

## گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره هفتم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۷، ۲۱۴-۲۰۷

# گزارش یک مورد سندروم مارفان همراه با دفورمیتی‌های شدید اسکلتی با توارث اتوزوم مغلوب

نیمه طبی، مهسا تشکر<sup>۱</sup>

دریافت مقاله: ۸/۷/۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۴/۲/۸ پذیرش مقاله: ۶/۷/۸ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۲۵/۴/۸۷

## چکیده

**زمینه و هدف:** سندروم مارفان یک اختلال ارثی بافت همبند با توارث غالب می‌باشد که عمدتاً در سیستم‌های اسکلتی، چشمی و قلبی عروقی رخ می‌دهد.

**شرح مورد:** بیمار حاضر دختر ۱۴ ساله‌ای است که به دلیل کیفواسکولیوز شدید و نابینایی مراجعه کرده است. وی حاصل ازدواج درجه ۳ می‌باشد. در معاينه، کلوبومای عنبیه چشم چپ همراه با دررفتگی عدسی هر دو چشم و جداسدگی کامل شبکیه دیده شد. در معاينه قفسه صدری pectus excavatum شدید همراه با افزایش نسبت C/T در رادیوگرافی قفسه سینه و کیفواسکولیوز شدید مشاهده گردید. در سمع قلب سوفل سیستولیک در ناحیه چپ جناغ شنیده می‌شد. اندام‌های باریک همراه با انگشتان دست و پا که به صورت کشیده و دراز بودند، هم‌چنین ارتجاعی بودن مفصل انگشت شست دو دست مشاهده گردید. عالیم thumb و Steinberg Walker-Murdock نیز مثبت بودند. در شجره‌نامه رسم شده، ۳ فرد مبتلا به سندروم مارفان در فامیل وجود داشت که یکی در سن ۱۸ سالگی بر اثر پارگی آنورت فوت شده بود و دیگری پسردایی ۲ ساله و برادر ۲۴ ساله وی که به دلیل کاهش دید (میوپی) و تغییرات اسکلتی خفیف و آرکنوداکتیلی همراه با پرولاپس دریچه میترال تشخیص سندروم مارفان داده شده بود.

**نتیجه‌گیری:** سندروم مارفان با عالیم غیرمعمول از جمله دفورمیتی‌های شدید اسکلتی و نابینایی می‌تواند نحوه توارث اتوزوم مغلوب داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** سندروم مارفان، اتوزوم مغلوب، تغییرات اسکلتی

## مقدمه

و کشیده، دفورمیتی قفسه صدری قدامی، شلی مفاصل، دفورمیتی ستون فقرات (اسکولیوز و لوردوز کمری)، قوس کامی بلند و باریک همراه با شلوغی دندان‌ها از ویژگی‌های عمدۀ سیستم اسکلتی می‌باشند. میوپی، افزایش طول محور حفره چشم و دررفتگی عدسی مهم‌ترین یافته‌های چشمی است [۱].

سندروم مارفان یک اختلال ارثی بافت همبند با توارث اتوزوم غالب می‌باشد که از نظر عالیم بالینی متغیر است. مهم‌ترین عالیم بیماری عمدتاً در سیستم‌های اسکلتی، چشمی و قلبی عروقی رخ می‌دهد [۱]. قد بلند، اندام‌ها و انگشتان دراز

۱- (نویسنده مسؤول) پزشک عمومی، مشاور ژنتیک، بهزیستی، مرکز جامع توانبخشی شهید فیاض بخش

تلفن: ۰۳۵۱-۷۲۱۱۱۶۶، فاکس: ۰۳۵۱-۷۲۱۱۱۸۱، پست الکترونیکی: ntayebi@yahoo.com

۲- کارشناس پرستاری، مشاور ژنتیک، بهزیستی، مرکز جامع توانبخشی شهید فیاض بخش

بهزیستی یزد مراجعه کرده است. وی حاصل ازدواج درجه ۳ (دختردايی- پسرعمه) میباشد. به روش زایمان طبیعی وضع حمل شده و وزن موقع تولد ۱۱۰۰ گرم بوده است. قد و وزن فعلی وی به ترتیب ۱۳۱ سانتیمتر و ۲۸ کیلوگرم میباشد. از نظر تکاملی (developmental) در مقایسه با هم سن و سالان خود تأخیری نداشته است. به گفته مادر بیمار، هنگام تولد یک فرورفتگی کوچک در ناحیه قدامی قفسه سینه وجود داشته که به تدریج با افزایش سن بیشتر شده است. همچنین موقعی که کودک شروع به نشستن نموده، مادر وی متوجه وجود کیفوز شده است. در همان اوایل کودکی، وی دچار کاهش دید در هردو چشم بوده و در حال حاضر حدود ۱ سال است که به طور کامل بینایی هر دو چشم را از دست داده است. لازم به ذکر است که مراجعه کننده از نظر ذهنی و بلوغ طبیعی بوده و مشکلی ندارد.

