

سندرم ورنر با تظاهر اسکرودرمی در اعضاء یک خانواده

دکتر محمدباقر اولیاء^۱ دکتر رامین سامی^۲

^۱ استادیار گروه داخلی^۲ دستیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

مجله پزشکی هرمزگان سال هفتم شماره دوم تابستان ۸۲ صفحات ۹۶ تا ۹۸

چکیده

مقدمه: برخی از بیماریهای ژنتیکی نادر به علت اینکه می توانند علائم یک بیماری شایع را تقلید کنند، بسیار دیر تشخیص داده می شوند. سندرم ورنر (Werner's syndrome) یکی از این بیماریها می باشد زیرا علائم اسکرودرمی را تقلید می کند و یافتن آن شک بالینی قوی را می طلبد. این بیماری در اواخر دهه دوم عمر با خاکستری شدن رنگ موها بروز می کند. بدنبال آن تغییرات پوستی، خشونت صدا، کاتاراکت، زخم های پوستی و بالاخره دیابت تا سن ۲۴ سالگی رخ می دهد این افراد مستعد انواع بدخیمی ها و همچنین اترواسکروز زودهنگام عروق هستند.

مورد: در این گزارش خانم ۳۲ ساله ای معرفی می شود که از یکسال پیش بعلت گرفتگی صدا مورد بررسی های مختلفی قرار گرفته بود. بیمار بعلت تغییرات پوستی ارجاع داده شده بود. مجموعه علائم همراه بیمار و وجود علائم مشابه در خواهران وی خبر از وجود یک سندرم ژنتیکی می داد که سندرم ورنر با علائم وی سازگاری تام داشت.

بحث: وجود کاتاراکت زودرس، دیابت در سنین پایین و عدم پدیده رینود، ازدواج فامیلی والدین و سابقه فامیلی مثبت از علائمی هستند که در برخورد با یک بیمار مشکوک به اسکرودرمی سیستمیک، باید ما را متوجه سندرم ورنر کند.

کلید واژه ها: سندرم ورنر _ پیری زودرس _ اسکرودرمی منتشر

نویسنده مسئول:
دکتر محمدباقر اولیاء
بیمارستان شهید صدوقی -
بخش داخلی
صفاییه - یزد - ایران
تلفن: ۰۹۸ ۸۲۲۴۰۰۱

مقدمه:

زودرس شامل آلوپسی، موهای خاکستری کاتاراکت زودرس دوطرفه، (ج) اختلالات آندوکراین هیپوگنادیسم، (د) اختلالات ادراکی، (ز) تومورهای بدخیمی، (ر) ازدواج فامیلی (۲).

در سال گذشته یک مورد دیگر سندرم ورنر در یک مرد ۴۸ ساله توسط مؤلف همین مقاله گزارش شد (۳). در سال ۱۹۹۱ Tsuchiyn و همکاران وی یک مورد سندرم ورنر را با حضور چند بدخیمی همزمان (استئوسارکوم، کانسر معده، کانسر ریه، ملانوم و تومور مغزی) در بیماران خود گزارش کردند. در سال ۲۰۰۳ Zantour یک مرد ۴۱ ساله ای مبتلا به سندرم ورنر را معرفی کرد که مبتلا به هیپوکلسیمی، ایمپوتانس، هیپرتری گلیسریدمی و

سندرم ورنر معمولاً تا سنین جوانی تشخیص داده نمی شود. علائم گسترده آن یک سندرم را مطرح می کند به نحوی که به علت سفت شدن پوست جزء سندرمهای شبه اسکرودرمی نیز قرار می گیرد. در سال ۱۹۰۴ میلادی Otlo Werner چهار عضو از یک خانواده را معرفی کرد که همراه اسکرودرمی، علایم چشمی کاتاراکت نیز داشتند (۱). در سال ۱۹۸۵ معیارهای تشخیصی توسط Goto برای این سندرم پیشنهاد شد که عبارت بودند از: الف) ویژگیهای خاص ظاهری شامل: کوتاهی قد، وزن کم، اندام نحیف و چهره شبیه پرندگان، ب) تغییرات پوستی شبیه اسکرودرمی شامل آتروفی پوست و عضلات، هیپرکراتوز، تلانژکتازی، سفیدی و هیپرپیگمنتاسیون، پ) علائم پیری

