

کوتاهی قد Primordial

مروری بر متون و معرفی چند مورد

دکتر سمیه هاشمیان دکتر رحیم وکیلی

بخش غدد و متابولیسم کودکان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه و تعریف

Primordial Dwarfism (PD) گروهی نادر از اختلالات ژنتیکی می باشد که باعث کاهش رشد و کوتاهی قد شدید می شود. مشخصه اصلی این گروه از بیماری ها تاخیر رشد پیش از تولد و پس از آن می باشد. در بررسی های دوران بارداری تاخیر رشد داخل رحمی و (IUGR) و وزن کم هنگام تولد (SGA) وجود دارد و رشد بسیار اندک در طول زندگی ادامه می یابد. این بیماریها نتیجه تغییرات مولکولی و ژنومیک در مرحله رویانی می باشد و بر اساس علایم مشخصی به عزیز گروه تقسیم شده است.

اپیدمیولوژی

میزان شیوع این بیماری نامشخص است و اکثر موارد به صورت موردی گزارش شده است. در یک مطالعه تعداد صد ۱۰۰ بیمار در امریکای شمالی گزارش شده است. میزان شیوع این بیماری در کشور ما نامشخص است. بروز این بیماری در هر دو جنس یکسان بوده و ارجحیت جنسی ندارد.

تاریخچه

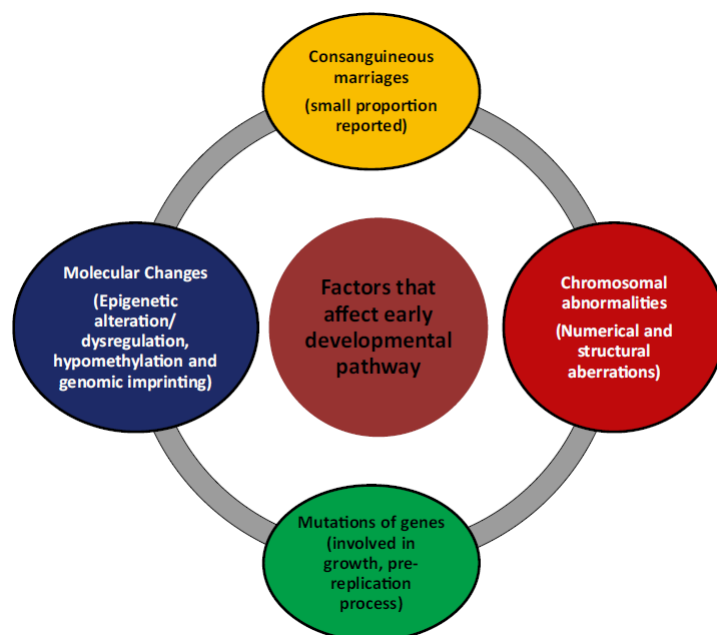
این بیماری در قرن های متمادی وجود داشته است اما گزارشات اندکی موجود است. در طی چند دهه اخیر در بررسی ها بصورت مجموعه ای از علایم بالینی و چند زیرگروه معرفی شده است. اولین بار در قرن نوزدهم فردی به نام کارولین در ایتالیا با مشخصات بیماری معرفی شد (Caroline Crachami. Birth: 1815).

سالها بعد سکل و همکاران در سال ۱۹۶۰ مقاله ای را منتشر کردند و در آن سندرمی به نام سر پرنده (Bird headed syndrome) معرفی کردند که بر اساس بررسی دو بیمار خود و سیزده بیمار با علایم مشابه از قرن هیجدهم بوده است و بعدها به نام بیماری سکل معرفی شد. در طی دودهه اخیر مطالعات مختلف منجر به شکل گیری زیرگروههای مشخص این بیماری شده است.

ژنتیک

علل مختلفی باعث بیماری می شوند از جمله آنها جهشهای ژنتیکی و اختلالات کروموزومی و مولکولار می باشند.

بیماری هردو جنس را درگیر می کند و می تواند بصورت اتوزومال غالب یا مغلوب منتقل گردد.



شکل ۱: فاکتورهای موثر در ایجاد PD

علائم بالینی

PD یک بیماری هتروژن با علائم مختلف می باشد که این علائم باعث ایجاد زیرشاخه های آن شده است. علامت اصلی کاهش رشد در دوران جنینی بصورت IUGR می باشد که در سونوگرافی کنترل در ۱۲-۱۴ هفتگی جنین مشخص می شود. ممکن است سایز جفت هم کاهش یابد. همچنین در شرح حال مادر علائم پراکلامپسی خونریزی جنینی و زایمان زودرس وجود داشته باشد.

