

گزارش دو مورد آتاكسی تلانژكتازی در یک خانواده

چکیده

آتاكسی تلانژكتازی یا سندرم لوئیس - بار بیماری ارثی نادری از گروه آنژیوماتوزهای پوستی همراه ناهنجاریهای سیستم عصبی است که قسمتهای متعددی را درگیر کرده و از راه توارث اتوزوم مغلوب منتقل می شود. بیماری از موقع راه افتادن کودک با عدم تعادل در راه رفتن خود را نشان می دهد و بتدریج تشید می یابد، اختلال عروقی بصورت شبکه شریانی غیرطبیعی روی ملتحمه چشمها خود را نمایان می سازد. ژن معیوب روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ قرار دارد. نقص سیستم ایمنی در این بیماری بصورت کمبود یا عدم وجود IgA و کاهش IgG ظاهر می شود. همچنین بعلت اختلال کبدی، آلفافتوپروتئین سرم افزایش می یابد. موارد گزارش برادر و خواهری ۱۱ و ۷ ساله هستند که در آنها علائم واضح بالینی شامل، تلانژكتازی روی ملتحمه چشمها و گوشها، عدم تعادل در راه رفتن و اختلال در آزمونهای مخجه، افزایش آلفافتوپروتئین سرم، کاهش IgA در برادر و عدم وجود IgA در خواهر همگی دلالت بر وجود این بیماری دارد.

۳-تلانژكتازی

۲-سندرم لوئیس بار

کلید واژه‌ها: ۱-آتاكسی تلانژكتازی

* دکتر حسینعلی ابراهیمی
** دکتر سعدالله شمس الدینی

مقدمه

عصبی مانند سندرم استورث - وبر (Sturge - weber)، همانژیوم پوست همراه ناهنجاری عروق نخاع، سندرم خال اپیدرمی، تلانژكتازی فامیلی، همانژیوم مخچه و شبکیه چشم، بیماری فابری و سندرم لوئیس بار شناخته شده است.^(۱) در این گزارش دو مورد از سندرم لوئیس بار که جزء گونه های نادر آتاكسی تلانژكتازی است در اعضای یک خانواده مورد بررسی قرار گرفته اند.

معرفی بیماران

بیماران مورد بررسی برادر و خواهری ۱۱ و ۷ ساله می باشند که بعلت عدم تعادل در موقع راه رفتن و ایستادن مراجعه کرده اند. این مشکل از موقع راه رفتن بصورت گامهای

آتاكسی تلانژكتازی شامل گروهی از بیماریهای ارثی، از دسته بیماریهای مادرزادی پوست و سیستم عصبی است که به طریق توارث ژنتیکی اتوزوم مغلوب منتقل شده و با درگیری سیستمهای مختلف بدن همراه است. مبتلایان به این بیماریها یا از ابتدای تولد دارای علائم واضح بیماری هستند و یا پس از گذشت سالها این علائم را پیدا می کنند، که در این صورت تحت عنوان فاکوماتوزها (Phakomatoses) نامیده می شوند.^(۲) فاکوماتوزها شامل توپروا سکلروز (Trberous Sclerosis)،
نوروفیبروماتوز (Nourofibromatosis of Von Reclininghausen) و آنژیوماتوزهای پوستی همراه ناهنجاریهای سیستم عصبی می باشند، که چندین گونه مختلف از این آنژیوماتوزهای پوستی همراه ناهنجاریهای سیستم

* استادیار بیماریهای مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان

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

۱) همچنین الکتروانسفالوگرام انجام شده که اختلالی مشاهده نشده است. از ۴ سالگی عروق روی ملتحمه چشمها برجسته و پرخون شده و بتدریج افزایش یافته است.

