

گزارش یک مورد سندروم هوچینسون گیل فورد

چکیده

سندروم هوچینسون گیل فورد یا سندروم پروژریا بیماری نادری است که در آن نفacs ژنتیکی، توقف رشد و اختلال تکاملی وجود دارد. بیماران معمولاً قبل از بلوغ به سبب گرفتاری قلبی عروقی و آسیب‌های دیگر می‌میرند. در این گزارش دختر بچه ۵ ساله‌ای که با سیمای مشخص بالینی از جمله پوست ظریف، چانه کوچک و فرورفته، اختلال در ضمایم پوستی، بزرگی نسبی جمجمه بخصوص قسمت آهيانه‌ای و پیشانی، کوچکی صورت، سیانوتیک بودن نوک بینی و دهان و بر جستگی عروق آن، پیرزنایی زودرس، کوتاهی قد و پائین افتادن شانه‌ها با تشخیص سندروم هوچینسون گیل فورد مطابقت داشته است، معروفی می‌گردد.

دکتر محمدحسین داعی‌پاریزی*

دکتر سعدالله شمس‌الدینی**

۲-پروژریا

کلید واژه‌ها: ۱- سندروم هوچینسون گیل فورد

۳- پیری زودرس

مقدمه

بالینی و اصلی بیماری معمولاً بطور عمده در دوران شیرخوارگی شروع می‌گردد، بطوری که کودک نمای پیری زودرس پیدا می‌کند. از نظر ارشی نحوه انتقال ژن در این سندروم مشخص نبوده و بنظر می‌رسد بیشتر متعاقب یک جهش ژنی بوجود آید. در اغلب موارد بیماری بعد از اولین سال زندگی با تغییرات پوستی و اسکلتی شناسائی می‌گردد^(۱۶، ۱۷). ابتلای خانوادگی و فامیلی در پروژریای هوچینسون گیل فورد توسط گیلار Gillar و همکاران در دو برادر مبتلا گزارش شده که علاوه بر تظاهرات معمول دچار خوردنگی در حاشیه استخوان ماندیبل و خوردنگی در محل پیدایش دندانها نیز شده بودند که باعث کاهش رویش دندانها شده بود^(۱۶). بیماری با کوتولگی (dwarfism) و ریزش موهای سر، مژه و ابرو همراه است^(۱۴). وریدهای پوست سر بر جسته و مشخص بوده و

در سال ۱۸۸۶ برای اولین بار هوچینسون (Hutchinson) این سندروم را شرح داد^(۹). این بیماری نادر بوده بطوری که شیوع آن را در هر ۸۰۰۰۰۰۰ نفر یک مورد ذکر کرده‌اند^(۵). تعداد موارد گزارش شده تا سال ۱۹۹۳، ۱۰۰ مورد بوده است^(۱۴). نام دیگر این بیماری پروژریای هوچینسون (Hastening Hutchinson progeria) و پروژریای هستینگ (Hasting Hutchinson progeria) می‌باشد. این سندروم با پیری زودرس خودنمایی می‌کند. بیماری در هر دو جنس یکسان دیده می‌شود ولی بنظر می‌رسد در سیاه‌پستان بروز کمتری داشته باشد^(۱۷). در گزارشی که AJ Badame در سال ۱۹۸۹ در مورد مبتلایان به این سندروم منتشر نمود، اعلام داشت که ۷۵ درصد مبتلایان به این سندروم از نژاد قفقازی (caucasian) بوده‌اند^(۱). سیمای

* استاد بیماریهای کودکان - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

** دانشیار بیماریهای پوست - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

بیماری علامت مشخصه‌ای (*typical sign*) می‌باشد (ع۴) (۱).

