

گزارش یک مورد سندرم نادر ژنتیکی: Cockayne syndrome

دکتر حمیرا عظیمی^{*}، دکتر مینو رفیعی^{**}، دکتر پرتو کبیری^{***}، علی کریمی^{****}

چکیده

امروزه با پیشرفت قابل توجه علوم بهداشتی و پزشکی و پیشگیری از بیماریهای عفونی و رفع سوء تغذیه، بیماریهای ارثی و معلولیت‌های ناشی از آن بخصوص در کشورهای پیشرفته نمود بیشتری پیدا کرده است. در کشور ما سالیانه حدود ۳۰ تا ۴۰ هزار کودک معلول و معیوب بدنیا می‌آیند که تعداد قابل توجهی از آنان با تحمل مشقت فراوان به زندگی نباتی خود ادامه می‌دهند. با وجود این با پیشرفت قابل ملاحظه‌ای که در زمینه پیشگیری تشخیصی، و درمان بیماریهای ارثی صورت گرفته است بسیاری از این بیماریها در دوران جنینی قابل تشخیص بوده و در نتیجه با انجام اقدامات مناسب می‌توان از تولد فرزندان معلول جلوگیری نمود. از آنجا که در دانشگاههای علوم پزشکی کشور به دروس ژنتیک بالینی و سندرمهای ژنتیکی اهمیت چندانی داده نمی‌شود یک مورد سندرم نادر که به مرکز مشاوره پزشکی - ژنتیک بهزیستی استان مرکزی مراجعه کرده و در این مرکز تشخیص نهایی داده شده بود گزارش می‌کنیم.

در این مطالعه یک پسر ۴ ساله مبتلا به سندرم کوکابین که حاصل ازدواج فامیلی درجه ۳ (دختر دایی - پسر عمه) و توارث اتوزوم مغلوب می‌باشد معرفی می‌گردد:

برخی از علائم این سندرم شامل کوتاهی قد، عقب ماندگی ذهنی حرکتی، گوشهای بزرگ و برجسته، چشمهای فرو رفته، بینی نوک منقاری، دندانهای خراب، کری، التهاب رنگدانه‌ای شبکیه، تحلیل رفتگی شبکیه، راشهای بال پروانه‌ای روی صورت و حساسیت به نور، پیری زودرس می‌باشد. اشکال در مرحله رونویسی DNA است.

هدف از گزارش این مورد آشنایی بیشتر با این سندرم نادر و نکات تشخیصی و اهمیت مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج و نیز بعد از دنیا آمدن کودک ناهنجار می‌باشد و نیز آشنایی هر چه بیشتر دانشجویان و پزشکان با مبحث ژنتیک بالینی می‌باشد.

گل واژگان: سیندرم دیسمورفیک، سیندرم کوکابین، ازدواج فامیلی

مقدمه

ناهنجاریهای مادرزادی بیماریهایی هستند که در زمان بارور شدن سلول تخم و یا هنگام تکوین مراحل رشد جنینی عارض شده و تا پایان عمر باقیمانده و باعث مرگ بیمار می‌شوند. این بیماریها را به سه گروه تقسیم می‌کنند.

۱- سندرم دیسمورفیک^(۱) مثل سندرم کروزن، آپرت و غیره.

۲- اختلالات کروموزومی مانند تریزومی ها (سندرم

داون)، مونوزومی ها (سندرم ترنر).
۳- بیماریهای مندلی^(۲) مثل آلبنیسم، فنیل کتونوری و بیماری فیول کتونوری.

