

## گزارش یک مورد سندروم پروجریا همراه ضایعات مادرزادی لیویدو رتیکولاریس

حسین کاوسی<sup>۱\*</sup>؛ کیقباد قدیری<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه:** سندروم پروجریا، یک سندروم بسیار نادر ژنتیکی با شیوع ۱ در ۸ میلیون تولد زنده است. تظاهرات بالینی نمای پیری زودرس، نارسایی رشد، چهره خاص، ریزش مو، کاهش چربی زیرپوستی و سفتی مفاصل را نشان می‌دهد. این علائم معمولاً طی سال دوم ایجاد می‌شود. هدف از معرفی این سندروم، یافتن ضایعات لیویدو رتیکولاریس مادرزادی و مرور علائم و نشانه‌های بیماری است.

**گزارش مورد:** بیمار، پسر شیرخوار ۱۵ ماهه‌ای بود که با تشخیص نارسایی رشد با وزن ۴/۹ کیلوگرم، قد ۶۳ و دور سر ۴۸ سانتی‌متر بستری شده بود. بیمار، حاصل زایمان فول ترم و در هنگام تولد، فاقد هرگونه مشکلی به جز ضایعات لیویدو رتیکولاریس منتشر بود. ظاهر بیمار، شبیه جوجه پرنده‌گان با چهره کوچک، موی سر کم پشت و کرکی، فقدان ابرو و مژه، وریدهای مشخص پوست سر، برجستگی چشم‌ها، چانه کوچک، لب‌های نازک، برجستگی گوش‌ها و فقدان نرمه گوش بود. در معاینه پوست، خشکی، براق بودن، سفتی جزئی، کاهش چربی زیر پوست و ضایعات لیویدو رتیکولاریس مشهود بود. با توجه به یافته‌های بالینی و بررسی‌های پاراکلینیکی تشخیص سندروم پروجریا داده شد.

**نتیجه‌گیری:** توجه به شرح حال و معاینه دقیق بیماران، منجر به تشخیص سندرم‌های نادر و نیز یافتن علائم و نشانه‌های جدید می‌شود. نکته مهم در این مورد وجود ضایعات لیویدو رتیکولاریس مادرزادی بود که همراهی آن با سندروم پروجریا تاکنون گزارش نشده است.

**کلیدواژه‌ها:** پروجریا، هاجینسون-گیلفورد، لیویدو رتیکولاریس

«دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۱۹ پذیرش: ۱۳۸۸/۵/۲۷»

۱. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، چهارراه گلستان، درمانگاه حاج دایی، تلفن ۰۸۳۱-۸۳۷۵۴۲۴

## مقدمه

ضایعات لویدورتیکولاریس، در بدو تولد مشکل خاصی گزارش نشد. والدین بیمار خویشاوند نبوده و بیمار، حاصل زایمان پنجم بود. مادر بیمار، سابقه دو بار سقط داشت. فرزندان دیگر سالم و همگی دختر بودند.

والدین، متوجه عدم وزن‌گیری مناسب فرزندشان از اواخر یک سالگی شده بودند. بیمار در سن ۱۵ ماهگی به علت نارسایی در رشد بستری شده بود. در هنگام بستری وزن ۴/۹ کیلوگرم، قد ۶۳ سانتی‌متر و دور سر ۴۸ سانتی‌متر بود.

موی سر کم پشت، کم‌رنگ و کرکی بود. وریدهای پوست سر و ناحیه پیشانی کاملاً مشخص و برجسته بود. موی ابرو و مژه وجود نداشت. فونتال قدامی باز بود. ناخن و مخاط دهان، طبیعی بود ولی رویش دندان در بیمار وجود نداشت (تصویر ۱).



تصویر ۱

پروجریا یا سندروم هاتکینسون-گیلفورد<sup>۱</sup>، یکی از سندروم‌های پیری زودرس<sup>۲</sup> است (۱). شیوع این سندرم نادر، ۱ در ۸ میلیون تولد زنده گزارش شده است (۲)، احتمالاً به علت جهش اتوزوم غالب ایجاد می‌شود و تغییرات عمده در بافت‌های پوست، استخوان و قلبی-عروقی ایجاد می‌کند (۱).

اغلب مبتلایان به این سندروم در هنگام تولد مشکلی ندارند، اما اواخر سال اول و ابتدای سال دوم نارسایی رشد را نشان می‌دهند. تغییرات پوستی در این سندروم ممکن است از شش ماهگی شروع شود (۳) و با گذشت زمان انواعی از مشکلات پوستی بروز می‌نماید (۴).

چهره خاص، ریزش مو، کاهش چربی زیر پوستی، وضعیت قرارگیری غیرطبیعی، سفتی مفاصل و تغییرات پوستی در طی سال دوم ایجاد می‌شود (۵).

