

## گزارش یک مورد جالب سندرم Ellis Van Creveld

سمیرا مهرعلی زاده\* (M.D)، محمد فراتوش (M.D)، علی باصر (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) سمنان، بخش کودکان

### چکیده

Ellis Van Creveld یا دیس پلازی کندرواکتودرمال یک بیماری نادر با وراثت اتوزوم مغلوب است که شامل تتراد کندروودیس پلازی، دیس پلازی اکتودرمال، پلی داکتیلی و بیماری مادرزادی قلب است که معمولاً به صورت دهلیز منفرد ظاهر می‌کند. کندروودیس پلازی در استخوان‌های بلند، شایع‌ترین یافته بالینی است؛ در حالی که آنومالی‌های سیستم عصبی مرکزی و دستگاه ادراری از موارد نادر مرتبط با آن می‌باشد. گزارش مورد یک دختر با وزن ۲۸۰۰ گرم با دهلیز منفرد، کوتاهی اندام، پلی داکتیلی در انگشتان دست و کلیه کیستیک می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم Ellis Van Creveld، دیس پلازی کندرواکتودرمال، پلی داکتیلی، دهلیز منفرد

### گزارش مورد

نوزاد دختر، فرزند سوم خانواده با زایمان سزارین ترم با وزن ۲۸۰۰ گرم با آنومالی‌های متعدد متولد شد. پدر، ۳۰ ساله و مادر، ۲۴ ساله دختر دایی - پسر عمه بودند و دو فرزند قبلی آن‌ها یکی در دوره نوزادی با علت نامشخص فوت نموده و دیگری در ماه سوم بارداری سقط شده بود. فرزند اول دارای آنومالی‌هایی بوده است که آن‌ها اطلاعی از تشخیص و علت مرگ وی ندارند. بعد از این دو بارداری، پدر و مادر تحت مشاوره ژنتیک قرار گرفته‌اند که آزمایش بررسی کروموزومی هر دوی آن‌ها طبیعی بوده است (Normal Male 46xy و Normal Female 46xx).

طبق نظریه مشاورین ژنتیک به علت ازدواج فامیلی این زوج، احتمال بروز اختلالات اتوزوم مغلوب در فرزند بعدی قابل رد کردن نبوده است.

بعد از بارداری مجدد، مادر در هفته ۱۶ تحت سونوگرافی Color doppler قرار گرفت، که در آن تصویر یک جنین دختر نرموسفال با حرکات منظم قلب مشاهده شد. در اندازه‌گیری، استخوان جمجمه در حد طبیعی اما طول