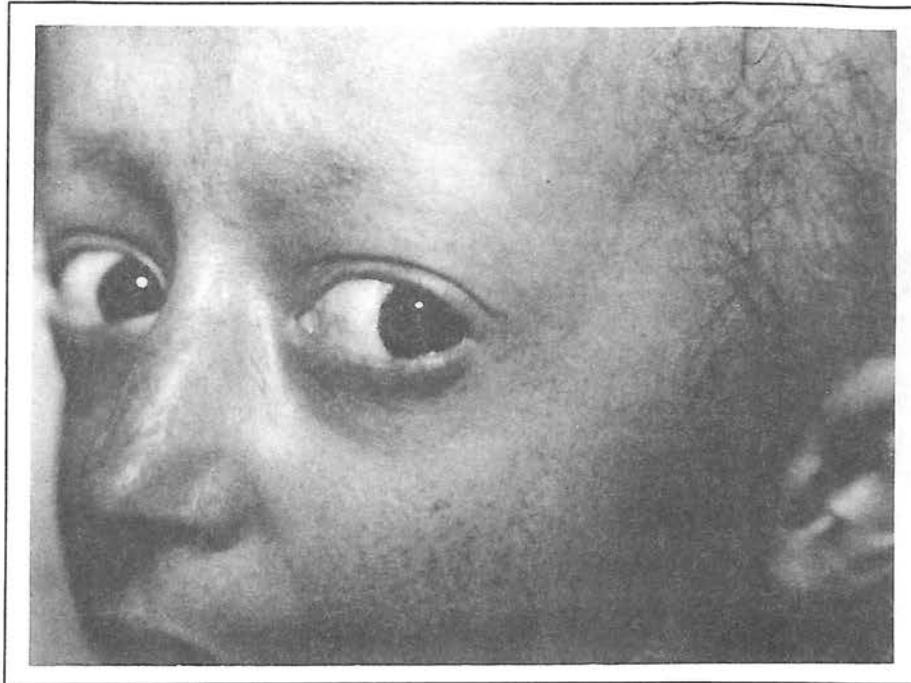
گزارش مورد

بیمار دختر بچه ۵ ساله‌ای از عناصر کوچنده بافت و جیرفت است که به علت کوتولگی و عدم رویش موهای سر به درمانگاه اطفال مراجعه می‌نماید (شکل ۱). پدر بیمار سابقه کمپشت بودن موهای سر، مژه و ابروهای کودک را از ۱/۵ سالگی می‌داند (شکل ۲). والدین وضع کودک را در بدو تولد و دوران نوزادی طبیعی ذکر می‌کنند. در تاریخچه فامیلی معلوم شد که پدر و مادر بیمار عموزاده بوده و بیمار فرزند ششم خانواده می‌باشد و بیماری مشابه رادر فامیل ذکر نمی‌کند. در معاینه فیزیکی که از بیمار بعمل آمد رشد جسمانی بیمار معادل ۳ ساله و از هوش نسبی مطلوبی برخوردار بود و در ضمن معاینه همکاری خوبی داشت. اندازه جمجمه طبیعی بود ولی نسبت به بقیه قسمتهای بدن بزرگتر بنتظر می‌رسید (شکل ۱).

آترووفی منتشر ماهیچه‌ها و چربی زیرجلدی نیز دیده می‌شود. صورت کوچک، سر بزرگ، چانه کوچک و فرو رفته، غضروف بینی برجسته و پوست نازک و شبیه اسکلرودرمامی باشد. سطح شعور در این بیماران معمولاً طبیعی بوده ولی بروز بلوغ جنسی با تأخیر همراه است. آترواسکلروز منتشر و زودرس در این بیماران دیده می‌شود. مرگ در این افراد به علت انفارکتوس میوکارد و سایر اختلالات عروقی مانند انسداد دو طرفه کاروتید و شریان‌های مهره‌ای دندای در حدود ۱۰ سالگی شایع است (۱۴، ۱۵) (۳). تغییرات استخوانی مانند خورددگی و نبودن قسمتی از استخوان کلاویکولا و تغییر شکل انقباضی انگشتان (*flexion deformity of fingers*) مشابه پدیده اوستئوآرتربیت در پیری دیده می‌شود، قفسه سینه هر می‌شکل (*pyriform*) بوده و در رادیوگرافی از ستون فقرات جسم مهره به شکل دهان ماهی (*fish mouth*) در می‌آید که برای این