ناموزون و سقوط‌های مکرر ایجاد و بتدریج تشديد یافته است. برادر در سیریماری یک مرتبه سقوط همراه بیهوشی و حرکات مشکوک تونیک - کلونیک را داشته است که اقدامات تشخیصی از نظر تشنج، شامل بررسی کلسیم و قندخون (جدول

جدول ۱- آزمایشات غیراختصاصی بیماران موربدبررسی

مورد	FBS	Ca	U.A	BUN	Na	K	A.P	AST	ALT	LDH	Bill
برادر	70 mg/dl	10 mg/dl	nor	30 mg/dl	130 mg/l	3.7 mg/l	210 unit	19 unit	16 unit	238 unit	1.2 unit
خواهر	62 mg/l	10 mg/dl	nor	25 mg/dl	131 mg/l	4.2 mg/l	170 unit	22 unit	17 unit	280 unit	0.6 unit

هیچ کدام از بیماران مشاهده نشده است. رفلکس‌های تاندونی عمقی بطور ژنرالیزه کاهش یافته و با بنسکی دیده نمی‌شود. اختلال ذهنی نیز در بیماران وجود ندارد. میزان رشد قد و وزن بیماران، زیر منحنی استاندارد رشد قرار دارد. (جدول ۲)

در معاينه فيزيکي راه رفتن بیماران ناهمانگ بوده و با قاعده باز و سقوط مکرر همراه است. آزمون‌های بررسی مخچه تماماً مختل بوده، هیپوتونی ژنرالیزه و از بین رفتن حرکات ساکادیک (saccadic) چشم دیده می‌شود. چرخاندن سر و گردن بجای چشمها (apraxia) در برادر دیده می‌شود. عروق ته چشم طبیعی بوده و در معاينه قرنیه، حلقه کایزر در

جدول ۲- مشخصات رشد بیماران موربدبررسی

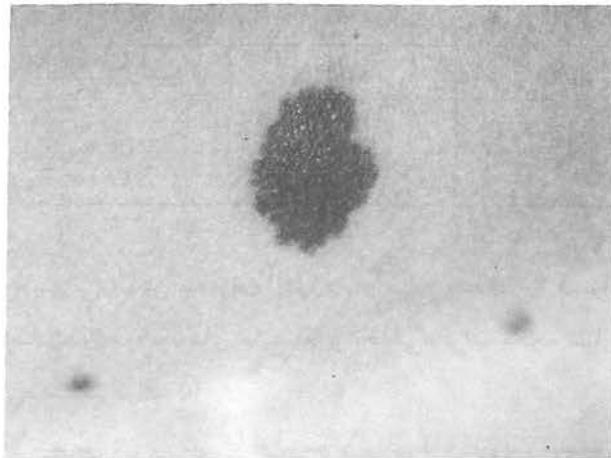
بیمار	قد	وزن	دورسر
برادر	۱۱۳ سانتیمتر	۱۶/۵ کیلوگرم	۴۹ سانتیمتر
خواهر	۱۰۲ سانتیمتر	۱۲/۵ کیلوگرم	۴۹ سانتیمتر

پوست خشک بوده و بطور پراکنده از کک - مک (freckles) پوشیده شده است. لکه‌های تیره و روشن (pigmentation) روی بازو و ران بیمار دیده می‌شود (فتوگرافهای ۲ و ۳)

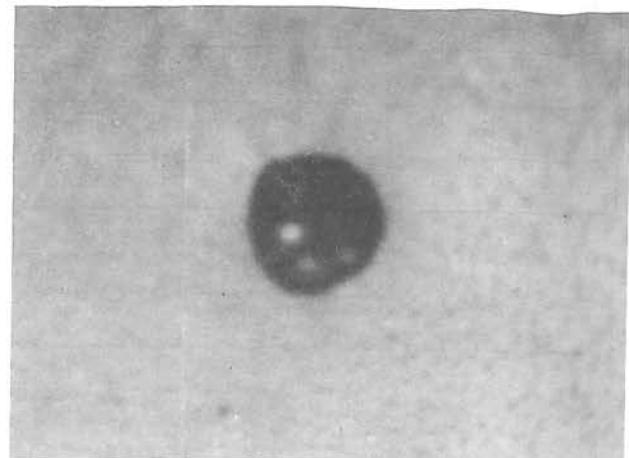
در معاينه سر و صورت، موها خشک بوده شکنندگی و ریزش ندارند. گشادی عروق روی ملتحمه چشمها، لاله گوش و گونه بصورت شبکه (تلانژکتازی) دیده می‌شود (فتوگراف شماره ۱)