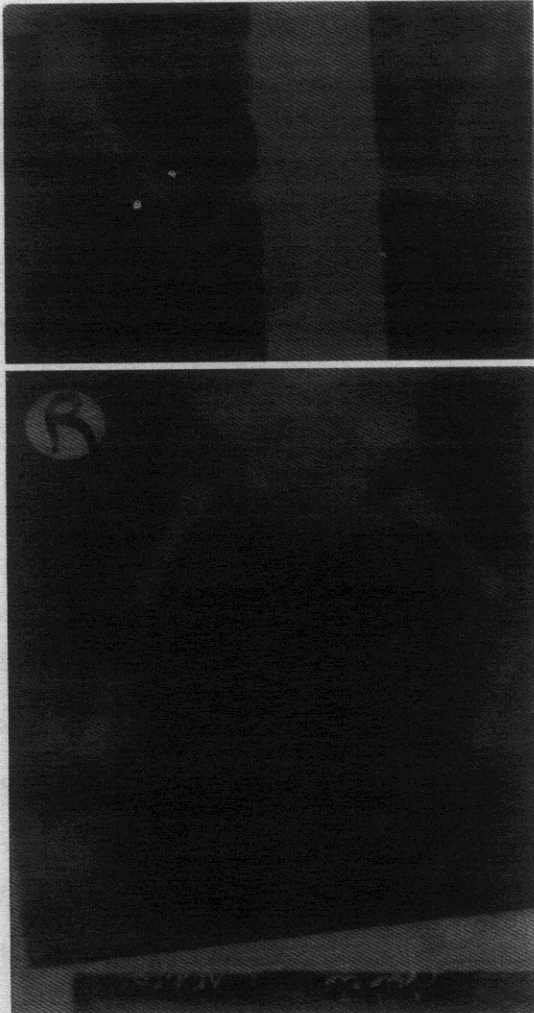
### مقدمه

در سال ۱۹۴۰ Ellis و Van Creveld، سندرمی به نام دیس پلازی کندرواکتودرمال را معرفی کردند. این وضعیت به صورت اتوزوم مغلوب منتقل شده و اکنون به نام سندرم Ellis Van Creveld (EVC) شناخته می‌شود که شامل پلی داکتیلی دوطرفه Postaxial، کندروودیس پلازی که شامل اندام کوتاه و دیس پلازی اکتودرمال از جمله دندان نوزادی است، می‌باشد. نقایص مادرزادی قلبی نیز شایع هستند که شامل نقص بالشتک‌های اندوکاردی، دهلیز منفرد، کوآرکتاسیون آئورت، قلب چپ هیپوپلاستیک و بازماندن مجرای شریانی است. آنومالی‌های متعدد، هم‌چنین در سیستم اعصاب مرکزی و دستگاه ادراری مشاهده می‌شود.

در تاریخ پزشکی این وضعیت در نوزادان و هم‌چنین در کودکان بزرگ‌تر به صورت گزارش از موارد جالب و نادر ثبت شده است [۶].

در این‌جا سابقه جنینی، وضعیت بالینی، رادیولوژیک، سونوگرافیک و اکوکاردیوگرافیک نوزادی با این سندرم نادر گزارش شده است.

نکرد. در بررسی قلب بیمار در معاینه، نبضها Bounding بود و در معاینه قلب نوزاد، سوفل ۲/۶ تا ۳/۶ سیستولیک در لبه فوقانی چپ استرنوم سمع شد. در روز سوم بعد از تولد بعد از ثبات وضعیت بالینی نوزاد، اکوکاردیوگرافی، نقص سپتوم دهلیزی بسیار بزرگ از نوع اولیه در حد دهلیز منفرد (Single atrium) مشاهده شد. دریچه‌های میترال و تریکوسپید هر دو به صورت طبیعی تشکیل شده و نارسایی بسیار خفیف در هر دو مشاهده شد (شکل ۳)؛ هم‌چنین باز بودن مجرای شریانی Patent ductus arteriosus در حد ۴-۳ میلی‌متر مشاهده شد. در سونوگرافی انجام شده بعد از تولد، کلیه چپ طبیعی بود اما در کلیه راست هیدرونفروز و احتمال وجود ریفلاکس گزارش شد.



شکل

۲. رادیوگرافی از اندام. تغییرات اکروموزوملیک (Acromesomelic) در استخوان‌های دراز اندام فوقانی و تحتانی به اضافه باریکی دیافیزها و پهن بودن متافیزها (Dome shaped) مشاهده می‌شود.

استخوان‌های طویل اندام فوقانی و تحتانی هر یک ۲/۵ هفته کم‌تر از سن جنین گزارش شد؛ به علاوه در کلیه راست، کیستی به ابعاد ۷/۶ × ۱۱/۳ × ۸/۵ میلی‌متر مشاهده شد. در سر، ستون فقرات و احشاء داخلی، آنومالی ماکروسکوپی دیگری مشاهده نشد.

بعد از آگاهی از این وضعیت، مادر جهت پیگیری، تحت نظر متخصص زنان و زایمان بوده است، اما سونوگرافی تکرار نشد.

