

گزارش یک مورد بیمار مبتلا به پروجریا بدون آلپوسی کامل در یک پسر بچه چهار ساله

دکتر سودابه زندی^۱، دکتر ندا ادیبی^۲، دکتر سعاداله شمس الدینی^۳

۱- استادیار، ۲- دستیار، ۳- استاد، گروه پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی کرمان

سندرم پروجریای Hutchinson-Gilford یک سندرم بسیار نادر است که با نمای تسریع فرآیند پیری مشخص می‌شود. روش وراثت آن مشخص نیست ولی جهش‌های اتوزوم غالب در ایجاد آن مؤثر شناخته شده است. شروع بیماری در شیرخوارگی و اوایل کودکی با یک فنوتیپ اختصاصی شامل: قد کوتاه، پوست و ناخن غیرطبیعی، بینی منقاری شکل، فقدان چربی زیر جلدی، نبود رشد، آلپوسی به درجه‌های متفاوت همراه سفید شدن موها به طور زودرس و وریدهای برجسته پوست سر است.

یافته‌های آزمایشگاهی اختصاصی چه از لحاظ آسیب‌شناسی و چه از لحاظ آزمایشگاهی وجود ندارد و علت مرگ آن‌ها اغلب ناشی از حوادث قلبی و عروقی است که معمولاً در ۲ دهه اول عمر اتفاق می‌افتد. در این مقاله یک مورد کودک ۴ ساله معرفی می‌شود که با علایم پوستی به شکل پیگمانتاسیون‌های لکه‌ای و شکایت از چهره غیرطبیعی به درمانگاه پوست بیمارستان افضلی پور کرمان مراجعه کرد و بر مبنای مجموعه علایم بالینی و نمای آسیب‌شناسی برای او تشخیص سندرم پروجریای Hutchinson-Gilford گذاشته شد.

واژه‌های کلیدی: سندرم پیری زودرس، پروجریا، سندرم هوچینسون گیلفورد

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۴): ۳۱۶-۳۲۱

اعلام قبولی: ۸۳/۱۲/۶

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۷

مقدمه

پروجریا که تحت عنوان Hutchinson-Gilford progeria syndrome نیز خوانده می‌شود با علایم نقایص رشد فیزیکی، نقایص اسکلتی، چهره خاص، شروع اسکرودرما در سال‌های اول کودکی و دژنراسانس پیش رونده ناشی از افزایش سن مشخص می‌شود (۲). این بیماری اغلب در سفید پوستان گزارش شده و اکثر بیماران به علت آترواسکلروز و عوارض ناشی از آن در دو دهه اول عمر می‌میرند (۲).

بیماری پروجریا جزو سندرم‌های پیری زودرس (premature aging) است. این سندرم‌ها موروثی هستند گرچه ممکن است نقص موجود در چند سال اول بعد از تولد آشکار نباشد (۱). تغییرات جلدی که مشخص‌کننده‌ی یک سندرم پیری زودرس شامل آتروفی پوستی، از دست رفتن چربی زیرجلدی، افزایش چین و چروک‌های پوست، ریزش مو، دیستروفی ناخن، اختلال‌های پیگمانتاسیون، اسکلروز جلدی و ایجاد زخم است (۲).

معرفی بیمار

بیمار مورد بحث پسر بچه‌ای ۴ ساله است که شرح حال تغییرات پوستی را از سن ۸ ماهگی دارد. پدر و مادر وی دارای نسبت فAMILIARY نزدیک بوده‌اند. کودک در بدو تولد ظاهر طبیعی داشته و با وزن موقع تولد ۱۷۰۰ گرم با زایمان طبیعی و فول ترم به دنیا آمده است. از سن ۸ ماهگی مادر بیمار متوجه تغییرات پوستی به شکل تیرگی منتشر پوست به خصوص در نواحی غیر پوشیده بدن همراه تغییرات پیگمانی به شکل لکه‌های روشن و تیره در سطح پوست بدن شده است. با مراجعه‌های مکرر به مراکز درمانی و با توجه به ظاهر بیمار، با شک به مشکلات قلبی بستری می‌شود که در آن زمان تمامی بررسی‌های قلبی و عروقی بیمار طبیعی گزارش می‌شود.

