

گزارش یک مورد اگزوستوز غضروفی متعدد

مجید خیرالهی*، دکتر مهوش السادات رضوی**

چکیده:

اختلال اگزوستوز متعدد نوع ۱ (Multiple exostoses Type ۱) یک بیماری با استخوان‌سازی نابجا در نزدیک انتهای دیافیز استخوانها می‌باشد که معمولاً دنده‌ها، پاها، ساعد و دستها درگیر می‌شود. ممکن است که بیماران در سنین بالاتر دچار سارکوما نیز گردند. توارث این بیماری اتوزومی غالب می‌باشد. مورد مشاهده در این مطالعه مردی ۲۳ ساله می‌باشد که در خانواده او تنها پدرش مبتلا به همین بیماری می‌باشد. پروباند فاقد عقب ماندگی ذهنی می‌باشد. در رادیوگرافیهای انجام شده، جمجمه و سل تورسیک در حدود طبیعی است ولی تغییرات وسیع به خصوص در مفصل مچ دست چپ، هر دو استخوان بازو و هر دو استخوان فمور و همچنین استخوان ساق هر دو پا به فرم افزایش کالیبر متافیزها قابل مشاهده می‌باشد. با توجه به اینکه این بیماری تنها دارای توارث اتوزومی غالب و با نفوذ ۱۰۰ درصد می‌باشد، می‌توان گفت که پدر این فرد حاصل یک جهش جدید می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اگزوستوز متعدد، غضروفی، اتوزومی غالب.

مقدمه:

کوتاهی می‌باشند. علایم بالینی و رادیوگرافی این بیماران برای نخستین بار به وسیله Solomon (۱۹۶۳) و سپس بوسیله Grandall و همکارانش (۱۹۸۴) توضیح داده شد. اکثریت بیماران در دهه اول زندگی و اغلب در حدود سن ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند (۶،۲). اگر چه ایجاد سارکوما (Sarcomatous) در این بیماران تا ۲۵ درصد گزارش گردیده است (۳) ولی مقدار واقعی کمتر بوده و ۵ تا ۱۰ درصد از موارد را شامل می‌شود (۷). بر اساس برخی از مطالعات دیگر، بروز بدخیمی تنها در ۲/۸ درصد از افراد مبتلا دیده شده

بیماری اگزوستوز غضروفی مستعد (Multiple cartilaginous exostoses) (MIM:133700) که نوع از بیماریهای مولتیپل اگزوستوزیس می‌باشد، یکی از بیماریهای نسبتاً نادر است. این اختلال با افزایش غضروف (cartilaginous) در نزدیک انتهای دیافیز استخوانها مشخص می‌گردد. سپس این غضروف روند استخوانی شدن (ossification) را طی می‌نمایند. ممکن است که دنده‌ها و کتف نیز درگیر گردند ولی جمجمه دچار تغییر خاصی نمی‌گردد. تغییر شکل پاها، ساعد و دستها متداول می‌باشد. بیماران اغلب دارای قد

* مرکز مشاوره پزشکی - ژنتیک سازمان بهزیستی استان چهارمحال و بختیاری و استان اصفهان: شهرکرد - خیابان مطهری - مرکز مشاوره ژنتیکی

۰۳۸۱-۲۲۵۱۸۳۰-۳۱ (مؤلف مسئول).

** متخصص اطفال، مرکز مشاوره پزشکی - ژنتیک سازمان بهزیستی استان چهارمحال و بختیاری.

است (۹). تومورها تمایل به ایجاد در کمربند لگنی داشته و اغلب از استخوان تهیگاهی یا قسمت پروگزیمال استخوان ران منشاء می‌گیرند. تشخیص این موارد غالباً در سن ۳۰ سالگی صورت گرفته و معمولاً اولین علامت آن تورم و بندرت علایم نورولژیک می‌باشد (۵).