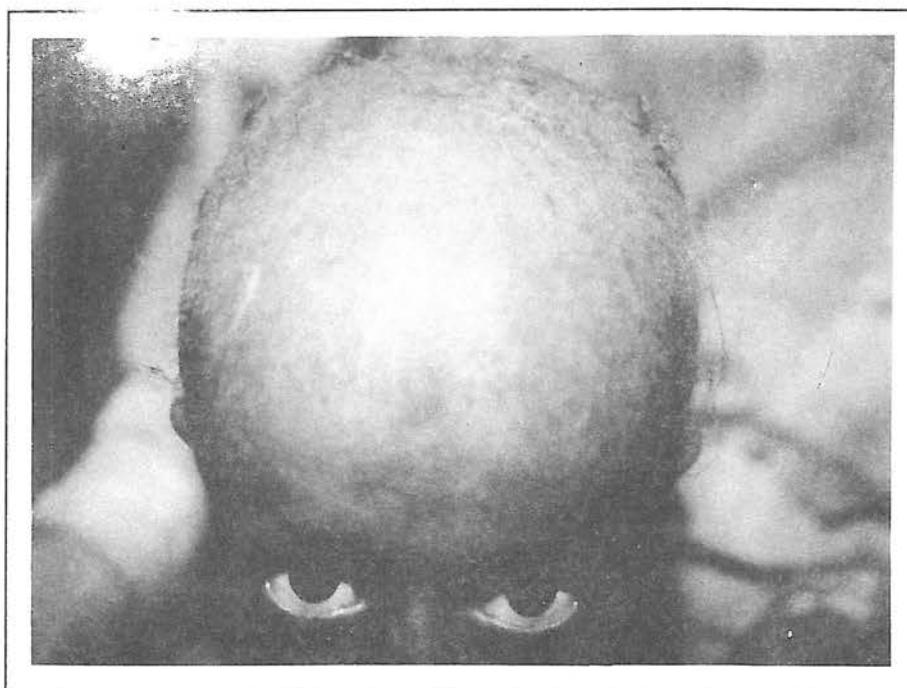
تصویر شماره ۱ - کوتاهی قد (*Dwarfism*), ریزش موهای سر، شانه‌های افتاده و قفسه‌سینه هر می‌شکل



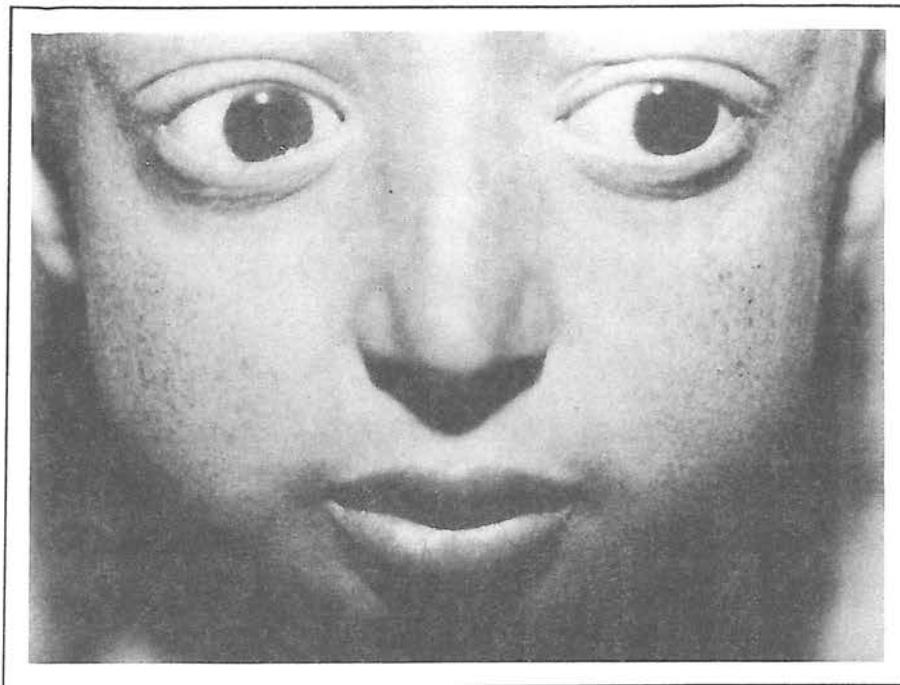
تصویر شماره ۲- ریزش موهای ابرو، برجستگی عروق پیشانی، نبودن نرمه گوش و نمایان بودن عضروف بینی

معاینه گوش نازکی و ظرفی غضروف لاله دیده می‌شد و نرمه گوش تشکیل نشده بود. صورت لاغر و تکیده و پوست صورت نازک بود بطوري که عروق زیرجلدی از ورای آن قابل رویت بود. لکه‌های قهوه‌ای متمایل به تیره هر کدام به قطر ۱ میلی متر در سطح پوست نواحی آفتاب خورده مشهود بود (شکل ۴).

