

«گزارش یک مورد»

کلیدوکرائیال دیسپلازی در نوزاد

فاطمه اقبالیان* (M.D)

دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، بیمارستان اکباتان، گروه کودکان

چکیده

کلیدوکرائیال دیسپلازی یک بیماری استخوانی مادرزادی نادر است که به طریق اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. شیوع این بیماری ۱ مورد در ۲۰۰ هزار تا ۱ میلیون تولد زنده است. نشانه‌های اصلی شامل تأخیر استخوانی شدن جمجمه به صورت فونتانل‌های کاملاً بزرگ و هیپوپلازی یا آپلازی کلاویکول می‌باشد که باعث افتادگی شانه‌ها در جلوی قفسه صدری می‌گردد. تأخیر در رویش دندان‌ها، قوس کام عمیق و باز بودن مفاصل لگنی، ممکن است وجود داشته باشد. بیمار یک نوزاد پسر یک روزه بود که به علت دیسترس تنفسی در بخش نوزادان بیمارستان اکباتان بستری شد. فونتانل قدامی و خلفی نوزاد کاملاً بزرگ و به هم پیوسته بود، شانه‌های وی نیز افتادگی خفیف داشت. در گرافی از قفسه صدری استخوان‌های کلاویکول دو طرف و در گرافی جمجمه استخوان‌های ورتکس تشکیل نشده بود.

واژه‌های کلیدی: هیپوپلازی کلاویکول، کلیدوکرائیال دیسپلازی، بزرگی فونتانل

مقدمه

کلیدوکرائیال دیسپلازی یک بیماری مادرزادی ناشی از اشکال در استخوان سازی است [۲]. نحوه انتقال آن به صورت اتوزوم غالب و اختلال در کروموزوم 6p(2) است، البته فرم اتوزوم مغلوب هم گزارش شده است [۶،۳،۹،۸،۷]. شیوع این بیماری یک مورد در دو است هزار تا یک مورد در یک میلیون تولد زنده می‌باشد. دختر و پسر در این بیماری به یک نسبت مبتلا می‌شوند [۱۲]. خصوصیات اصلی این سندرم نادر ژنتیکی شامل تأخیر استخوانی شدن جمجمه به صورت فونتانل‌های کاملاً بزرگ و هیپوپلازی یا آپلازی کلاویکول می‌باشد. در این سندرم هیپوپلازی یا فقدان کلاویکول باعث افتادگی شانه‌ها می‌گردد. فونتانل‌ها کاملاً بزرگ بوده و ممکن است تا زمان بلوغ باز بمانند [۱۰].

سایر خصوصیات بالینی شامل موارد زیر است: اختلالات

دندانی، استخوان لگن کوچک، مفاصل شل، کاهش شنوایی، برآمدگی استخوان‌های فرونتال و پاریتال، قد کوتاه، دیسترس تنفسی به علت ناهنجاری‌های قفسه صدری، تأخیر در رویش دندان، هیپوپلازی مینای دندان، قاعده بینی پهن، عقب‌ماندگی ذهنی خفیف، تأخیر در استخوان‌سازی لگن، عدم تکامل استخوان پوییس در قسمت قدامی، اسپینایفیدا، تأخیر در استخوانی شدن مهره‌ها، تقایص قوس عصبی، کوتاهی استخوان رادیوس، در رفتگی شانه‌ها و کوکسوارا [۴]. تشخیص این سندرم اغلب در زمان تولد بر اساس ناهنجاری‌های قفسه سینه و جمجمه به خصوص آپلازی یا هیپوپلازی کلاویکول و بزرگی فونتانل‌ها داده می‌شود [۱]. با توجه به نادر بودن این سندرم در بین دیسپلازی‌های اسکلتی، این بیمار گزارش می‌شود.

معرفی بیمار

بیمار نوزاد پسر ۳ ساعته با سن حاملگی ۳۸ هفته اهل و ساکن ملایر است که در تاریخ ۸۳/۲/۲۰ به علت دیسترس تنفسی شدید در بخش نوزادان بیمارستان اکباتان بستری گردید. وی از بدو تولد به دنبال زایمان واژینال دیسترس تنفسی داشت. مادر بیمار در طول بارداری و زایمان مشکل خاصی نداشته، پدر و مادر نسبت فامیلی با هم نداشتند و نوزاد فرزند اول آنها می‌باشد. سابقه بیماری ارثی در خانواده و سایر بستگان وجود نداشت.

در معاینات انجام شده قد ۵۰ سانتی‌متر، دور سر ۳۳ سانتی‌متر، وزن ۲۶۰۰ گرم، تعداد تنفس ۶۰ در دقیقه، ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه و درجه حرارت ۳۶/۵ درجه سانتی‌گراد بود. پوست و مخاط‌های بیمار طبیعی و بدون سیانوز بودند.