در هنگام تولد وزن آنها نسبت به سن حاملگی بسیار کم است (متوسط ۱۶۰۰-۴۵۰ گرم)

قد و دور سر زمان تولد هم کوچک است و سیر رشد آنها بسیار کند است.

رشد بسیار اندک و کوچک بودن تمامی ارگانها و استخوانهای بدن بصورت متناسب با هم افتراق دهنده اصلی PD از سایر داورفیسیم ها می باشد.

بجز موارد مشترک ذکر شده علائم اختصاصی دیگری هم وجود دارند که باعث ایجاد شش زیرگروه در PD شده است که در ذیل معرفی میگردد:

1. Seckel syndrome
2. Majewski/Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism (MOPD) type I,III
3. MOPD type II
4. Silver-Russell syndrome
5. Meier- Gorlin syndrome

Seckel Syndrome	-رشد زیر صدک ۵٪ و تاخیر سن استخوانی -میکروسفالی -صورت کوچک و باریک/بینی منقاری شکل /چانه کوچک/تغییرات دندانها / - اسکولیوز/ در رفتگی سر رادیوس /دررفتگی مفصل هیپ -تشنج -اختلالات هماتولوژیک : آنمی / پان سایتوپنی
Majewski/Microcephalic osteodysplastic PD (MOPD type I-III) ODPD1	-میکروسفالی -موهای کم پشت در سر ابروها و مژه ها -پوست خشک -کلاویکل بلند /مهره های کوتاه/جابجایی مفصل هیپ -آرنژی کورپوس کالوزوم -تشنج / آپنه
MOPD type II	-رشد زیر صدک ۳٪ -در سن ۳-۵ سالگی میانگین قد یک نوزاد را پیدا می کنند. -میکروسفالی و تاخیر سن استخوانی -دندانهای کوچک یا فقدان دندان و فاصله زیاد بین دندانها (microdontia) -صدای جیغ مانند (high squeaky voice) -بینی و چشم های مشخص در چهره /درگیری چشمی :کاتاراکت هایپروپی -اسکولیوز/ دررفتگی مفاصل (آرنج -زانو-هیپ) -آنوریسم های عروق مغزی -تاخیر تکامل / بیش فعالی /الگوی خواب نامناسب در سال اول زندگی -مشکلات تنفسی و تغذیه ای

Russell-Silver syndrome (RSR)	-تنها فرمی که میکروسفالی ندارد -مشخصه اصلی رشد نامناسب در دو سال اول زندگی -قد نهایی بیشتر از سایر انواع PD می باشد. -سر مثلثی شکل و بزرگتر برای جثه کوچک /آنومالی های دندان low set ear/ -تاخیر در بسته شدن فونتanel قدامی و پیشانی برجسته (bossed forehead) -غیر قرینه بودن بدن -صدای high pitch و کاهش تون عضلات -سین داکتیلی /کلینوداکتیلی انگشت پنجم /اندام فوقانی باریک -کریپتورکیدیسیم وهیپوسپادیاس در پسران -هایپوگلیسمی -در سایر فرمها توارث اتوزومال مغلوب می باشد .اما در این فرم اتوزومال غالب یا مغلوب و یا genomic imprinting گزارش شده است.
Meier-Gorlin syndrome	-به سندرم Ear-Patella-Short stature (EPS) معروف است -گوشه های کوچک و تکامل نیافته -فقدان پاتلا یا بصورت هایپوپلاستیک -کلاویکل منحنی شکل (curved) و اندامهای باریک -دررفتگی آرنج -قد نهایی بیشتر از سایر انواع است

تشخیص

در تشخیص این داورفیسیم نادر عوامل ذیل کمک کننده است:

۱- کاهش رشد شدید پرناتال و پس از تولد

۲- علایم بالینی و آنومالیهای مشخص

۳- بررسی ژنتیک و کروموزومی

تشخیص افتراقی

علایم بعضی از بیماریها با داورفیسیم پریموردیال همپوشانی دارد و می تواند جزو تشخیص افتراقی قرار گیرد.

درمان

تاکنون بررسی های مختلف جهت درمان این بیماری صورت گرفته است و بیشترین مطالعات در مورد کاربرد هورمون رشد در درمان آن بوده است.

در بررسی هایی در سال ۱۹۹۱ هورمون رشد در درمان بیماران IUGR مفید نبوده است و اثر قابل توجهی نداشته است (استانهوپ و همکاران). اما در بررسی های اخیر در موارد محدودی کاربرد هورمون رشد در بیماران IUGR, SGA مفید بوده است.

