD24.E	56305



disease	ICD-10	ICD-11	orphan
Apert syndrome(Acrocephalosyndactyly type 1)	Q87.0	LD24.G2	87
Kipple Feil syndrome	Q76.1	LD24.H	2345
Osteogenesis Imperfecta	Q78.0	LD24.K0	666
frontonasal dysplasia	Q75.8	LD25.3	250
Craniofrontonasal dysplasia	Q87.1	LD25.3	1520
Arthrogryposis	Q68.8	LD26.4	109007
Ectodermal dysplasia	Q82.4	LD27.0	79373
Xeroderma pigmentosum	Q82.1	LD27.1	910
Cerebral dysgenesis	Q04.8	LD27.2	66631
Marfan syndrome	Q87.4	LD28.01	558
Ehlers-Danlos syndrome	Q79.6	LD28.1	98249
Kindler syndrome	Q81.8	LD2B	2908
Proteus syndrome	Q87.3	LD2C	744
Peutz-Jeghers syndrome	Q85.8	LD2D.0	2869
Neurofibromatosis	Q85.0	LD2D.10	636
Tuberous sclerosis(Bourneville syndrome)	Q85.1	LD2D.2	805
Gorlin syndrome	Q87.8	LD2D.4	377
Fraser syndrome	E75.2	LD2H.0	2052
Patau syndrom(Trisomy 13)	Q91.7	LD40.1	3378
Edwards syndrome	Q91.3	LD40.2	3380
Trisomy 22	Q92.3	LD41.M	96068
Wolf - Hirschorn syndrome	Q93.3	LD44.41	280
Cri-du-chat syndrome(Monosomy 5p)	Q93.4	LD44.51	281
Williams syndrome(Deletions chromos 7q11.23)	Q87.8	LD44.70	904
Deletion chromosome 11	Q93.5	LD44.B	261816
Turner syndrome	Q96.8	LD50.0	881
Klinefelter syndrome	Q98.4	LD50.3	68335
Pyknodysostosis	Q78.8	-----	763
Holzgreve syndrome(Multiple congenital malformations)	Q87.8	-----	2167
Hennekam syndrome	Q87.8	-----	2136





منابع

- Rimoin, David L. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Elsevier, 2014.
- Chen, Harold. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Springer Verlag, 2017.
- Jameson, J. Larry. Harrison's Principles of Internal Medicine.
- Gersen, Steven L, and Martha B. Keagle. The Principles of Clinical Cytogenetics. Totowa, N.J: Humana Press, 1999.
- Strachan, Tom, and Andrew P. Read. Human Molecular Genetics. Garland Science, 2011.
- Management of Genetic Syndromes. 4 ed. New York, NY: John Wiley & Sons. In press.
- Buyse ML, ed. Birth Defects Encyclopedica. Blackwell Scientific Publications, 1990:672-73.
- Pine JW, et al, ed. Textbook of Child Neurology, 5th Edition. Williams and Wilkins, 1995:294-99.
- Jones KL ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformaion, 4th Edition. W. B. Saunders, 1988:202.
- Jones KL, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co: 2006:756.
- Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2015:1311-15.