### یافته‌ها

در تاریخ مقرر، مادر جهت انجام عمل سزارین مراجعه نمود و نوزاد دختر با وزن ۲۸۰۰ گرم با آپگار ۷/۱۰ متولد شد. بعد از تولد، نوزاد دچار دیسترس تنفسی و سیانوز بود که در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بستری شد. در ظاهر، کودک دارای قد کوتاه ۴۰ سانتی‌متر، اندام کوتاه و پلی‌داکتیلی از نوع Postaxial در اندام فوقانی بود (شکل ۱).



شکل ۱. اندام کوتاه و پلی‌داکتیلی از نوع Postaxial در اندام فوقانی

در رادیوگرافی از اندام (شکل ۲) و قفسه سینه تغییرات اکروموزوملیک (Acromesomelic) در استخوان‌های دراز اندام فوقانی و تحتانی به اضافه باریکی دیافیزها و پهن بودن متافیزها (Dome shaped) مشاهده شد. در بررسی توراکس، دنده‌ها کوتاه و عرضی بوده و کلایکول‌ها بالاتر از حد نرمال قرار داشتند.

نوزاد به مدت ۲۰ روز در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بستری بود، اما به دستگاه تنفس مصنوعی نیاز پیدا



تصور می‌شد که این نقص به علت اختلال در ماتریکس اکستراسلولار است که با شیوع فراوان ضایعات بالشتک آندوکاردی هم‌آهنگ است. با این همه، نقایص ناشی از جریان خون دوران جنینی (مثل کوآرکتاسیون آئورت، قلب چپ هیپوبلاستیک و بازماندن مجرای شریانی) حدوداً در ۲۰ درصد موارد دیده شده است.

حداقل ۴ تیپ بر اساس فنوتیپ‌های مختلف تقسیم‌بندی شده و آنومالی‌های متعدد در ارگان‌های مختلف نیز مشاهده شده است که شامل سیستم اعصاب مرکزی و دستگاه ادراری می‌باشند [۴].

یافته‌های دیگر مشاهده شده در این سندرم، فرنولوم کوتاه لب فوقانی است که لب به سمت بالا برگشته و دهان حالت سوت زدن به خود می‌گیرد [۱]. هم‌چنین ایکتیوز و کراتودرمای پلاتتار و عدم وجود ترقوه به صورت نادر همراه این سندرم گزارش شده است. تشخیص قبل از تولد این سندرم نیز در گزارش‌های مختلف آمده است که خصوصیات رادیوگرافیک بعد از تولد، تشخیص را تأیید نموده است [۹]. یکی از موارد جالب که در Literature گزارش شده است، سه خواهر با سندرم EVC از پدر و مادر غیرفامیل می‌باشد که یکی در اوایل شیرخوارگی به علت نارسایی تنفسی درگذشت؛ دختر دوم برای ترمیم Atrial septal (ASD) defect بزرگ تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفت و دختر سوم در رحم با سونوگرافی جنینی تشخیص داده شد و برای عمل برداشت انگشتان اضافه و کشیدن دندان نوزادی در نوبت عمل جراحی قرار گرفت [۵].

مرگ و میر دوره شیرخوارگی نوزادان مبتلا به سندرم EVC به علت نارسایی قلبی ریوی بسیار بالا می‌باشد. در صورت گذشتن از دوره شیرخوارگی نیز عوارض، بالا می‌باشد. مشاوره ژنتیک قبل از تولد و هم‌چنین سونوگرافی جنینی می‌تواند اطلاعاتی را در مورد ابتلا کودک به دست بدهد تا بعد از تولد بتوان با اقدامات درمانی مناسب از مرگ و میر و هم‌چنین عوارض بیماری پیش‌گیری نمود.



شکل ۳. اکوکاردیوگرافی بیمار، نقص سپتوم دهلیزی بسیار بزرگ از نوع اولیه در حد دهلیز منفرد (Single atrium) مشاهده شد. دریچه‌های میترال و تریکوسپید هر دو به صورت طبیعی تشکیل شده و نارسایی بسیار خفیف در هر دو مشاهده شد. بعد از روز ۲۰ تولد با توجه به بهبود وضعیت تنفسی نوزاد با وضعیت مطلوب مرخص شد.