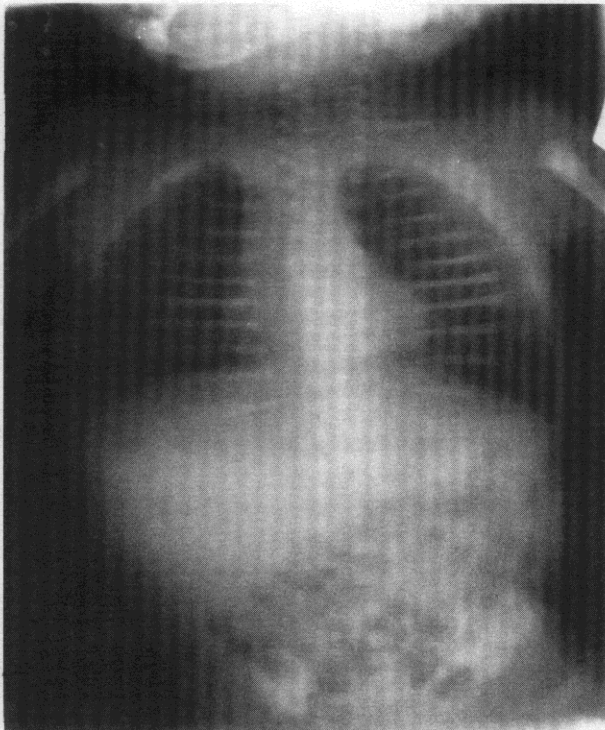
فونتانل قدامی و خلفی کاملاً بزرگ و به هم پیوسته و با حدود نامشخص لمس شدند به طوری که لبه‌های استخوان‌های فرونتال و پاریتال به دست می‌خورد و در ناحیه ورتکس استخوان وجود نداشت. در معاینه قفسه صدری فرورفتگی زیردنده‌ای دوطرفه و زیرجناغ سینه به علت دیسترس تنفسی و افتادگی خفیف شانه‌ها به طرف جلو دیده می‌شد (تصویر ۱).

معاینه بیمار از سایر جهات از جمله رفلکس‌های نوزادی طبیعی بود. در آزمایشات به عمل آمده از جمله کشت‌های خون، ادرار و CSF، CBC، الکترولیت‌ها و ABG نکته غیرطبیعی وجود نداشت.

در گرافی قفسه‌صدری عدم تشکیل استخوان‌های کلاویکول دو طرف و تأخیر در استخوان‌سازی دنده‌ها دیده شد (تصویر ۲). در گرافی جمجمه استخوان‌های ورتکس تشکیل نشده بودند (تصویر ۳). معاینه والدین نوزاد از نظر وجود ناهنجاری‌های استخوانی و دندان‌های مشکلی را نشان نداد. براساس یافته‌های حاصل از معاینه فیزیکی و رادیولوژی برای بیمار تشخیص کلیدوکرائیل دیسپلازی مطرح گردید.



تصویر ۱. افتادگی شانه‌ها به علت عدم تشکیل استخوان‌های کلاویکول دو طرف در نوزاد مبتلا به سندرم کلیدوکرائیل دیسپلازی



تصویر ۲. عدم تشکیل استخوان‌های کلاویکول دو طرف و تأخیر در استخوان‌سازی دنده‌ها در نوزاد مبتلا به سندرم کلیدوکرائیل دیسپلازی

در مطالعه‌ای که توسط Sillence و همکاران بر روی ۵ بیمار مبتلا به سندرم کلیدوکراتیال دیس‌استوزیز انجام شد، آنومالی‌های دندانی، مفاصل شل، آپلازی کلاویکول، قفسه صدری باریک و کوچکی استخوان لگن در آن‌ها مشترک بود. در بیمار ما نیز آپلازی دوطرفه کلاویکول وجود داشت [۱۰].

Gupta و همکاران مطالعه‌ای در خصوص ناهنجاری‌های اسکلتی در کلیدوکراتیال دیسپلازی انجام دادند و تشخیص این سندرم را بر پایه وجود آنومالی‌های قفسه سینه و استخوان کلاویکول دانسته‌اند. در بیمار ما نیز ناهنجاری قفسه سینه به صورت تأخیر استخوان‌سازی در دنده‌ها و فقدان کلاویکول دوطرفه وجود داشت [۴]. وجود آنومالی در استخوان‌های کلاویکول در مطالعات متعدد به عنوان یافته پاتوگنومیک این سندرم دانسته شده است [۱۱، ۱]. بیمار ما در معاینه بالینی دچار افتادگی دوطرفه شانه‌ها بود و در گرافی قفسه صدری هم عدم تشکیل استخوان‌های کلاویکول دو طرف و تأخیر در استخوان‌سازی دنده‌ها دیده شد، لذا می‌توان گفت در بیمار مورد بحث یافته پاتوگنومیک این سندرم وجود داشت.

دیسترس تنفسی در این نوزادان، شایع و ناشی از شکل خاص قفسه سینه (ناهنجاری‌های دنده‌ای و باریک بودن قفسه سینه) می‌باشد. در مورد معرفی شده نیز از بدو تولد دیسترس تنفسی وجود داشت [۳، ۱۱].