توارث این بیماری اتوزومی غالب (autosomal dominant) بوده و دارای نفوذ کامل می‌باشد (۹). با وجود آن که افراد مذکر و مؤنث تقریباً به طور یکسان مبتلا می‌گردند ولی شدت علایم بالینی معمولاً در مردان بیشتر می‌باشد (۸). در اکثر خانواده‌ها لوکوس این ژن بر روی کروموزوم ۸ (8q24.11-q24.13) قرار گرفته و به نام EXT1 می‌باشد (۱). در بعضی از موارد، لوکوس دیگری بر روی کروموزوم ۱۱ برای آن در نظر گرفته شده است (۱۰). همچنین جایگاه ژنی سومی نیز برای این ژن بر روی کروموزوم ۹ شناخته شده است (۴).

گزارش مورد:

پروبانند (proband)، مردی ۲۳ ساله و فرزند دوم یک خانواده می‌باشد که به تازگی ازدواج غیر فامیلی نموده ولی هنوز صاحب فرزندی نمی‌باشد. شخص مبتلا به این بیماری دارای دفرمیتی‌های متعدد در نواحی ساعد و مچ دست چپ و همچنین در زانوهای هر دو پا می‌باشد (تصاویر شماره ۲۰۱). شخص در راه رفتن مشکل چندانی ندارد ولی در نشستن و انجام حرکات دست دارای مشکل می‌باشد. با وجود این که او تا به حال چندین مرتبه تحت عمل جراحی قرار گرفته است، ولی متأسفانه تا کنون نتیجه مناسبی بدست نیاورده است. شخص دارای اندازه قد کوتاه‌تر از حد معمول می‌باشد.

با بررسی شجره نامه خانوادگی فرد مبتلا، مشخص گردید که پدر او نیز به همین بیماری با شدت کمتری مبتلا می‌باشد. البته از آنجائی که الگوی وراثتی این بیماری اتوزومی غالب می‌باشد، این مسئله چندان غیره منتظره نبود. پدر و مادر شخص مبتلا دارای ازدواج

فامیلی با نسبت پسر دائی - دختر عمه و با ضریب هم خونی $\frac{1}{16}$ می‌باشند ($F = \frac{1}{16}$) و ازدواج فامیلی در نسلهای پیشین این خانواده مشاهده نگردید. فرد پروبانند دارای سه خواهر سالم دیگر می‌باشد (تصویر شماره ۳). در بررسی خانواده همسر این مرد مورد خاصی یافت نگردید.

یافته‌های رادیولوژیک:

رادیوگرافی جمجمه

جمجمه و سل تورسیک از نظر رادیولوژی به جز مختصر افزایش حجم که در حدود فرم واریانت، ماکزیمم می‌باشد، طبیعی است.

رادیوگرافی قفسه صدری

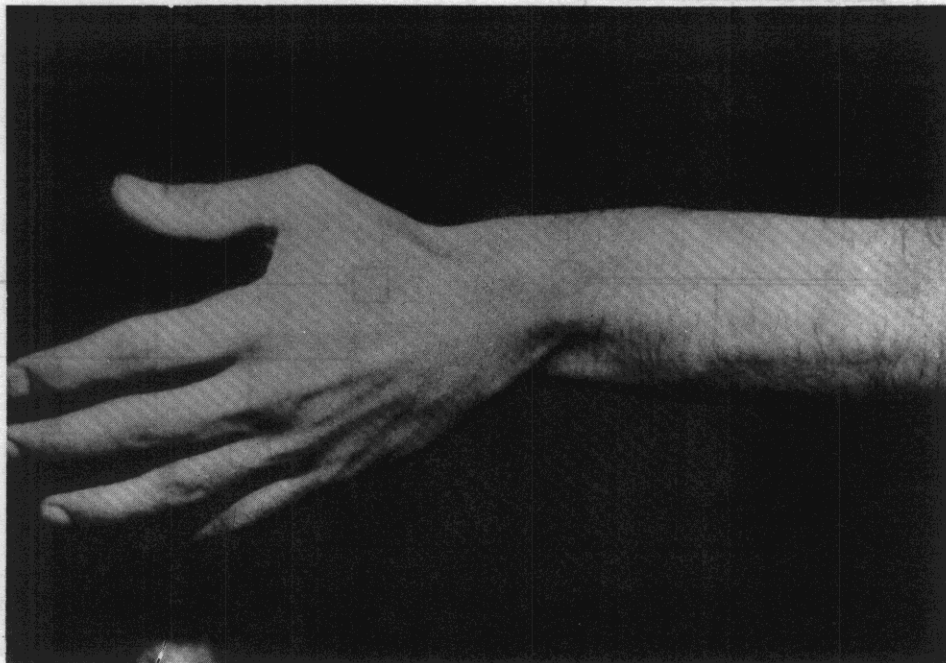
مختصر تغییر فرم هر دو کلاویکول به فرم کاهش طول و افزایش کالیبر انتهای استرنال و اکرومیال موجود بوده، همچنین استخوان‌سازی غیر طبیعی در قسمت قدامی دنده ۴ طرف راست دیده می‌شود. اما از سایر جهات اسکلت سینه در کلیشه روبروی قفسه صدری طبیعی است. قلب و ریه‌ها نیز طبیعی می‌باشد.