بحث و نتیجه گیری:

سندرم ورنر یک بیماری ژنتیکی نادر است که بعلت موتاسیون ژن هلیکاز (WRN) که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۸ قرار دارد، ایجاد می شود. این جهش منجر به عقب افتادن رشد فیبروبلاستها می شود و سلولها به سمت پیر شدن می روند و طول عمر آنها کم می شود. برخی از بیماریها که بخشی از علائم سندرم ورنر را تقلید می کنند موتاسیونی در ژن LMNA (Lamin A/c) دارند که بعنوان Laminopathy شناخته می شوند از این بیماریها می توان به کاردیومیوپاتی اتساعی تیپ AT، دیستروفی عضلانی Limb-girdle تیپ IB و بیماری شارکوماری توث تیپ ۲ اشاره کرد. در سال ۲۰۰۳ مواردی از سندرم ورنر معرفی شد که موتاسیون در ژن LMNA داشتند. علائم این افراد شباهت زیادی به لامینودیستروفی ها داشت که شدیدتر از علائم ورنر معمولی بود (۵).

سندرم ورنر یک آگویی اتوزومال مغلوب دارد. به همین دلیل در ازدواجهای فامیلی دیده می شود. تشخیص بیماری بر اساس یافته های بالینی است که یافتن موتاسیون در مطالعه کروموزومی آن را تأیید می کند. ۱۰٪ از بیماران تومورهای بدخیم پیدا می کنند و در ۵۰٪ موارد هیپرتانسیون رخ می دهد. متوسط قد مردان ۱۵۲ سانتی متر و متوسط قد زنان ۱۴۴ سانتی متر می باشد. بیماریهای ایسکمی قلبی در این افراد بسیار شایع است که بعلت آترواسکلروز زودهنگام عروق است. اختلالات متعدد غددی در این افراد دیده می شود که شامل دیابت ملیتوس مرزی، هیپرلیپیدی، هیپوگنادیسم، هیپرگنادوتروفیک و کم کاری غده آدرنال می باشد. اهمیت تشخیص بیماری در پیشگیری از بیماری ایسکمیک قلبی، غربالگری بیماران از نظر بدخیمی و اجتناب از درمان نامناسب با تشخیص اسکرودمی است. نیمی از بیماران مبتلا به زخم پا می شوند که رعایت بهداشت مناسب از بروز زخم پیشگیری می کند. زخم با توجه به اختلالات عروقی، مقاوم به درمان است. با توجه به مجموعه علائم طول عمر بیماران زیاد نیست و بیشتر بیماران در دهه پنجم عمر بعلت آترواسکلروز و عوارض قلبی عروقی آن و یا

گوآتر ندولر بود (۴) و پیشنهاد کرد که بیماران ورنری باید از نظر اختلالات هورمونی نیز کاملاً بررسی شوند.

معرفی بیمار:

بیمار خانم ۲۲ ساله ای بود که از حدود یکسال پیش بعلت خشونت صدا تحت بررسی های مختلف قرار گرفته بود و در نهایت با تشخیص رفلکس معدی _ مری Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) تحت درمان با امپرازول قرار گرفت (تصویر شماره ۱) در سابقه بیمار نشان می داد که وی از حدود ۱۵ سال پیش دچار سفتی انتهای اندامها شده بود. از حاملگی سوم دچار فشار خون بوده است، به نحوی که منجر به پره اکلامپسی و سزارین یک نوزاد نارس شده بود. هیپرلیپیدی و دیابت ملیتوس را از ۵ سال قبل ذکر می کند. از یکماه قبل به علت تاری دید برای وی کاتاراکت تشخیص داده شده بود. بیمار تحت درمان با آنتولول، آدالات و امپرازول قرار داشته است. دیابت وی با رژیم غذایی تحت کنترل بود. پدر و مادر وی نسبت فامیلی داشتند. دو خواهر وی دارای علائم مشابهی بصورت خاکستری شدن موها، کاتاراکت دو طرفه و عمل جراحی چشم در سن پایین بودند. قد بیمار ۱۵۳ سانتی متر، وزن ۴۸ کیلوگرم، فشار خون ۱۸۰/۱۲۰ میلیمتر جیوه و سایر علائم حیاتی وی در حد نرمال بودند. ماکولهای قهوه ای رنگ پراکنده در صورت و اندام فوقانی، سطح قفسه سینه شکم و اندام تحتانی تا زانو مشاهده می شد. در معاینه پوست قسمت خلفی اندامها سفت بود ولی شواهدی از تغییرات مویرگی در چین ناخن مشاهده نشد. چین های پیشانی از بین رفته بودند اما چین های نازولیبیال وجود داشتند. موهای بیمار خاکستری رنگ بود و بطور نسبی کاهش یافته بود. ناخن های بیمار دیستروفیک بود. در سمع قلب و ریه و معاینه شکم نکته مثبتی نداشت. در خون محیطی گلبولهای قرمز شکسته شده (Fragmented RBC) دیده نشد.



تصویر شماره ۱: بیمار

بدخیمی فوت میکنند. بیمار گزارش شده قبلی ما نیز شش ماه بعد از گزارش بعلت ضعف و لاغری پیشرونده که احتمالاً بعلت یک بدخیمی نهفته بوده است فوت کرد (۳). دیابت در بیمار اخیر با رژیم غذایی تحت کنترل بود که این حالت مرزی دیابت در موارد دیگر سندرم ورنر نیز گزارش شده است و کمتر دیابت واضح دیده می شود. رفلاکس معدی- مری (GERD) در بیمار تأیید شده نبود و تنها بعلت خشونت صدا مطرح شده بود. ماکولهای قهوه ای که بر روی پوست بیمار پراکنده بود در موارد گزارش شده تاکنون مطرح نشده بود.

وجود کاتاراکت زودرس، دیابت در سن پایین و عدم پدیده رینود، ازدواج فامیلی والدین و همچنین سابقه فامیلی مثبت که همه در بیمار نیز دیده می شد، علائمی هستند که در برخورد با یک بیمار مشکوک به اسکرودرمی سیستمیک باید ما را متوجه سندرم ورنر کند. در این بیماران بر خلاف اسکرودرمی، سفتی پوست مختص نواحی دیستال اندامها می باشد. بیمار اخیر تحت درمان محافظتی قرار گرفت. آزمایشهای انجام گرفته برای تغییرات بدخیمی تا این لحظه منفی بوده است. خواهران وی نیز تحت درمان و غربالگری بدخیمی قرار گرفتند و جهت مشاوره ژنتیک به مرکز مشاوره ژنتیک استان معرفی شدند.

References

منابع و مآخذ

1. On cataract in conjunction with scleroderma. Otto Werner, doctoral dissertation, 1904, Royal Ophthalmology Clinic, Royal Christian Albrecht University of Kiel. *Adv Exp Med Biol.* 1985;190:1-14.
2. Goto M, Takeuchi F, Tanimoto K, et al. Clinical, demographic and genetic aspects of Werner syndrome in Japan. *Adv Exp Med Biol.* 1985;190:245-261.
3. اولیاء، محمدباقر. حقیقی، انوشه. جوادزاده، علی. سندرم شبه اسکرودرمی: معرفی یک بیمار نادر (سندرم ورنر). مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. سال نهم. شماره ۳۲. فوق العاده ۱۳۸۱. ص ۶۴۱-۶۳۷.
4. Zantour B, Messaoud R, Zouali M, et al. Werner's syndrome and endocrine disorders. *Ann Endocrinol.* 2003;64(3):205-209.
5. Chen L, Lee L, Kudlow BA, et al. LMNA mutation in atypical Werner's syndrome. *Lancet.* 2003;362(9382):440-445.