## بحث

سندرم نادر ژنتیکی Ellis Van Creveld یا دیس‌پلازی کندرواکتودرمال، در تمامی نژادها گزارش شده است اما بیشتر در گروه Amish در Lanchester، پنسیلوانیا آمریکا گزارش شده است [۲]. شیوع این سندرم بین ۱/۵۰۰۰ تا ۱/۶۰۰۰۰ در جمعیت‌های نژادی مختلف متغیر است [۳]. زن عامل این بیماری در بازوی کوتاه کروموزوم ۴ (4p16) در امریکا، مکزیک، اکوادور و برزیل مشخص شده است [۸].

آنالیز Linkage، این زن معیوب را در لکوس D4S3135 و D4S827 نشان می‌دهد که تعیین کننده محدودیت‌های سانترومریک و تلومتریک می‌باشند [۷].

کوتاهی قد کندرودیستروفیک، پلی‌داکتیلی در دست‌ها، ناخن‌های هیپوبلاستیک، موی نازک و دندان‌های غیرطبیعی در بیماران دیده شده است.

بیماری احتقانی قلب در بیش از نیمی از هموزیگوت‌ها مشاهده شده است. اکثر این نقایص شامل بسته نشدن صحیح بالشتک‌های آندوکاردی، از نوع سوراخ اولیه بوده که اندازه آن بسیار متنوع و در حد یک دهلیز منفرد بوده است. تا مدت‌ها

## Archive of SID

[4] Elcioglu NH, Hall CM. Diagnostic dilemmas in the short rib – polydactyl syndrome group. *Am J Med Genet*, 2002 Sep 1; 111(4): 392-400.

[5] George E, Di-Silva S, Lieber E, Raziuddin K, Gudavalli M. Ellis-van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia, MIM 22550) in the siblings from a non- consanguineous mating. *J Perinat Med*, 2000; 28(6): 425-7.

[6] Gushmann M, Horn D, Gasiorek-Wiens A, Urban M, Kunze J, Vogel M. Ellis-van Creveld syndrome: examination at 15 weeks' gestation. *Prenat Diagn*, 1999 Sep; 19(9): 879-83.

[7] Karkow D, Salazar D, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH. Exclusion of the Ellis-van Creveld region on chromosome 4p16 in some families with asphyxiating thoracic dystrophy and short-rib polydactyl syndromes. *Eur J Hum Genet*, 2000 Aug; 8(8): 645-8.

[8] Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis. *Nat Genet*, 2000 Mar; 24(3): 283-6.

[9] Sergi C, Voigtlander T, Zoubaa S, Hentze S, Meyberg-Solomeyer G, Troeger G. Ellis-van Creveld syndrome: a generalized dysplasia of enchondral ossification. *Pediatr Radiol*, 2001 Apr; 31(4): 289-93.

## تقدیر و تشکر

با تشکر از سرکار خانم ویدا رجیبی که در تایپ و آماده کردن مقاله همکاری نموده‌اند. همچنین از زحمات آقای حمیدرضا پارسا جهت تهیه عکس‌های بیمار تشکر می‌شود.

## منابع

[1] Arya L, Mendiratta V, Sharma RC, Solanki RS. Ellis-van Creveld Syndrome: a report of two cases. *Pediatr Dermatol*, 2001 Nov-Dec; 18(6): 485-9.

[2] Christos S, Constantinos T, Lampros K. Cardiac Ellis-van Creveld syndrome. *Inter J Cardiol*, 2003; 87: 315-16.

[3] Dugoff L, Thieme G, Hobbins JC. First trimester prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld Syndrome) with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001 Jan; 17(1): 86-8.