فتوگراف شماره ۱- شبکه عروقی تلانژکتازی روی ملتحمه چشم



فتوگراف شماره ۳ - لکه روشن (Hypopigmented Patch) روی بازوی یکی از بیماران

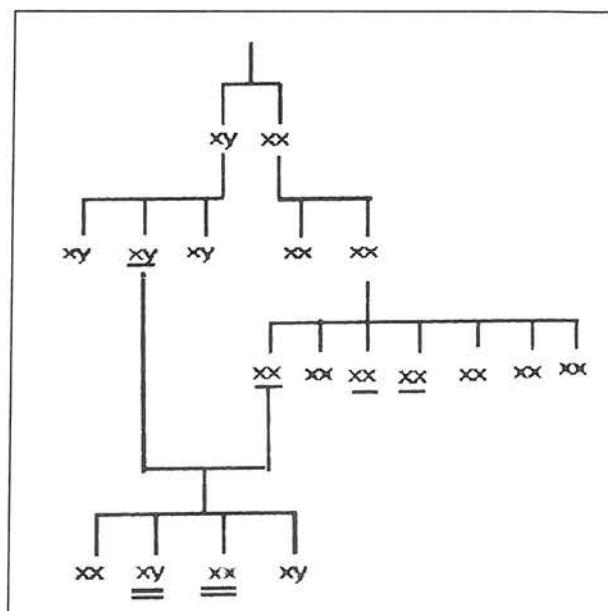


فتوگراف شماره ۲ - لکه های روشن (hipopigmentation) روی ران

سرم بین ۶ تا ۷ برابر مقدار طبیعی است، IgA در خواهر وجود ندارد و در برادر پائین تر از حد طبیعی بوده و IgE در هر دو بیماران بالاست (جدول ۳). در آزمایش کامل ادرار آمینواسید اوری دیده نشده است. آزمایشات فعالیت کبدی، کلسیم و فسفر در هر دو بیمار کاملاً طبیعی است.

پدر و مادر این بیماران با یکدیگر نسبت خانوادگی درجه ۲ دارند. والدین و دو تن از خاله های بیماران فقط ضایعات چشمی شبیه (telangiectasia) را دارند، شجره نامه بیماران در شماره شماره ۱ رسم شده است.

در بررسی های آزمایشگاهی انجام شده آلفا فتوپروتئین



شماره ۱ - شجره نامه بیماران (برادر و خواهر) مورد بررسی

(در شجره نامه افراد دارای تلانژکتازی تنها با یک خط در زیر و افراد بیمار با دو خط نشان داده شده است)

جدول ۳- نتایج آزمایشات ایمونوگلوبولینها و آلفافتوپروتئین در بیماران مورد بررسی

مورد	IgA	IgG	IgM	IgE	آلفافتوپروتئین
برادر	۱۰۰ mg/dl	۱۲۵۰ mg/dl	۲۹۰ mg/dl	۱۵۵ mg/dl	۱۱۵ unit
خواهر	ندارد	۱۸۵۰ mg/dl	۲۴۳ mg/dl	۱۷۲ mg/dl	۱۳۸ unit

ولی طحال و سایر احشاء طبیعی هستند. در بررسی های بعمل آمده سرعت هدایت عصبی و الکترومیوگرافی طبیعی بوده است.