با افزایش سن، مادر کودک متوجه تأخیر رشد جسمی کودک پس از یک سالگی می‌شود که به رغم مراقبت‌های تغذیه‌ای مناسب، در تمامی ارزیابی‌ها بیمار اختلال رشد داشت و در منحنی رشد او هیچ بهبودی حاصل نمی‌شد و همواره زیر منحنی ۵٪ بود. اما نمو کلامی و رفتاری بیمار کاملاً طبیعی بود و کودک به تدریج دچار سفتی و اسکروز پوستی و کشیدگی پوست بدن می‌شد که به خصوص در انتهای و صورت قابل توجه بود. علاوه بر این، بعد از به راه افتادن کودک، اطرافیان درمی‌یابند که مفاصل کودک محدودیت حرکت داشته و راه رفتن او با اختلال مواجه است. از سن ۲/۵ سالگی اطرافیان متوجه تراکم کم موها و ریزش واضح موهای سر و نیز سفید شدن زودرس موهای کودک می‌شوند که در این سن با مراجعه‌های متعدد پزشکی تشخیص خاصی برای وی گذاشته نمی‌شود. اقدامات پزشکی کودک به دلیل محرومیت والدین و نبود دسترسی سریع به مراکز درمانی برای مدت زمانی قطع و بعد از ۱/۵ سال با مراجعه مجدد والدین به پزشک، کودک به مرکز درمانی افضلی پور کرمان ارجاع شد.

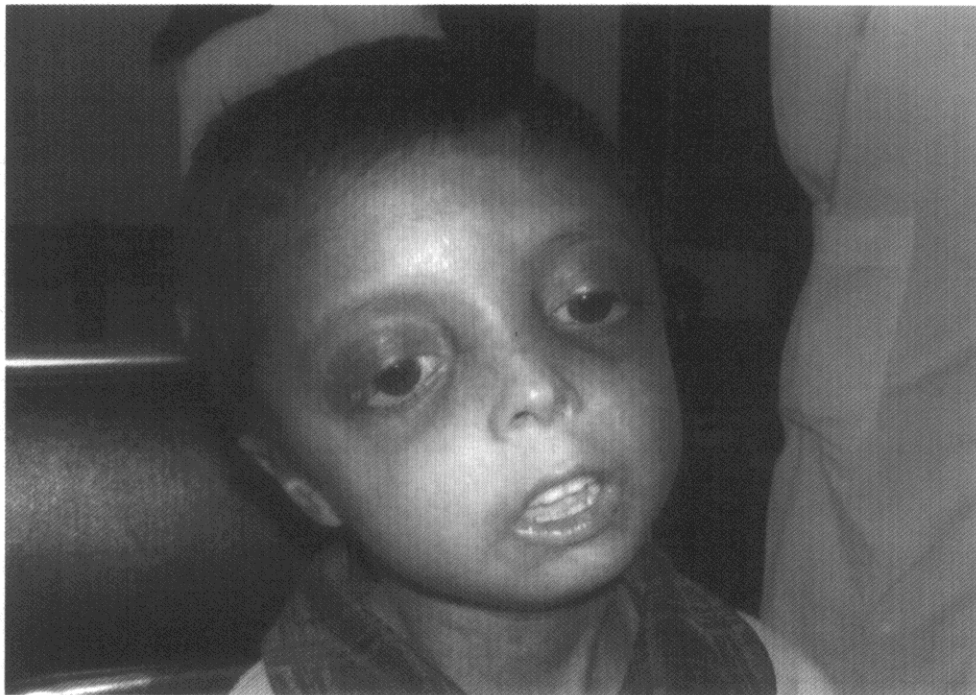
در بدو معاینه، بیمار پسر بچه‌ای ۴ ساله با قد کوتاه و قیافه خاص و محدودیت در راه رفتن بود. کودک به خوبی همکاری می‌کرد و از ضریب هوشی متناسب با سن برخوردار بود. به درستی به سوالات پاسخ می‌داد و مهارت‌های برقراری ارتباط کاملاً متناسب با سن تقویمی خود داشت. در معاینه، قد کودک ۸۰ سانتی‌متر و وزن وی ۱۱ کیلوگرم بود. از نظر ظاهری، سر نسبتاً بزرگ و با وریدهای برجسته در هر دو شقیقه و چشم‌ها کاملاً برجسته، همراه با پلک‌های افتاده شبیه نمای غروب آفتاب (sun dawning) جلب توجه می‌کرد. بینی بیمار منقاری شکل، لب‌های قیطانی و دهان شبیه ماهی و چانه بسیار کوچک و عقب رفته (میکروگناتی) واضح همراه پیگمانتاسیون شدید صورت، موهای کم پشت در ناحیه سر و سفید شدن واضح لابلاهی موها، نمای ظاهری بیمار را تکمیل می‌کرد (تصویر شماره ۱).