موی سر بیماری انک، کرکی شکل، وزوزی (fuzzy hair) با رنگ روشن و متفرق بنظر می‌رسید (به شکل ۲ و ۳ مراجعه شود). عروق سطحی پوست سر نمایان و برجسته به پیشانی هم امتداد داشتند. موهای ابرو و مژه بطور کامل ریزش کرده بودند (شکل ۲). بیمار از نظر بینائی و شناوی مشکلی نداشت، ولی در ظاهر چشم‌ها جلو آمده بنظر می‌رسیدند. در



تصویر شماره ۳- موهای وزوزی، برجستگی پیشانی و آهیانه

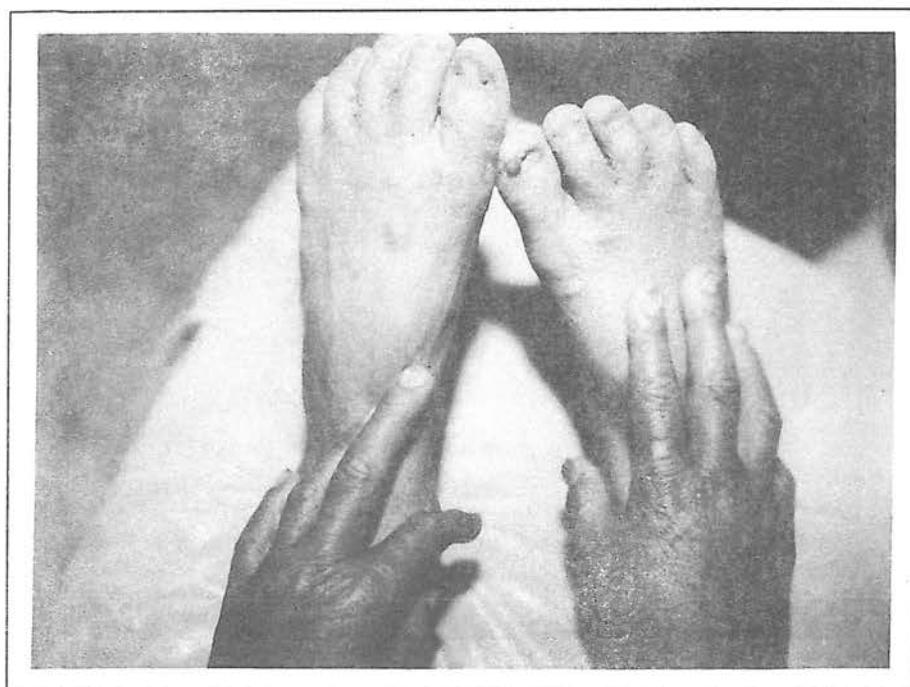


تصویر شماره ۴- لکه‌های تیره منقوط ناشی از تابش نور خورشید

یافت نشد، در الکتروکاردیوگرام نیز یافته‌های غیرطبیعی بدست نیامد. در معاينه شکم ارگانومگالی نداشت. اندامهای فوقانی و تحنی از دارای توان و قدرت عضلانی کمتر از معمول بودند و پوست قسمت انتهائی اندام خیلی پرتر از سن بیمار بنظر می‌رسید. ضمائم پوست مانند تاخنهای دست و پا فرو رفته، شیاردار و بدشکل بودند(شکل ۵).

غضروف بینی برجسته و عروق روی آن تلاشکاتیک بود.

چانه بیمار کوچک و فرورفته بود و از دهان و دندان‌ها شکایتی نداشت و در معاينه نیز نکته غیرطبیعی مشخص نگردید، فقط سطح رویش دندانها مختصری نامنظم بود. شانه‌ها پائین افتاده و قفسه سینه حالت هرمی داشته و شکم برآمده بنظر می‌رسید. از اندامهای حیاتی مانند قلب و ریه شکایتی نداشت، در معاينه فیزیکی و در سمع صداهای قلبی و ریوی نکته پاتولوژیک



تصویر شماره ۵- دست و پایی پیر در کودک مورد بررسی، ناخن‌های بدشکل (دیستروفیک)