*متخصص اطفال واحد مشاوره ژنتیک بهزیستی استان مرکزی
**پزشک واحد مشاوره سازمان بهزیستی استان مرکزی
***پزشک واحد مشاوره سازمان بهزیستی استان مرکزی
****کارشناس ژنتیک سازمان بهزیستی استان مرکزی

1-Dismorphic syndrome

2-Mandelian condition

کریپتورکیدیزم دارد. در معاینه مهره‌های پشتی دچار کیفوز می‌باشد با توجه به اینکه سندرم‌های مشابهی نیز با این علائم وجود دارد ولی فقط در این سندرم در ته چشم التهاب رنگدانه‌دار شبکیه مشاهده می‌شود جهت تأیید تشخیص، معاینه ته چشم نیز توسط چشم پزشکی انجام شد که در فوندوسکوپی التهاب رنگدانه‌ای شبکیه داشت. با در نظر گرفتن مجموع این علائم جهت کودکی سندرم کوکاین تشخیص داده شد که با عکس اطلس بیماریهای ژنتیک نیز مطابقت می‌کند (شکل ۱ و ۲).

این سندرم که توارث مغلوب دارد و دارای احتمال خطر ۲۵٪ جهت فرزند بعدی می‌باشد، بیان گردید و به والدین در این مورد اینکه هنوز تشخیص قبل از تولد آن در مراحل تحقیقاتی است و قابل انجام نیست توضیح داده شد.



شکل ۱- تصویر چهره فرد مبتلا

بحث و نتیجه گیری

در سندرم کوکاین نوزاد مبتلا در هنگام تولد دارای ظاهری طبیعی می‌باشد ولی کم‌کم علائم این سندرم مشخص می‌شود و شامل کاهش بافت چربی در گونه‌هاست که سبب برجسته شدن استخوانهای صورت می‌شود (۱). علائم زیر نیز به مرور مشخص می‌شود: میکروسفالی، چشمان فرورفته، بینی نوک منقاری، گوشهای بزرگ و برجسته، فرورفتگی چشم، دیستروفی قرنیه، التهاب رنگدانه‌ای شبکیه، فقدان اشک و عرق، دندانهای پوسیده، کوتولگی عقب ماندگی ذهنی

یکی از سندرم‌های دیسمورفیک، سندرم کوکاین می‌باشد و تاکنون فقط ۶ مورد از آن گزارش شده است امیدواریم با مشاهده اینگونه سندرم‌های نادر موارد به مراکز تخصصی ژنتیک فرستاده شوند (۱).

شرح حال

مورد پسر بچه ۴ ساله‌ای است که حاصل ازدواج فامیلی درجه سه (دختر دایی - پسر عمه) می‌باشد. والدین جهت بررسی علت بیماری فرزند خود و نیز ریسک خطر جهت فرزند بعدی به مرکز مشاوره ژنتیک بهزیستی استان مرکزی مراجعه کرده‌اند. این فرزند تنها فرزند این زوج می‌باشد. مادر در هنگام بارداری ۱۴ ساله بوده و در طی دوران بارداری مشکل خاصی نداشته است. بیماری عفونی خاصی نداشته، داروی خاصی مصرف نکرده، زایمان طبیعی بوده و مشکل تغذیه‌ای داشته و عدم بلع مناسب داشته است که به این جهت با شیر خشک تغذیه می‌شده است. والدین از ۳ تا ۴ ماهگی متوجه عدم تکامل مناسب و عدم گردن گرفتن شیرخوار شده‌اند و نیز در ماههای مناسب راه نرفته و کاملاً شل بوده است که در نتیجه جهت بررسی به این مرکز مراجعه کرده‌اند. کودک پسر ۴ ساله‌ای است با وزن ۵۵۰ gr و قد ۴۰ cm و ۸۵ cm، در معاینه کاملاً کاشکتیک و چشم‌ها فرورفته و گود افتاده، موهای سر کم پشت و در بعضی نقاط سفید رنگ است و بینی نوک منقاری می‌باشد. میکروسفالی واضح و کوتاهی قد دارد. سینه کبوتری می‌باشد، صداها را نمی‌شنود و با تحریکات صدایی عکس‌العملی نشان نمی‌دهد. نور را تعقیب نمی‌کند در معاینه چشم‌ها دیستروفی قرنیه دارد. پوست تیره رنگ (هیپریگمانته) می‌باشد. دندانها خراب است، گوشها بزرگ و به سمت پایین می‌باشد.