در ناحیه تنه و اندام‌ها پوست حالت پیگمانتاسیون‌های منقسط با ماکول‌های روشن و تیره (mottled pigmentation) داشت. شکم بیمار مختصری برجسته می‌نمود در حالی که در اندام‌ها از دست رفتن چربی زیر جلدی همراه لاغری و آتروفی واضح عضلانی (wasting) به چشم می‌خورد. در مفاصل بین انگشتی به خصوص مفاصل بین بند انگشتی پروگزیمال‌ها flexion contracture و در ناحیه زانو‌ها coxa valga وجود داشت.

پوست سرتاسر بدن شدیداً هیپریپگمانته با ماکول‌های هیپوپگمانته بینینی (mottled pigmentation) همراه با اسکروز و سفتی واضح پوستی بود که در برخی نواحی حالت شل و چروکیده یافته بود. ناخن‌های بیمار کوچک و هیپوپلاستیک بودند. در معاینه موها، سفید شدن زودرس (early graying) و کم پشتی به چشم می‌خورد اما آلپسی کامل همراه نداشت. دستگاه تناسلی بیمار دارای

نمای دوران شیرخوارگی و بیضه‌های بیمار به طور واضح هیپوپلاستیک و کوچک بودند (تصویر شماره ۲). در معاینه ارگان‌های داخلی بیمار هیچ نکته غیرطبیعی یافت نشد. در بررسی‌های آزمایشگاهی، تمامی آزمایش‌های بیمار طبیعی بود و تنها یک آنمی فقر آهن هیپوکروم و میکروسیترو وجود داشت. در تصویربرداری اشعه X به عمل آمده از مچ دست بیمار، سن استخوانی وی عقب افتاده (حدود ۳-۲/۵ سال) گزارش شد و به علاوه نازکی کورتکس‌های استخوانی همراه وسیع شدن مدولا از دیگر یافته‌های غیرطبیعی بود. در سونوگرافی شکم و لگن

بیمار تنها یافته غیرطبیعی هیپوپلازی واضح بیضه‌های دو طرف بود. در بررسی آسیب‌شناسی بیوپسی پوستی به عمل آمده هیپرکراتوز مختصر همراه اپیدرم نسبتاً طبیعی که در برخی نواحی مختصری هم آتروفی دیده شد و در ناحیه درم افزایش واضح ضخامت الیاف کلاژن درم همراه تحلیل رفتن بافت چربی زیرجلدی گزارش شد. با توجه به ظاهر خاص کودک و مجموعه‌ی علایم فوق تشخیص سندرم پروجریای Hutchinson Gilford گذاشته شد.



تصویر شماره ۱- چهره خاص بیمار مبتلا به پروجریا شامل سر بزرگ، چشم‌ها با نمای غروب آفتاب، بینی منقاری، چانه عقب رفته و کم پشتی موها



تصویر شماره ۲ - پیگمانتاسیون منقوط، شکم برجسته، آتروفی عضلانی و دفورمیتی زانو در بیمار مبتلا به پروجریا

بحث

سندرم پروجریای (HGP) Hutchinson Gilford جزو سندرم های پیری زودرس است که در آن علایم ایجاد شده در جریان افزایش سن معمول همراه برخی علایم اختصاصی مربوط به خود سندرم دیده می شود (۱). این سندرم با قد کوتاه، آتروفی منتشر پوستی و عضلانی، اسکروز جلدی، سر بزرگ، همراه وریدهای برجسته

پوست سر، ریزش و میزان بروز بالای آترواسکلروز مشخص می شود (۱). این بیماران تاخیر در رشد فیزیکی و چهره خاص دارند. نقایص اسکلتی نیز از تابلوهای همراه این سندرم است (۱).