سی تی اسکن بیماران آتروفی واضح مخچه را همراه گشادشدن حوضچه های مایع مغزی نخاعی اطراف مخچه نشان می دهد (فتوگراف ۵)

تیموس در بررسی با اولترسونوگرافی قابل رویت نیست ،



فتوگراف شماره ۵- آتروفی مخچه همراه گشاد شدن حوضچه های مایع مغزی نخاعی

۲ سالگی مورد توجه پدر و مادر قرار گرفته ، که بصورت راه رفتن ناموزون و ناهمانگ خود را نشان داده است. در ۳ تا ۵ سالگی این اختلال به شکل عدم تعادل واضح، همراه با مختل بودن آزمونهای مخچه بروز می کند که ناشی از دژنرنسانس قشر مخچه است، که واضحترین گرفتاری سیستم عصبی مرکزی می باشد. از بین رفتن الیاف میلین ستونهای خلفی ، راههای نخاعی مخچه ای و تغییرات دژنراتیو در سلوهای گره های سمپاتیک ، ساخهای قدامی و خلفی نخاعی ، از بین رفتن سلوهای رنگدانه دار جسم سیاه ، لوکوس سرولثوس ، و انکلوزیون سیتوپلاسمیک هم ممکن است دیده شود.^(۱)

حرکات غیررادی کرده آستوز و شکلک در آوردن همراه تکلم دیز آرتربیک ، نیستاگموس و حرکات جرک (jerk) چه سهها همراه با از بین رفتن حرکات ساکادیک (saccadic) ، حرکات



فتوگراف شماره ۴- وضعیت ایستادن بیماران که نشانه ای از عدم تعادل آنهاست

بحث

سندرم لوئیس - بار (Louis - bar) بیماری ارشی نادری است^(۴) که سیستم های متعددی را درگیر کرده و برای اولین بار در سال ۱۹۲۶ توسط Syllaba و Henner گزارش و سپس در سال ۱۹۴۱ توسط Louis - bar شرح داده شده است.^(۵) نحوه انتقال آن بصورت اتوزوم مغلوب است. در ابتدا تحت عنوان سندرم (Ataxic dyskinetic) شناخته شد.^(۱) ژن عامل در این بیماری روی بازوی بلند کروموزوم ۱۱ قرار دارد،^(۱۲) و در همه نژادها پراکنده است.^(۱۳) اختلال در این بیماری مانند گزرو در مایگماتوزوم و سندرم کوکائین در ترمیم DNA است ولی این بیماری از گروه فاکوماتوز هاست و در رده پنجم این گروه قرار می گیرد.^(۷)

شروع بیماری کم و بیش مقارن راه افتادن کودک است.^(۱) اولین تظاهر در این بیماران یکی در ۱/۵ سالگی و دیگری در

رنگدانه همراه تلانتکتازی) است. آدنوپاتی ژنرالیزه و افزایش موهای صورت با زرد رژخمهای مکرر همراه زگیلهای متعدد دیده می‌شود.^(۹) در معاینه پوستی این بیماران، پوئی کیلودرمی و تلانتکتازی در نواحی آفتاب‌گیر پوست و نیز در قسمت خارجی ملتحمه چشم‌ها دیده می‌شود، ولی آدنوپاتی و سایر علائم را ندارد.

بیماری پیشرونده است و در دهه دوم عمر عفونتهای ریوی و انواع سرطانها بیماران را از بین می‌برند، گفتنی است این بیماران استعداد قابل توجهی به بروز سرطان دارند، در بعضی آمارها آمده است که بین ۴۰-۳۰ درصد این بیماران دچار سرطان می‌شوند که در ۸۰ درصد موارد از گروه لنفوئیدهاست. در افراد هتروزیگوت هم شانس وقوع سرطان پستان ۸/۶ برابر جمعیت عادی گزارش شده است.^(۸) این بیماران به اشعه‌های یونیزان حساس بوده و این اشعه‌ها باعث افزایش بدخیمی بخصوص سرطان پوست از نوع Basal cell می‌شود لذا ضرورت دارد این بیماران در معرض اشعه‌های یونیزان قرار نگیرند، و بدین منظور می‌توان از کرمهای محافظت کننده در برابر آفات استفاده نمود.^(۹)