پوست صورت در صورتی که در معرض نور آفتاب قرار گیرد دچار قرمزی و اریتم بال پروانه‌ای می‌شود. در معاینه مفاصل سفت می‌باشد. در ناحیه تناسلی

و حرکتی که از دو سالگی به بعد مشخص تر می شود و کینوز مهره های پشتی شایع می باشد (2,3).

ضایعات عصبی پیشرونده مانند آتاکسی مخچه ای - کره آنتوز و کری حسی - عصبی نیز در آنها دیده می شود (4). همچنین در محل هایی از بدن که در معرض آفتاب قرار می گیرد دچار راش های بال پروانه ای و التهاب پوستی ناشی از نور و رنگدانه ای شدن پوست می شوند. موهای سر کم پشت است و تمایل به سفید شدن را دارند. در مردان نهن بیضگی و بیضه های کوچک را نیز داریم.

تشخیص براساس علایم بالینی بیمار می باشد و نیز در کشت فیبروبلاست ها در صورتی که در معرض اشعه ماورای بنفش قرار گیرند حساسیت شدید از خود نشان داده و سریعاً دچار تخریب می شوند و DNA در این حالت قادر به ترمیم نیست (5). در بررسی رادیولوژی افزایش ضخامت استخوان های جمجمه دیده می شود و ممکن است رسوب کلسیم نیز در عقده های قاعده ای مشاهده شود (6).

نقص اصلی ژنتیکی آن هنوز مشخص نشده است ولی بنظر می رسد که اشکال در مرحله DNA رونویسی (6,7) باشد. البته تاکنون دو نوع ژن A و B تشخیص داده شده است (CSB, CSA) در تحقیقاتی که جدیداً انجام شده است بنظر می رسد که کاهش مقدار آنزیم RNA پلی مراز II را داریم و در اثر کمبود این آنزیم، تبدیل DNA به RNA کاهش می یابد (8). بویژه در هنگام تماس با اشعه ماورای بنفش سلول ها این نقص را مشخص تر می کنند و علایم کلینیکی بیمار نیز تشدید می شود. البته از این نقص در جهت تشخیص قبل از تولد می توان استفاده کرد ولی هنوز در مرحله تحقیق می باشد (5).

این سندرم از نوع اتوزوم مغلوب است و فعلاً تشخیص افراد هتروزیگوت امکان پذیر نیست. سندرم مزبور بدلیل نامعلومی در پسر ها سه برابر دختران است. این افراد اغلب در دوران نوجوانی می میرند (6).

گرچه همه بیماری های مادرزادی که شامل ناراحتی های

جزئی و قابل معالجه نیز می باشد بین ۲۵ تا ۶۲ در ۱۰۰۰ تولد تخمین زده می شود ولی تعداد رخداد بیماری های حاد ژنتیکی که ممکن است کشنده بوده و یا تا آخر عمر گریبانگیر فرد باشند بین ۱۴ در هزار تولد در کشورهای توسعه یافته و ۴۳ در هزار تولد زنده در کشورهای در حال توسعه متغیرند یعنی بطور کلی بیماری های ژنتیک و اختلالات مادرزادی به میزان ۲ تا ۵٪ تولد های زنده را شامل می شود. این عوارض تا ۳۰٪ پذیرش های بیمارستانها و حدود ۵۰٪ مرگ های کودکان را در کشورهای پیشرفته بخود اختصاص می دهند.

بطور کلی بررسی های ژنتیک نه فقط برای تشخیص ارثی بودن یک بیماری و چگونگی توارث آنهاست بلکه بخصوص از نظر ابتلای فرزندان بعدی و احتمالات مربوط به آن و همچنین در صورت امکان تشخیص در دوران جنینی و قبل از تولد حائز اهمیت می باشد. هر سال متجاوز از ۳۰ تا ۴۰ هزار کودک معلول در کشورمان بدنیا می آید که هر کدام هزینه سنگینی بر دوش خانواده ها و دولت تحمیل می کنند و با تخمینی که در کشور ما زده شده است هر معلول حداقل ماهیانه ۶۰۰۰۰۰ ریال برای دولت هزینه دارد.