تشخیص این سندروم بر اساس یافته‌های بالینی است. بیشتر مبتلایان در اثر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌میرند (۶).

ضایعه پوستی لویدورتیکولاریس مادرزادی<sup>۳</sup> یک نقص تکاملی نادر پوست از بدو تولد است. این ضایعه، اغلب غیرقرینه و شدید است و معمولاً همراه با اختلال زمینه‌ای نمی‌باشد (۷).

## معرفی بیمار

بیمار، پسر شیرخوار ۱۵ ماهه، حاصل زایمان طبیعی و فول ترم با وزن تولد ۲/۵ کیلوگرم بود. به جز وجود



تصویر ۲

ویژگی چهره بیمار شامل صورت کوچک، سر نسبتاً بزرگ با پیشانی برجسته، لب‌های نازک، چانه کوچک، گوش‌ها برجسته و پایین‌تر از حالت طبیعی بود. نرمه گوش وجود نداشت و شبیه جوجه‌پرندگان بود (تصویر ۲).

در بررسی پوست، وجود ضایعات لویدورتیکولاریس به‌ویژه در تنه و قسمت پروگزیمال اندام‌ها مشاهده گردید. والدین بیمار، شروع این ضایعات را از بدو تولد گزارش کردند. پوست، نسبتاً خشک و براق بود. کاهش چربی زیرپوستی و سفتی مختصر پوست، مشهود بود. در بعضی نواحی پوست چین و چروک وجود داشت ولی بیمار حساسیت به نور نداشت (تصویر ۳).



تصویر ۳

اعضاء داخلی و آزمایش‌های قند خون و هورمون‌های تیروئید طبیعی بود، اما در CBC، هموگلوبولین ۱۰/۷ بود که انمی میکروکروم میکروسیتیک را نشان می‌داد.

معاینه بیمار نشان داد که هوش بیمار طبیعی و قلب، ریه و مفاصل سالم هستند.

در رادیوگرافی از مچ دست، سن استخوانی طبیعی بود. گرافی ریه، EKG و اکوگرافی قلب، سونوگرافی

به عنوان عوامل دخیل در ایجاد این سندروم گزارش کرده‌اند. از عوامل دیگر می‌توان به تخریب DNA اشاره کرد. برخی مطالعات، ژن LMNA را که کدکننده Nuclear lamin است در ایجاد سندروم پروجریا مؤثر می‌دانند (۱۲). در مطالعه دیگر، علت این سندروم را تولید غیرطبیعی lamin A می‌داند و گزارش می‌کند که این سندرم در اثر جهش ژن LMNA یا ZMPSTE24 ایجاد می‌شود (۱۳).

خویشاوندان بیمار مبتلا به این سندروم در معرض خطر سقط خودبه‌خودی هستند (۱). مادر بیمار مورد بحث نیز سابقه دو بار سقط داشت.

کودکان مبتلا به این سندروم به‌طور معمول، طبیعی متولد می‌شوند. این کودکان در سال اول زندگی کاهش مختصری در رشد دارند اما در سال دوم تأخیر رشد همراه با کاهش چربی زیر جلدی در صورت و اندام‌ها را نشان می‌دهند (۳). در مورد بیمار مورد مطالعه نیز چنین وضعیتی مشاهده گردید.

ویژگی چهره مبتلایان به این سندروم شامل صورت کوچک و سر نسبتاً بزرگ، وریدهای مشخص و قابل رؤیت بر روی سر، چشم‌های برجسته، بینی منقاری، دهان کوچک با لب‌های نازک، چانه کوچک، گوش‌های برجسته و تأخیر در درآوردن دندان است، با این وجود بیماران به نور حساس نیستند (۱). تقریباً تمام خصوصیات ذکر شده در بیمار مورد مطالعه، مشاهده گردید.

با توجه به علائم و نشانه‌های بالینی و بررسی‌های پاراکلینیک، تشخیص سندروم پروجریا برای بیمار مطرح گردید.

#### بحث

سندروم پروجریا بسیار نادر است و با نمای پیری زودرس، قد کوچک و علائم بالینی مشخصی در پوست و مو تظاهر می‌نماید (۳). تغییرات آسیب‌شناسی به‌طور اولیه در پوست، استخوان و سیستم قلبی-عروقی ایجاد می‌شود (۶).

مبتلایان، چهره خاصی داشته و تأخیر در رشد فیزیکی را نشان می‌دهند. قد کوتاه، اتروفی منتشر پوستی - عضلانی، سر بزرگ همراه با وریدهای برجسته، ریزش موی سر و میزان بروز بالای آترواسکلروز از ویژگی‌های این بیماران است (۸).

در یک مطالعه که متوسط سن بیماران ۲/۹ سال بود، نشانه‌های اولیه شامل نارسایی رشد (FTT) ۵۵ درصد، ریزش مو ۴۰ درصد، مشکلات پوستی ۲۸ درصد و لیپو دیستروفی ۲۰ درصد گزارش شد (۹).