در تشخیص افتراقی، بیماری *Hartnup* مطرح است که با توجه به عدم پروتئین اوری رد می‌شود. بیماری دیگر دژنرسانس هپاتولاتیکولر (بیماری *Wilson*) است که علائمی دال بر وجود این بیماری از قبیل حلقه کایزر در چشم دیده نشد. بهترین شاخص بیماری یکی وجود آلفافتوپروتئین سرم بمقدار زیاد (۲-۱۰ برابر طبیعی) است که در بیماران گزارش شده بین الی ۷ برابر طبیعی بوده است و دیگری کاهش یا عدم وجود *IgA* است که در بیمار خواهر وجود ندارد و در برادر به حداقل مقدار طبیعی رسیده است. (جدول ۳)

شبکه عروقی تلانژکتازی بدون تظاهرات گرفتاری مخچه و سایر علائم آتاکسی تلانژکتازی ممکن است در بعضی افراد مبتلا به سندروم بلوم (*Bloom syndrome*)، کوکائین (*Rothmund*) و روتمند - تامپسون - (*Cockayne s'*) دیده شود. (۳) موضوع دیگر تومورهای حفره خلفی مغز است که می‌تواند آتاکسی تلانژکتازی را تقليد کند، که در اين بيماران سى تى اسكن مغزى انجام شده وجود تومور را رد مي‌کند. (فتوگراف ۵)

غیرارادی ، سریع ، ناگهانی) چشمها ممکن است دیده شود. در موقع نگاه کردن به اطراف بجای چرخاندن چشم ، سر و گردن را می‌چرخانند (apraxia). نیستاگموس اپتوكینتیک (optokinetic) ، نیستاگموس در موقع نگاه کردن به یک جسم با حرکت تکراری وجود نداشته و یا کاهش یافته است. (۱۲ و ۱۳) در این بیماران حرکات ساکادیک در چشم پسر مبتلا وجود ندارد و در دختر مبتلا شدیداً کاهش یافته است، نیستاگموس در هر چهار جهت در هر دو بیمار دیده می‌شود، آپراکسی در هر دو بیمار وجود دارد.

رفلکسهای تاندونی عمقی ممکن است از بین بروند،
توноسیته ماهیچه‌ها کاوش یافته و گاهی حالتی شبیه
آمیوتروفی پیدا می‌کنند، سیستم عصبی محیطی در آنکسی
تلانژکتازی بعلت کاوش گاماگلوبولین بخصوص IgA مختل
می‌شود، در ابتدا هیپورفلکسی و کاوش سرعت هدایت عصبی
ایجاد شده و بدنبال آن فلجه قرینه و آتروفیک انتهای اندامها
(بیشتر در ساقها)، در بیماران مسن‌تر بشکل نوروپاتی حسی و
حرکتی ظاهر می‌کند.^(۱۴:۷) بیماران مورد گزارش بعلت کمی
سن گرفتاری سیستم عصبی محیطی نداشته و الکترومیوگرام و
ساعت هدایت عصبی آنها نیز طبیعی است.

کاهش رشد جسمانی علیرغم طبیعی بودن سطح سرمی هورمون رشد دیده می شود، بطوری که قد آنها ندرتاً به ۶۰ اینچ می رسد و معمولاً زیر ۲۰ درصد در منحنی رشد قرار دارند. رشد بیماران مورد گزارش هم زیر حد استاندارد بوده است.

گاهی آتروفی اندامهای تناسلی (*hypogonadism*) دیده می‌شود، و میزان سرمی ۱۷-کتواستروئید کم است و یا اصلاً وجود ندارد. تحلیل قوای ذهنی در سنین ۹-۱۰ سالگی شروع می‌شود و بتدریج پیشرفت می‌کند.^(۱۰ و ۱۶) در بررسی انجام شده برای این بیماران کاهش واضح در ضریب هوشی دیده نشد، که احتمالاً بعلت بائین یو دن سن این بیماران است.