گزارش یک مورد سندروم هوچینسون گیل فورد

کوتوله (short stature) داشته است، پوست بیمار آسیب پذیر و ترمیم زخمها با تأخیر صورت می‌گرفته است که علت آن نقصی است که در ترمیم DNA سلولی آنها می‌باشد^(۱۰). عروق بدن بخصوص عروق روی جمجمه آشکار بوده که می‌تواند ناشی از اعمال اثر اسید هیالورونیک باشد که در عملیات ساختاری عروق (vascularity)، ترمیم (repair) و شکل‌گیری (morphogenesis) بافتی دخالت دارد و اثر اسید هیالورونیک در پروسه پرنمایی این بیماران آشکار می‌باشد^(۷). اما مشخص نشده است که افزایش تولید و ترشح اسید هیالورونیک در این بیماران ناشی از یک کاستی (defect) اولیه ژنتیکی است یا یک پدیده ثانوی متعاقب بعضی مشکلات عمقی تر در بیماران می‌باشد. اسمیت (Smith AS) در گزارش خود موردي از این سندروم را شرح داده که ایسکمی و انسداد دو طرفه کاروتید را با آنژیوگرافی (Magnetic Resonance Angiography) MRA اثبات کرده است^(۱۱). همراهی این سندروم با بیماریهای دیگر از جمله نزدیکی دو استخوان خاصره (horseriding coxa valga) و راه رفتن به فرم اسب رانی (stance) و همچنین انفارکتوس مغزی در ناحیه پوتامن (putamen) مغزی که فقط در MRI قابل تشخیص است، ذکر شده است. انجام تست ورزش در این بیماران سبب پایین افتادن منطقه ST در الکتروکاردیوگرافی قلب می‌شود که ناشی از شروع آترواسکلروزیس زودرس در این افراد است^(۱۲).

References

- 1) Badame AJ; Progeria; Arch Dermatol, 1989; 125: 540-4
- 2) Brown WT; Progeria: A human disease model of accelerated aging; Am J Clin Nutr; 1992, 55:122s
- 3) Clark MA, Weiss-AS; Elevated levels of glycoprotein gp 200 in progeria fibroblasts; Mol-cell biochemistry, 1993; 120/1: 51-60
- 4) Debusk FL; The Hutchinson Gilford progeria syndrome; J.Pediatr 1972; 80: 697-724
- 5) Franklin L., Debusk and Ted Brown W T;

کمبود رویش موهای ابرو و مؤهه‌ها و کاهش رشد جسمانی در مجموع سبب شده بود که والدین کودک را نزد پزشک بیاورند. در آزمایش‌های انجام شده از بیمار یافته مشبت دیگری بدست نیامد.

بحث

این سندروم ابتدا توسط هوچینسون گیل فورد در سال ۱۸۸۶ شرح داده شد. بیماری نادر بوده بطوری که تا سال ۱۹۷۲ دبوسک (Debusk FL) و همکاران تعداد موارد ثبت شده را ۶۰ نفر و بادام (Badam AJ) و همکاران در سال ۱۹۸۹ کل موارد گزارش شده این سندروم را عددی کمتر از ۱۰۰ نفر اعلام کردند که ۹۷ درصد آنها از نژاد قفقازی بوده‌اند^(۱۳). بروز بیماری در اجتماع ۱ مورد در هر ۸۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد^(۵). که رقم کوچکی می‌باشد و چون این بیماران به سبب مرگ زودرس کمتر به بلوغ جنسی می‌رسند لذا انتقال بیماری در نسل بعد از طرف این افراد نادر است و لذا شیوع بیماری در جامعه بطور تقریبی محدود به موارد جهش یافته ژنی می‌باشد^(۲۵).

متوسط سن این بیماران ۱۳ سال بوده که طیفی بین ۶ تا ۱۹ سال را شامل می‌گردد^(۱۴). کوتاهی قد، کاهش رشد جسمی و کمی رشد موهای دیگر ضمائم پوستی در بیمار سبب شده بود که والدین او را نزد پزشک بیاورند. گیلار و همکاران پیری زودرس و روند تغییرات پوستی را در یک پسر بچه مبتلا از یک ماهگی تا ۲۱/۵ ماهگی مورد بررسی قرار داده‌اند، ولی تغییرات رنگدانه‌ای نامنظم در شکم، طاسی پشت سری زودرس و نمایان شدن وریدهای پوست سر و آرایش شیارهای پوست در نوک بینی (Glyphic nasal tip) و تبدون لب‌لوب‌گوش و موهای پراکنده که بنظر می‌رسد با انتها بر روی پوست سر ایستاده‌اند به همراه دندانهای بهم فشرده و تأخیر در رویش آنها و ناخن‌های بخشک در مجموع از دیگر علائم این سندروم هستند. در تعدادی از بیماران درجه‌اتی از دیابت وابسته و غیره وابسته به انسولین دیده می‌شود ولی اختلالی در کار تیروئید و پاراتیروئید و هورمون رشد دیده نشده است^(۱۱). رشد جسمی در این بیمار کمتر از افراد سالم مشابه بوده و ظاهری