جهت کاهش معلولیت ها چند نکته را باید تأکید کرد تا حتی المقدور از بوجود آمدن این کودکان عقب مانده ذهنی و حرکتی جلوگیری شود:

۱- کاهش موارد ازدواج فامیلی، چراکه در کشور ما در بعضی از نقاط بخصوص مناطق روستایی ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد ازدواج ها را شامل می شود و می دانیم در هر ازدواج غریبه ۲ تا ۳ درصد احتمال بدنیا آمدن فرزند معلول است ولی در ازدواج فامیلی ۴ تا ۶ درصد یعنی حدود ۳ برابر ازدواج غریبه.

۲- ترغیب به عدم باروری در سنین بالای ۳۵ سال که خطر بیماری های کروموزومی بخصوص تریزومی ها افزایش می یابد.

۳- افزایش آگاهی مردم در جهت راه های پیشگیری از معلولیت های ژنتیکی و مراجعه به مراکز مشاوره ژنتیک

REFERENCES:

- ۱- گودمن، ریچارد، اطلس ناهنجاریهای مادرزادی اطفال، لندن، انتشارات آکسفورد، ۱۳۷۰، ۲۳۷-۲۳۶.
 - 1-Peters, Practical medical genetic counselling London, Butterword, 1998, 5th ed., PP:56-63.
 - 2-Alan E. H., Emery-practical and principles of medical genetics, London, churchill-Livingstone, 1990, 2th ed. PP: 385-740.
 - 3-Baraitser, M., A colour atlas of clinical genetics, London, Wolf medical publication, 1990, 3th ed., Page: 104.
 - 4-Behrman, R., Kliegman, R., Nelson's textbook of pediatrics, New York, Saunders, 1996, 15th ed., PP:1663-1682.
 - 5-Molin, R., Confirmation of homozygosity for a single nucleotide, Am.J. pediat., 1992, 6(3), 520-3.
 - 6-Dianov, G., Redweed RNA polymerase transcription in cockayne syndrome, Am. J. Med. Sci., 1996,14(5), 675-9.
 - 7-Butes, S., Genetic sequences and cockayne syndrome, Proc. Natte. Sci., 1994, 26(4), 870-874.
 - 8-Balye, A., Cockayne syndrome in children, cell, 1996, 31(4), 57-60.
- و نیز افزایش آگاهی عمومی از طریق صدا و سیما.
- ۴- افزایش اقدامات عمومی بهداشتی به منظور پیشگیری از بیماریها و ناهنجاریهای مادرزادی ناشی از برخی بیماریهای عفونی از قبیل سرخچه، اوریون، (از طریق واکسیناسیون M.M.R)، توکسوپلاسموز و بطور کلی بیماریهای Torchs.
- ۵- انجام تشخیصهای قبل از تولد نوزادان پرخطر از طریق آمنیوسنتز و کوردوسنتز و آگاهی متخصصان و پزشکان محترم به این امر مهم در جهت پیشگیری بسیاری از معلولیتها.
- ۶- انجام تستهای غربالگری در بدو تولد جهت نوزادان مثل تست هیپوتیروئیدی، فنیل کتونوری و غیره چرا که این بیماریها در صورت تشخیص بموقع قابل پیشگیری و درمان میباشند.
- ۷- افزایش اطلاع رسانی به علمای دینی در جهت سقط درمانی برای جنینهای با ناهنجاریهای کشنده که زیر ۱۴- هفته بارداری میباشند، همانطوری که جهت تالاسمی ماژور داده شده است.
- به امید آنروز که هیچ نوزاد معلولی در کشورمان به دنیا نیاید.

سپاسگزاری

از زحمات معاونت فرهنگی و پیشگیری بهزیستی استان مرکزی، جناب آقای حاج دایی که همکاریهای لازم و مؤثر را با واحد مشاوره ژنتیک داشتهاند تشکر و قدردانی میگردد.



شکل ۲- تصاویر اطلس سندرم کوکائین