رادیوگرافی بازو

تغییر فرم هر دو استخوان بازو به فرم افزایش کالیبر در دیامتافیز پروگزیمال همراه با استخوان‌سازی در نواحی کورتکس نمایان بوده ولی مفصل آرنج و مفصل شانه در حدود طبیعی است.

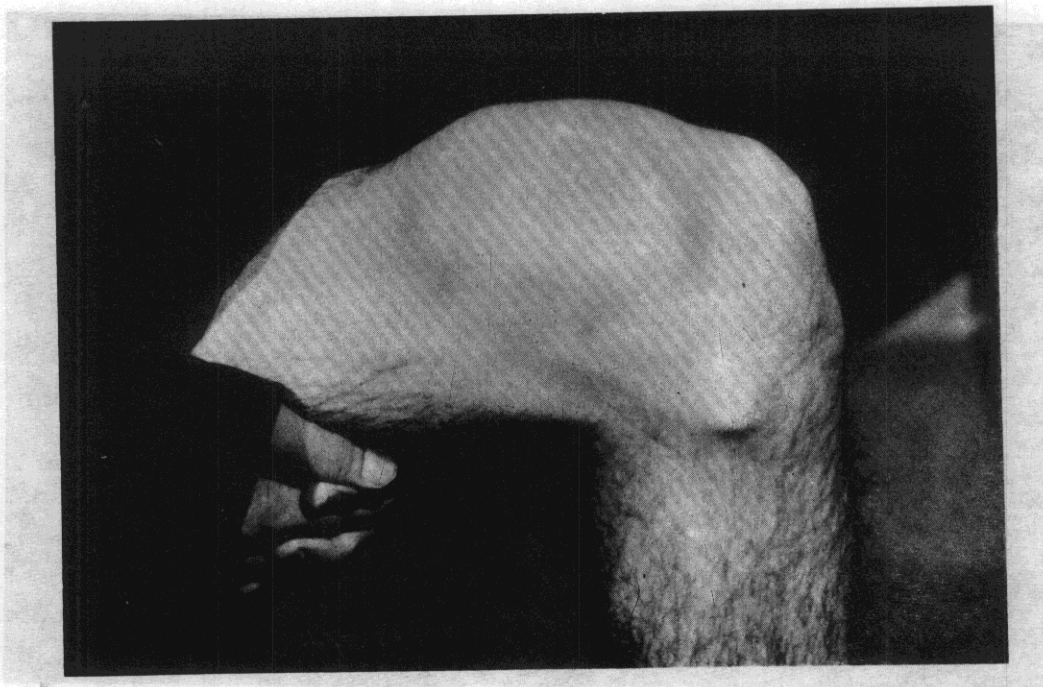
رادیوگرافی استخوانهای ساعد

کوتاهی استخوانهای آرنج چپ با تغییر فرم انتهای دیستال و استخوان‌سازی غیر طبیعی و رابطه مفصلی کاذب به طرف کورتکس رادیوس چپ که خمیدگی غیر عادی دارد، نمایان می‌باشد. استخوانهای مچ دست چپ فقط به طرف سطح مفصلی رادیوس، رابطه مفصلی