سندرم HGP به علت یک جهش اتوزوم غالب ایجاد می شود اما بیماران فاقد توانایی تولیدمثل هستند و لذا امکان انتقال آن به نسل های بعدی وجود ندارد (۲). در مورد

ایتولوژی این سندرم تئوری‌های مختلف ارائه شده است. در بیماران پروجریا بقای فیروبلاست‌های بافت همبند کاهش یافته اما تولید اسید هیالورونیک که ماده زمینه‌ای بافت همبند را تشکیل می‌دهد سه برابر می‌شود. بنابراین تداخل بین سلول‌های لنفوسیت T فعال و فیروبلاست‌ها موجب تجمع کلاژن تیپ IV می‌شود. این هر دو عامل باعث افزایش بافت همبند بیمار می‌شود (۲).

مطالعه‌های دیگر نیز بر تغییر در بافت همبند در ایتولوژی پروجریا صحه گذاشته‌اند. یک تئوری جدید بیان می‌کند که پروتئین (Prolin/Arginin riched) PRELP (leucin rich repeat protein) که یک پروتئوگلیکان کوچک غنی از لوسین است در پاتوژنز بیماری تأثیر دارد. این پروتئین در اتصال کلاژن نوع یک به غشا پایه، همکاری می‌کند و کمبود آن می‌تواند عامل بسیاری از علائم پروجریا باشد. این تئوری به خصوص با این یافته تأیید می‌شود که تظاهر اصلی PRELP اغلب از ۳ ماه بعد از تولد است و اغلب نشانه‌های سندرم پروجریا نیز دقیقاً بعد از این سن مشاهده می‌شود (۳). لذا HGP علاوه بر آن که یک بیماری در فرآیند پیری است می‌تواند یک اختلال بافت همبند نیز باشد (۳).

در ایتولوژی این سندرم تخریب DNA که در پروسه پیری دخالت دارد نیز مؤثر شناخته شده است و برخی مطالعه‌های ژن LMNA که کدکننده Nuclear lamin است را در سندرم پروجریا مؤثر شناخته‌اند (۴).

کودکان مبتلا به این سندرم اغلب طبیعی متولد می‌شوند. در سال اول زندگی رشد کودک مختصری تحت تأثیر قرار می‌گیرد اما در سال دوم زندگی، تأخیر رشد همراه با کاهش چربی زیرجلدی در صورت و اندام‌ها کاملاً مشخص می‌شود (۲).

این سندرم با ناهنجاری در سیستم‌های مختلف مشخص می‌شود که می‌تواند شامل موارد زیر باشد (۳،۴).

۱- علایم غضروف و استخوان: آکوندروژنزی با قد کوتاه (در حد کودک سه ساله)، دیسپلازی استخوانی، استخوان‌های کرانیال نازک، هیوپلازی استخوان‌های صورت، مفاصل سفت و خمیدگی مفاصل، مهره دو شاخه، آکرواستئولیز در بندهای انتهایی انگشتان

۲- چهره: بیماران پروجریا چهره‌ای خاص دارند که شامل صورت کوچک و سر نسبتاً بزرگ است که نمای هیدروسفالی به سر می‌دهد. وریدهای اسکالپ و پیشانی برجسته هستند و از طریق پوست رویت می‌شوند. چشم‌های برجسته شبیه جغد، بینی منقاری، دهان کوچک با لبهای نازک، چانه کوچک و عقب رفته، گوش‌های برجسته و تأخیر در درآوردن دندان از علایم دیگر این سندرم است که تمامی این نشانه‌ها در بیمار مورد مطالعه ما رویت شد.

۳- از لحاظ متابولیک بیماران اختلال رشد دارند و قد و وزن آن‌ها زیر صدک ۳ است. به علاوه، چربی زیرجلدی به طور پیش رونده‌ای از دست می‌رود.