تلانژکتازی اولین تظاهر پوستی بیماری است که در نواحی آفتابگیر مثل قسمتهای باز صورت و گردن، ریشه بینی، وروی گونه‌ها بشکل پروانه، و سطوح تاکننده ساعد و قسمت خارجی ملتحمه چشم دیده می‌شود، اختلال در رنگ پوست بصورت پوئی کیلودرمی (*poikiloderma*)، کاهش یا افزایش

آلfa-فیتوپروتئین و کاهش یا عدم IgA سرم، همگی دلالت بر وجود بیماری آتاکسی تلانژکتازی در بیماران معرفی شده دارند.

REFERENCES

- 1) Adams R.D, Victor M.; *Principles of Neurology*; Mc Graw Hill 821- 822 , 1027, 1993
- 2) Aminoff M.J.; *Neurology and General Medicine*; Churchill Livingstone 181-182, 1989
- 3) Demis J.D; *Clinical Dermatology*; Lippincott, pp: 1-4; 1993
- 4) Farmer; *Pediatric Neurology*; Harper & Row 626-628; 1983
- 5) Louis - bar D; *Sur un syndrome progressif compartment des telangiectasies cappillaires cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevid et des troubles cerebelleux*; *Confin Neurol* 4:32-42, 1941
- 6) Mc farlin D.E, Strober W, Waldmann T.A; *Ataxia Telangiectasia*, *Medicine* 51:281-314, 1972
- 7) Merritt's *Text Book of Neurology*; Lea & Febriger; 697 - 608 1989
- 8) Peterson RDA, Funkhouse JD, Tuck Muller CM, Gatti RA; *Cancer Susceptibility in Ataxia telangiectasia; Leukemia*; 6/Suppl - 1 (8-13) 1992
- 9) Reed WB, Epstein WL, Boder E, et al; *Cutaneous manifestation of Ataxia telangiectasia*; *JAMA* 195: 126 -133, 1966
- 10) Smith LL, Connerly SL; *Ataxia telangiectasia or Louis- Bar syndrome*; *J AM Acad Dermatol* 12:681 - 696, 1985
- 11) Syllaba L , Henner K contribution al indepence de L , athetose double idiopathique et congenitale, *Rev Neurol* 33: 541-562 ; 1926
- 12) Swash M, Oxbury J; *Clinical Neurology* ; Churchill Livingstone; 1480 - 1481 1991
- 13) Ziv Y et al ; *Ataxia telangiectasia*; HUM-GENET- 88/6 (619-626) 1992
- 14) Adams R.D , Victor M; *Principles of Neurology*; Mc Graw Hill 1027, 1993

تمامی یافته‌ها که شامل آتاکسی از موقع راه رفتن کودکان مورد توجه پدر و مادر قرار گرفته، ظهور شبکه عروقی تلانژکتازی روی ملتحمه، گوش، و گونه همراه ضایعات هیپوپیگماته روی ران و بازو، کاهش رشد جسمانی، افزایش

ATAxia - TELANGIECTASIA : REPORT OF 2 CASES

H.A. Ebrahimi , M.D. *

S. Shams - Al - Dini, M.D. **

ABSTRACT

The ataxia - telangiectasia or Louis - Bar syndrome is a rare hereditary disease. The inheritance pattern is autosomal recessive, locus gene has been mapped to the long arm of chromosome 11.

The onset of the disease coincides more or less with the acquisition of walking, which is awkward and unsteady. The characteristic telangiectatic lesions, are mainly subpapillary vascular plexuses of the bulbar conjunctivae and over the ears. In these cases ataxia at 1.5 and 2 years old appeared , but telangiectatic lesions appeared at 4 years.

There are high circulating levels of alpha - fetoprotein ; this is thought to be due to immaturity of the liver , and serum concentration of IgA and IgG are reduced. In these cases (one brother and sister), serum alpha fetoprotein significantly increased. In the sister, IgA is absent and in the brother level of IgA is decreased.

Key words: 1) Ataxia - telangiectasia

2) Louis - Bar syndrome

3) Telangiectasia

* Assistant Professor of Neurology , Kerman University of Medical Sciences and Health Services

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