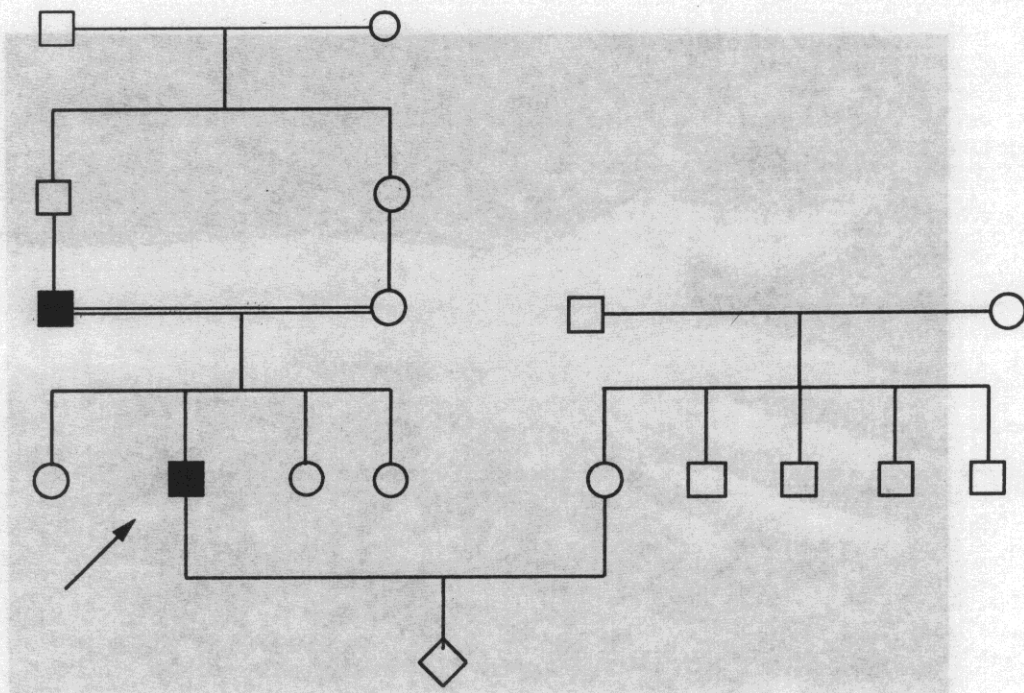


تصویر شماره ۱: تصویری از دست چپ مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.

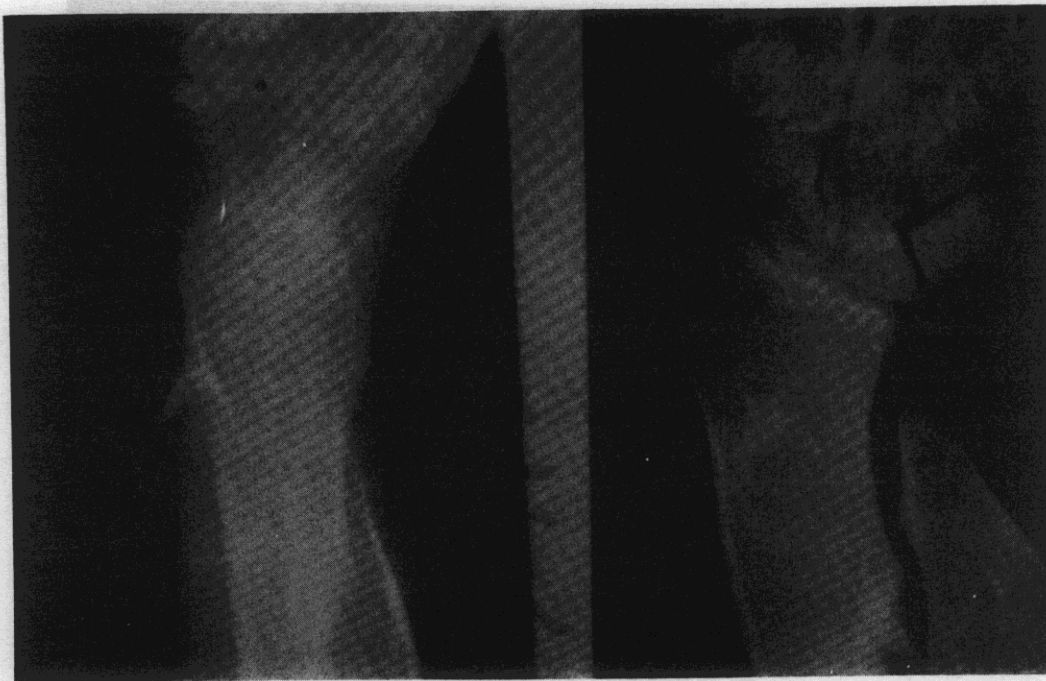
تصویر شماره ۱: تصویری از دست چپ مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.