Progeria in Nelson Text book of pediatrics Edited by: Behrman R.E, Kliegman RM., Arvin AM.; WB Saunders company, Philadelphia, 1996, Chap 656 pp: 1996-7

6) Gillar PJ, Kaye CI, et al; *Progressive early dermatologic changes in Hutchinson-Gilford progeria syndrome; Pediatric dermatology, 1991; 8/3: 199-206*

7) Giro M, Davidson JM; *Familial co-segregation of the elastin phenotype in skin fibroblasts from Hutchinson-Gilford progeria; Mech-Ageing-Dev, 1993; 70/3: 163-176*

8) Harjacek M, Batinic D, Sarnavka-V, et al; *Immunological aspects of progeria (Hutchinson-Gilford Syndrome) in a 15-month-old child, Eur-J-Pediatric, 1990; 150/1: 40-42*

9) Hutchinson JJ; *Congenital absence of hair and mammary glands, Med Chir T, 1886, 69:473*

10) Legerski RJ, Li L, *DNA repair capability and cancer risk; Cancer Bull, 1994; 46/3: 228-232*

11) Le Merrer M, Guillot M, Briard M L Maroteaux P, *Lethal progeroid syndrome with osteolysis; Ann Genet, 1991; 34/2: 82-84*

12) Matsuo S, Takeuchi Y Hayashi S, Kinugasa A, Sawada T; *Patient with unusual Hutchinson-Gilford syndrome (progeria), Pediatric neurology, 1994; 10/3: 237-340*

13) Monu JUV Banka Coker LBO, Fatunde Y; *Hutchinson gilford progeria syndrome in siblings, Report of three new cases; Skeletal radiol, 1990; 19/8: 558-590*

14) Morris Leider, Victor J. Selmanwoitz, *Hutchinson Gilford syndrome (progeria); J. Demis, Clinical dermatology, twentieth edition, Philadelphia J.B Lippincott company, 1993; chap pp: 4-33: 1-7*

15) Smith AS Wiznitzer M, Karman BA et al; *MRA detection of vascular occlusion in a child with progeria; AM J Neuroradiology 1993; 14/2: 441-443*

16) Sood S, Rao Rck, Ragav B, Berry M; *Progeria syndrome with characteristic deformation of proximal radius observed on CT; Acta radiol, 1991; 32/1: 67-68*

17) Sweeney KJ Weiss AS; *Hyaluronic acid in progeria and the aged phenotype, Gerontology 1992; 38/3: 139-152*

18) Wang S, Nishigori C, Yagi T, Takebe H, *Reduced DNA repair in progeria cells and effects of gamma-ray irradiation on Uninduced unscheduled DNA synthesis in normal and progeria cells, Mutatres-danging-genet-instab-ageing-1991; 256/1:59-66*

19) Wang S Nishigori C Zhang J et al; *Reduced DNA-repair capacity in cells originating form a progeria patient, Mutat - resdanging -genet -instab-ageing 1990; 237/5-6: 253-257*

HUTCHINSON - GILFORD SYNDROME

(A CASE REPORT)

M.H. Daeiparizi, M.D.*

S. Shamsaldini, M.D.**

ABSTRACT

Hutchinson - Gilford syndrome or progeria is a rare genetic disease with failure to thrive, deficiency of pubertal development and dwarfism. These patients die of premature cardiovascular disturbances and other complications. Characteristic clinical features are finely thin skin, small chin, defect in skin adnexals, prominence scalp tends to be further enhanced by frontal and parietal bossing and by hypoplasia of the face. The cartilage was visible, the lips were thin and there was cyanotic overcast about the nose and mouth with premature aging, and let drooping of the shoulders were the important findings in diagnosis of Hutchinson Gilford syndrome in this case.

Key Words: 1) Hutchinson Gilford syndrome

2) Progeria

3) Premature aging

* Professor of Pediatrics - Kerman University of Medical Sciences and Health Services

** Associate Professor of Dermatology - Kerman University of Medical Sciences and Health Services