سندروم پروجریا به دو دسته تقسیم می‌شود: نوع کلاسیک که متعاقب یک جهش اتوزومال غالب ایجاد می‌شود و نوع غیرکلاسیک که به احتمال زیاد به‌صورت اتوزومال مغلوب است. نوع اخیر با تأخیر رشد، ریزش موی کم‌تر، طول عمر بیشتر اما استئولیز شدید به جز در صورت مشخص می‌شود (۹).

کمبود پروتئین<sup>۱</sup> PRELP (۱۰)، افزایش تولید اسید

هیالورونیک (۱۱) و افزایش تولید کلاژن نوع ۴ (۱) را

اختلالات اسکلتال همانند ترقوه تغییر شکل یافته، coxa valgus، سفتی مفاصل، وضعیت horse-riding و اکرواستولیز، ممکن است ایجاد شود. همچنین بلوغ جنسی وجود ندارد (۱).

با توجه به این که بسیاری از علائم و نشانه‌های این سندرم در بیمار مورد مطالعه وجود داشت، عدم وجود بعضی از علائم و نشانه‌ها به علت سن پایین بیمار بود. کودکان مبتلا به این سندرم، اترواسکلروزیس شدید دارند و مرگ در نتیجه بیماری عروقی قلب یا مغز بین سنین ۶-۱۹ سالگی رخ می‌دهد. متوسط طول عمر در مبتلایان به این سندرم ۱۳ سال است (۵).

با توجه به شیوع بسیار پایین و تنوع علائم و نشانه‌های این سندرم و از آنجایی که تشخیص سندرم فقط با کمک علائم بالینی امکان‌پذیر است، بررسی دقیق این بیماران، منجر به یافتن نکات جالب همانند ضایعات لویدورتیکولاریس و تشخیص سریع بیماری می‌گردد.

در سال دوم زندگی، پوست در بعضی نواحی نازک، سفت و براق و در نواحی دیگر شل و مختصری چروک می‌شود و تعریق کاهش می‌یابد. بعد از گذشت چند سال هیپرپیگمانتاسیون منقوط ایجاد می‌شود. نواحی اسکروتیک ضخیم ممکن است در قسمت تحتانی تنه یا ران ایجاد شود (۱). با توجه به سن پایین، تنها بعضی از این علائم در بیمار ما مشاهده شد. ولی نکته جالبی که تا به حال در منابع گزارش نشده و در بیمار مورد مطالعه مشاهده شد وجود ضایعه لویدورتیکولاریس بود.

اغلب مبتلایان در سال اول، ریزش موی منتشر را نشان می‌دهند و موهای باقی مانده رنگ پریده، نازک و کرکی هستند (۳). تمام این خصوصیات مو در بیمار ما نیز دیده شد. ناخن‌ها معمولاً نازک، کوچک و تغییر شکل یافته هستند (۱)، اما ناخن بیمار ما طبیعی بود. هوش بیماران مورد بحث مشابه گزارش‌های قبلی، طبیعی بود (۷).

**References:**

1. Burton JL, Lovell CR. Disorder of Connective Tissue. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of Dermatology. 7<sup>th</sup> ed. Oxford; Blackwell & Science 2004: 1-46&71.
2. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. J Pediatric 1972; 80(4): 697-724.
3. Toriello HV. Premature Aging Syndroms. In :Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. 1<sup>st</sup> ed. Oxford; Blackwell & Science 2000: 1303-19.
4. Gillar PJ. Progressive early dermatologic changes in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Pediatr Dermatol 1991; 8(3): 199-206.
5. DeBusk FL, Brown WT. Progeria. In: Kligman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson FB. Nelson Textbook of Pediatric. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Saunders 2007: 636-7.
6. Badame AJ. Progeria. Arch Dermatol 1989; 125(4): 540-4.
7. Dover JS, Dowd PM, Tonnesen MG. Cutaneous Effects of Heat and Cold. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous Medicine and Surgery. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia; Saunders 1996:823-35.
8. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews Clinical Dermatology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Saunders & Elsevier 2006: 574-80.
9. Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am J Med Genet A 2006; 140(23): 2603-24.
10. Lewis M . PRELP, Collagen, and a theory of Hutchison-Gilford progeria. Aging Res Rev 2003; 2(1): 95-105.
11. Zembrower M, Kieras FJ, Brown WT. Urinary hialoronic acid elevation in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Mech Aging Dev 1986; 35(1): 39-46.
12. Baker PB, Baba N, Boesel CP. Cardiovascular abnormality in progeria. Case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1981; 105(7): 384-6.
13. Mazereeuw-Hautier J. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical finding in three patient carrying G608G mutation in LMNA and review of the literature. Br J Dermatol 2007; 156(6): 1308-14.