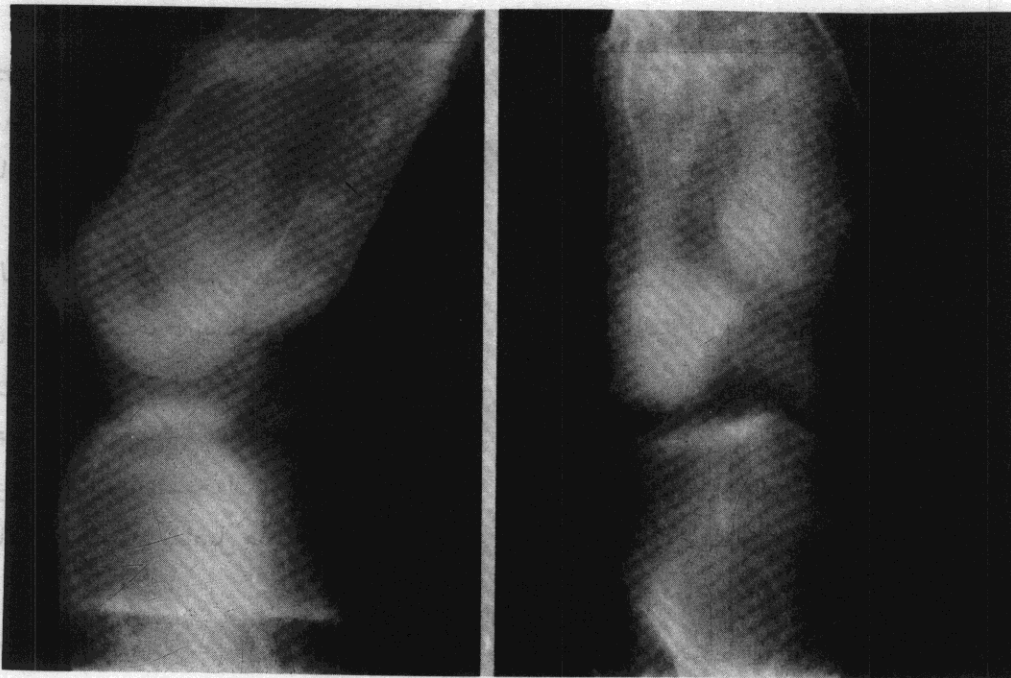
تصویر شماره ۲: تصویری از پای راست مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.



تصویر شماره ۳: شجره نامه خانوادگی مرد مبتلا به مولتیپل اکزوستوزیس.



تصویر شماره ۴: رادیوگرافی دست چپ مرد مبتلا به مولتیپل اکزوستوزیس.