۴- علایم قلبی عروقی شامل آترواسکلروز (که باعث مرگ این بیماران در سن زیر ۲۰ سالگی است) و نارسایی‌های آنورت و میترال است که در بیمار مورد مطالعه ما ظاهراً بررسی‌های قلبی - عروقی قبلی و الکتروکاردیوگرام فعلی بیمار طبیعی بوده ولی در مدت بستری در بیمارستان به دلیل نارضایی والدین و نبود تمکن مالی آن‌ها بررسی بیشتری انجام نشد.

۵- پوست: پوست ضخیم و هیالینزه در اغلب نواحی وجود دارد. شروع اسکلرودرما اغلب در ۶ تا ۱۲ ماه اول زندگی در نواحی پروگزیمال اندام‌ها است و اغلب بیماران در خلال سال دوم زندگی، پوست براق و کشیده و اسکلروزه دارند که بعد از چند سال پیگمانتاسیون‌های منقوط به خصوص در نواحی غیرپوشیده بیمار، آتروفی پوستی ایجاد می‌شود. غدد چربی و عرق نیز ممکن است

کلاژن در درم فوقانی هموزن و یکنواخت شدن درم تحتانی مشخص می‌شود (۲).

به علاوه با مرور زمان اپیدرم به تدریج نازک و در ناحیه درم فیبروز و هیالینیزاسیون رشته‌های کلاژن دیده می‌شود (۲). ضمایم پوستی دژنره و چربی زیرجلدی با کلاژن هیالینیزه جایگزین می‌شود. با گذشت زمان هیپرپیگمانتاسیون به شکل منقوط نیز در نمای پاتولوژی مشخص می‌شود (۶).

برای تشخیص سندرم پروجریا چهره خاص بیمار و نمای اختلال رشد همراه با کوتولگی متناسب به تشخیص کمک می‌کند.

اغلب بیماران پروجریا قبل از سن ۲۰ سالگی به علت ایسکمی میوکارد ناشی از آترواسکلروز و بیماری‌های دریچه‌ای آئورت و میترا می‌میرند (علت آترواسکلروز این بیماران نقایص اتصالی کلاژن جدار رگ و هیالینیزاسیون بافت همبند است و ارتباطی با سطح تری گلیسیرید و کلسترول بیمار ندارد) (۳).

کاهش یابد. این خصوصیات در بیمار مورد بررسی نیز دیده شد.

۶- مو و ناخن: موهای سر به طور پیش رونده‌ای کم پشت و سفیدی زودرس نیز در بین آن‌ها دیده می‌شود. برخی بیماران در خلال سال اول و دوم زندگی به آلوپسی کامل مبتلا می‌شوند اما در بیمار مورد نظر ما اگر چه موها کم پشت بود و ریزش واضح داشت اما آلوپسی کامل ایجاد نشده بود.

۷- اختلال‌های جنسی: بلوغ جنسی وجود ندارد و جنس مذکر مبتلا، اسپرم تولید نمی‌کند که در این مورد به علت سن کم قابل بررسی نبود.

۸- عضلات: آتروفی عمومی عضلات وجود دارد و شکم بیمار برجسته است که در این مورد همخوانی داشت.

۹- هوش: ضریب هوشی بیمار طبیعی است که در این مورد نیز چنین بود.

نمای آسیب شناسی پروجریا شبیه اسکلودرما و اپیدرم طبیعی است اما در ناحیه بازال یکنواختی لازم را ندارد. تغییرات درم مشخص تر است و با افزایش ضخامت الیاف

References

- 1-Odom RB, James WD, Erger TG, (eds). Andrew's diseases of the skin. Philadelphia: WB. Saunders, Company, 2000: 729.
- 2-Burton JL, Lovell CR. Disorders of connective tissue. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Rook textbook of dermatology. Oxford: Blackwell, 1998: 2054-58.
- 3-Lewis M. PRELP, collagen and a theory of Hutchinson Gilford-Progeria. Aging Research Reviews 2003; 2: 95-105.
- 4-Hegele RA. Drawing the line in progeria syndromes. Lancet 2003; 362: 416-17.
- 5-Ackerman J, Gillbert BE. Hutchinson Gilford progeria syndrome: a pathology study. Pediatr Pathol Mol Med 2003; 21: 1-13.