در مطالعه Bikebake و همکاران در سال ۲۰۱۱ هورمون رشد با مکانیسم نامعلوم در افزایش قد نهایی در بیماران سندرم سکل مفید بوده است. همچنین در سال ۲۰۱۲ در مطالعه Ayyar, Mascarenhas تاثیر قابل توجه هورمون رشد در افزایش رشد قدی بیماران سندرم راسل سیلور عنوان شد و تجویز آن در این گروه توصیه شده است. اما در مطالعات دیگری در سالهای ۲۰۱۲ و ۲۰۱۳ اثر هورمون رشد در افزایش قد در بیماران MOPD تایید دو مفید نبوده است.

با توجه به مطالعات فوق امکان تاثیر هورمون رشد در فرم راسل سیلور بیماری PD وجود دارد و می تواند در درمان این بیماران کاربردی باشد هرچند نیازمند بررسی ها و تحقیقات بیشتر است. سایر درمان ها در این بیماری بر اساس محل درگیری و علایم موجود در هر زیرگروه می باشد.

معرفی چند مورد PD

	بیمار دختر ۸ ساله وزن تولد: ۱۱۰۰ گرم وزن فعلی: ۱۳ کیلوگرم قد تولد: ۳۰ سانتی متر قد فعلی: ۸۸ سانتی متر دور سر: ۲۰ سانتی متر والدین منسوب. فرزند دوم. فرزند اول سالم میکروسفالی، موهای نازک و تنک و ریزش مو، دندانهای کوچک، اختلال بینایی، تاخیر تکامل، دیسپلازی و نکروز آواسکولار دو طرفه مفصل هیپ که درمان شده است.
	بیمار دختر ۱۱ ساله وزن تولد: ۱۶۸۰ وزن فعلی: ۴۴ کیلوگرم قد تولد: ۴۲ سانتی متر قد فعلی: ۱۱۰ سانتی متر دور سر تولد: ۲۷ سانتی متر والدین منسوب (دخترعمو پسرعمو)/فرزند سوم /دو فرزند دیگر سالم سابقه یک مورد سقط در ۵ ماهگی در مادر بعثت IUGR، میکروسفالی، تکامل تاخیری، تحصیل در مدرسه استثنایی، اختلال انکساری چشم بیمار در ۱/۵ سالگی بمدت یکسال تحت درمان با هورمون رشد بوده است.
	بیمار دختر کودک ۸ ساله وزن تولد: ۱۰۰۰ گرم وزن فعلی: ۱۳ کیلوگرم دور سر: ۲۰ سانتیمتر قد: ۳۰ سانتیمتر قد فعلی: ۹۲ سانتیمتر زایمان پرترم، والدین منسوب چشمها و بینی مشخص در چهره، عیوب انکساری چشم، دندانهای کوچک و نامنظم لنگش اندام تحتانی (استئونکروز سر فمور)، پرتس گرید II دوطرفه تشخیص: سندرم سکل (عدم پاسخ به هورمون رشد)

	بیمار دختر ۸ ساله وزن تولد: ۱۹۰۰ وزن فعلی: ۱۵ قد تولد: ۴۰ قد فعلی: ۱۱۳ دور سر: ۳۰ فرزند اول /والدین منسوب(دختر دایی پسر عمه) قد پدر: ۱۵۰ سانتی متر تاخیر تکامل و تحصیل در مدرسه استثنایی رادیوگرافی مچ: فیوژن دو استخوان مچ دست
	بیمار دختر ۱/۵ ساله وزن تولد: ۱۹۴۰ وزن فعلی: ۴۶۰۰ قد تولد: ۴۲ قد فعلی: ۶۲ دور سر تولد: ۳۱ دور سر فعلی: ۳۷ فرزند دوم /فرزند اول نرمال است /والدین منسوب دور رشد زیر صدک ۳٪ تاخیر تکامل و دیر راه افتادن دندانهای کوچک لنگش اندام ها کاتاراکت و میکروفتالمی
	بیمار پسر شیرخوار ۱۶ ماهه وزن تولد: ۱۵۸۰ گرم وزن فعلی: ۵۵۰۰ گرم دور سر: ۳۵ سانتیمتر دور سر فعلی: ۴۶ سانتیمتر قد: ۴۱ سانتیمتر قد فعلی: ۴۱ سانتیمتر صورت مثلثی شکل، تاخیر تکامل، اختلاف طول اندام تحتانی، دیاستاز در سمفیز پوبیس تحت درمان با هورمون رشد و افزایش قد تشخیص: سندرم راسل سیلور