تصویر شماره ۵: رادیوگرافی زانوهای مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس. در بال تصویر یافته کلسیفیکاسیون (۵) (کلسیم پرمیو) مشاهده می‌گردد که در تصویر شماره ۴ دیده نمی‌شود.

تصویر شماره ۶: رادیوگرافی زانوهای مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس. در بال تصویر یافته کلسیفیکاسیون (۶) (کلسیم پرمیو) مشاهده می‌گردد که در تصویر شماره ۴ دیده نمی‌شود.

شماره ۴). مفصل آرنج در طرف در حدود طبیعی است. مفصل مچ دست راست در حدود طبیعی بوده اما

داشته و قسمت‌های خارجی هسته‌های استخوانی مچ دست چپ در قسمت خارج رابطه مفصلی ندارد (تصویر شماره ۶).

جدول شماره ۱: مقایسه علایم بالینی فرد مورد گزارش با بیماری اگزوستوز غضروفی متعدد

اندامها	زائده یا برجستگی در انتهای استخوانهای بلند
مفاصل	متاکارپهای کوتاه
مفاصل	تغییر شکل پاها، دستها، ساعد
مفاصل	جمع‌همه طبیعی
مفاصل	اگزوستوزیس انگشتان
فک‌ها	اگزوستوزیس دنده
مفاصل	اگزوستوزیس کتف
رشد	قد کوتاه
عصب	فشرده شدگی عصب
پرتونگاری	استخوانی شدن زوائد غضروفی نزدیک انتهای دیافیز استخوانهای بلند
وراثت	اتوزومی غالب
سایر یافته‌ها	در افراد مذکر نسبت به افراد مؤنث شدیدتر است

+ به معنای وجود، - به مفهوم عدم وجود و ? به معنای غیر قابل تعیین بدون علامت بالینی در حال حاضر.

افزایش کالیبر متافیز دیستال رادیوس با استخوان‌سازی غیر معمول در کورتکس خارجی متافیز دیستال هر دو استخوان ساعد راست به صورت خفیف‌تر وجود دارد.

رادیوگرافی لگن خاصره و مفاصل هانش

افزایش قطر استخوان ایسکیوپویس دو طرف، خصوصاً طرف راست و نیز استخوان‌سازی غیر طبیعی در ایلیاک چپ نمایان می‌باشد. کاهش طول گردن هر دو فمور با افزایش کالیبر و استخوان‌سازی غیر طبیعی کوکسا و الگا موجود است. مفاصل هانش طبیعی است.

رادیوگرافی ران

تغییر فرم هر دو فمور به شکل افزایش کالیبر متافیزها خصوصاً متافیز دیستال با استخوان‌سازیهای وسیع غیر عادی نمایان می‌باشد (تصویر شماره ۵).

رادیوگرافی استخوانهای ساق پا

تغییر فرم استخوانهای ساق هر دو پا به فرم افزایش کالیبر متافیزها، خصوصاً متافیز پروگزیمال هر دو تیبیا با استخوان‌سازیهای وسیع غیر طبیعی نمایان بوده و ژنووالگوم چپ مشهودتر از سایر جهات می‌باشد. مفاصل زانوها و مفاصل مچ هر دو پا طبیعی است.

بحث:

بیماری Multiple exostoses دارای دو نوع اصلی (type I, II) می‌باشد که این دو با انجام رادیوگرافی و دیگر علائم بالینی از هم قابل افتراق می‌باشند. مهم‌ترین علائم بالینی نوع I از این بیماری که به طور معمول در افراد مبتلا دیده می‌شود با علائم بالینی قابل مشاهده در پروباند، در جدول شماره ۱ به صورت مقایسه آمده است. بایستی توجه داشت، همانطوری که قبلاً نیز ذکر گردید، بروز بدخیمی تنها در موارد اندکی از مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود. با در نظر گرفتن این نکته مشاهده می‌شود

که تقریباً تمامی علائم بالینی که بطور معمول در افراد مبتلا به نوع I اگزوستوزیس دیده می‌شود، در این فرد نیز مشاهده گردیده است.