وجود فونتانل‌های بزرگ در این نوزادان که اکثراً تا زمان بلوغ باز می‌مانند به علت تأخیر در استخوان‌سازی و هیپوپلازی استخوان‌های اسفنونید می‌باشد. در بیمار مذکور فونتانل قدامی و خلفی کاملاً بزرگ و به هم پیوسته و بدون حدود مشخص بود. وجود برجستگی در پیشانی، استخوان پاریتال و اکسی‌پیتال باعث جمجمه گرد و صورت کوچک می‌شود که این فرم جمجمه به جمجمه آرنولد معروف است [۳، ۱۱]. بیمار مورد بحث جمجمه گرد و صورت کوچک نداشت که این مسأله می‌تواند ناشی از عدم رشد کافی جهت تظاهر این یافته باشد.

در افراد مبتلا به این سندرم، عارضه‌ای که تهدیدکننده حیات باشد وجود ندارد و طول عمر آن‌ها طبیعی است. البته



تصویر ۳. عدم تشکیل استخوان‌های ورتکس در گرافی جمجمه نوزاد مبتلا به سندرم کلیدوکراتیال دیسپلازی

بحث

سندرم کلیدوکراتیال دیسپلازی به لحاظ شیوع بسیار کم (یک مورد در هر ۲۰۰ هزار تا ۱ میلیون تولد زنده) و تظاهرات بالینی متنوع از ارزش قابل ملاحظه‌ای برخوردار است. این سندرم در یک سوم موارد بدون زمینه ژنتیکی و در دو سوم موارد با زمینه ژنتیکی می‌باشد [۲، ۳]. در اکثر موارد نحوه انتقال بیماری به صورت اتوزوم غالب است. فرم اتوزوم مغلوب نیز گزارش شده و یک فرم ژنتیکی به صورت وجود موزائیسیم در سلول‌های ژرم سل و چندین مورد موتاسیون ژنتیکی گزارش شده که در این موارد گاه هر دو والد سالم هستند اما کودک مبتلا است [۷، ۶، ۳، ۹، ۸، ۱۲].

در معاینه والدین بیمار مورد بحث از نظر وجود آنومالی‌های استخوانی و دندانی مشکل خاصی یافت نشد، لذا احتمالاً در بیمار فوق، بیماری یا در اثر موتاسیون ژنتیکی یا به علت موزائیسیم در سلول‌های ژرم سل و یا بدون زمینه ژنتیکی بوده است.

[3] Beighton P, Sujansky E, Patzak B, Portele KA. Genetic skeletal dysplasias in the Museum of Pathological Anatomy, Vienna. *Am J Med Genet*, 1993; 47(6):843-7.

[4] Gupta SK, Sharma OP, Malhotra S, Gupta S. Cleidocranial dysostosis skeletal abnormalities. *Australas Radiol*, 1992; 36(3):238-42.

[5] Jablonski L. Online congenital multiple anomaly/retardation syndromes. *NLM Technical Bulletin*. 1999 November-December; 311: available from: http://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/nd99/nd99_technote.html#jablonski

[6] Mundlos S. Cleidocranial dysplasia clinical and molecular genetics. *J Med Genet*, 1999; 36(3):177-82.

[7] Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell*, 1997; 89(5):773-9.

[8] Narahara K, Tsuji K, Yokoyama Y, Seino Y. Cleidocranial dysplasia associated with a t(6;18)(p12;q24) translocation. (Letter) *Am J Med Genet*, 1995; 56:119-20.

[9] Reed M, Houston C. Abnormal ossification of the hyoid bone in cleidocranial dysplasia. *Can Assoc Radiol J*, 1993; 44(4):277-9.

[10] Silience D, Ritchie H, Selby P. Skeletal anomalies in mice with cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet*, 1987; 27:75-85.

[11] Tan KL, Tan LK. Cleidocranial dysostosis in infancy. *Pediatr Radiol*, 1981; 11(2):114-6.

[12] Zackai EH, Robin NH, McDonald-McGinn DM. Sibs with cleidocranial dysplasia born to normal parents: germ line mosaicism? *Am J Med Genet*, 1997; 69(34):348-51.

عوارضی مانند تأخیر در رویش دندان‌ها، دندان‌های نهفته و مشکلات ارتوپدی از جمله کوکساوارا در دوران کودکی، مستلزم خدمات خاص ارتوپدی و دندان‌پزشکی می‌باشد [۴، ۱۱]. بیمار ما نیز در بررسی‌های متعدد دچار عارضه تهدید کننده حیات نبود.

بیمار مورد بحث پس از بهبود دیسترس تنفسی از بیمارستان ترخیص شد و والدین وی در خصوص مراقبت‌های ارتوپدی، دندان‌پزشکی و پیش‌گیری از ورود ضربه به سر نوزاد تا زمان بلوغ کاملاً توجیه شدند.

منابع

[1] Amram S, Amram D, Brange M, Lopez F, Lesbros D. Cleidocranial dysostosis. *J Radiol*, 1995; 76(5):301-3.

[2] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004, p.1209, 2332.