لازم به ذکر است که در این مورد، پدر و مادر فرد مبتلا دارای ازدواج فامیلی می‌باشند، ولی با توجه به الگوی وراثتی این بیماری که اتوزومی غالب می‌باشد، مشخص می‌گردد که بروز بیماری در Proband ارتباطی با خویشاوند بودن والدین او نداشته و در حقیقت فامیل بودن پدر و مادر فرد بیمار اتفاقی بوده است. بر اساس الگوی بیماری، انتظار می‌رود که نسبت افراد مذکر و مؤنث مبتلا در جمعیتها با همدیگر یکسان باشد که این مسئله توسط برخی از مطالعات نیز تأیید شده است (۶)، ولی بر اساس دیگر مطالعات انجام شده مشخص گردیده که نسبت افراد مذکر مبتلا در جمعیتها بیشتر می‌باشد (نسبت $\frac{106}{74}$) (۹).

از نکات دیگری که در این مورد قابل بحث و بررسی می‌باشد این است که با توجه به اینکه نفوذ بیماری ۱۰۰ درصد می‌باشد (۹)، احتمال این که مادر، خواهران و همچنین پدر بزرگ و مادر بزرگ پدری این فرد دارای ژن بیماری بوده ولی بیماری را به علت نفوذ ناقص نشان نداده باشند به صفر می‌رسد. بر اساس بررسیهای انجام شده، دو سوم بیماران دارای والدین بیمار بوده و یک سوم بقیه در واقع والد مبتلایی نداشته‌اند (۶) که بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که یک سوم موارد این بیماری در واقع حاصل جهشهای جدید می‌باشد. بنابراین در صورتی که بر اساس گفته‌های فرد مورد گزارش (Proband)، پدر بزرگ پدری او کاملاً سالم بوده باشد، بروز بیماری در پدر فرد پروباند می‌تواند مربوط به یک جهش جدید (new mutation) باشد.

یکی دیگر از موارد جالب توجه در این مورد، افزایش شدت بیماری در فرزند نسبت به پدر خود می‌باشد که دو احتمال را در این زمینه مطرح می‌نماید. اولین این که ممکن است که بیماری دارای تجلی متفاوت باشد. بدین

به آن Anticipation گفته می‌شود. البته بایستی توجه داشت که ارائه نظر نهایی در این زمینه منوط به بررسی نسل‌های بیشتری می‌باشد.

معنی که افراد مبتلا به یک بیماری شدت علائم بالینی متفاوتی را نشان دهند. احتمال دوم آن است که بیماری دارای تشدید در طی نسل‌های متوالی باشد که اصطلاحاً

References:

- 1- Ahn J.; Ludke HJ. Cloning of the putative tumor suppressor gene for hereditary multiple exostosis (EXT1). *Nat Genet*, 11: 137-43, 1995.
- 2- Crandall BF.; Field LL. Hereditary multiple exostoses: report of a family. *Clin Orthop*, (190): 217-9, 1984.
- 3- Jaffe HL. Hereditary multiple exostoses. *Arch Pathol*, 36: 335-57, 1943.
- 4- LeMerrer M.; Legcai - Mallet L. A gene for hereditary multiple exostoses map to chromosomes 19p. *Hum Genet*, 3: 717-72, 1994.
- 5- Ochsner PE. Zum problem der neoplastischen entarung bei multiple kartilagnaren exostosen. *Z Orthop*, 116: 369-78, 1978.
- 6- Solomon L. Hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg*, 45: 292-304, 1963.
- 7- Solomon L. Chondrosarcoma in hereditary multiple exostoses. *S Afr Med J*, 48: 71-6, 1974.
- 8- Solomon L. Hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet*, 16: 351-63, 1964.
- 9- Wiclund CL.; Pauli RM.; Johnson D. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet*, 55: 43-6, 1995.
- 10- Wu YQ.; Heutink P. Assingment of a second locus for multiple exostoses to the pericentromeric region of chromosome 11. *Hum Mol Genet*, 3: 167-71, 1994.