معاینه انجام شده از ارگان‌ها به شرح زیر میباشد: وجود کلوبومای عنبیه در چشم چپ که در معاینه چشم توسط متخصص، در رفتگی عدسی هر دو چشم (lens dislocation) همراه با جداشده‌گی کامل شبکیه گزارش شده است. در معاینه دهان، شلوغی دندان‌ها (شکل ۱) همراه با قوس کامی بلند (شکل ۲) دیده میشود. از نظر قفسه صدری pectus excavatum شدید (شکل ۳) همراه با افزایش نسبت C/T در رادیوگرافی قفسه سینه مشاهده می‌گردد (شکل ۴). همچنین در سمع قلب سوافل سیستولیک در ناحیه چپ جناغ (left sternal border) شنیده میشود که در اکوی انجام شده از بیمار، رگوژیتاسیون خفیف تا متوسط آئورت، پرولالپس دریچه میترال، نارسایی خفیف آئورت، رگوژیتاسیون خفیف تریکوسپید، همراه با  $ejection fraction = ۷۰\%$  گزارش شده است (شکل ۵ و ۶). در معاینه ناحیه کمر کیفواسکولیوز شدید دیده میشود (شکل ۷) همچنین در رادیوگرافی لگن، در رفتگی سرفمور از حفره استابولوم به صورت دوطرفه مشاهده گردید.

در معاینه اندام‌ها، اندام‌های باریک همراه با انگشتان دست و پا که به صورت کشیده و دراز میباشند (آرکنوداکتیلی) (شکل ۸)، همچنین ارتجاعی بودن مفصل انگشت شست دو

علایم قلبی عروقی در این سندروم، پرولالپس دریچه میترال، رگوژیتاسیون میترال، دیلاتاسیون ریشه آئورت و رگوژیتاسیون آئورت است [۲]. از عوارض تهدیدکننده قلبی عروقی، آنوریسم و پارگی آئورت میباشد [۳]. همچنین از تظاهرات دیگر سندروم مارفان وجود استریا، وجود bleb ریوی که منجر به پنوموتوراکس خودبخودی می‌گردد، کیست‌ها یا دیورتیکول‌های آرکنوییدی نخاعی میباشد [۴].

نحوه توارث سندروم مارفان متغیر است، حدود ۱/۴٪ از افراد در اثر جهش جدید دچار این سندروم می‌شوند [۵]. در اکثر موارد نحوه توارث آن از طریق اتوزوم غالب میباشد [۶]. تعداد محدودی مطالعه نحوه توارث این سندروم را به صورت اتوزوم مغلوب گزارش کرده‌اند [۷].

جهش در ژن فیبریلین که بر روی بازوی بلند کروموزم ۱۵ قرار دارد باعث ایجاد این سندروم می‌گردد. پروتئین تولید شده توسط این ژن که فیبریلین نام دارد نقش مهمی در سیستم اسکلتی، چشمی، قلبی عروقی و همچنین یک تشخیص سندروم مارفان بر پایه یافته‌های کلینیکی در سیستم‌های اسکلتی، چشمی، قلبی عروقی و همچنین یک تاریخچه فامیلی مثبت از آن می‌باشد. Beighton و همکاران بیان نمودند در صورتی که فردی مبتلا به سندروم مارفان در خانواده وجود نداشته باشد تشخیص فرد مبتلا بر اساس درگیری سیستم اسکلتی و حداقل درگیری دو سیستم دیگر که یکی از آن‌ها در رفتگی عدسی چشم یا دیلاتاسیون آئورت باید باشد صورت می‌گیرد ولی در صورتی که یک فرد مبتلا در فامیل درجه ۱ وجود داشته باشد درگیری دو ارگان برای تشخیص مارفان کفایت می‌کند [۸].

مرگ و میر زودرس در سندروم مارفان ناشی از عوارض همراه با دیلاتاسیون آئورت می‌باشد. مطالعه‌ای نشان داده است که با استفاده از داروهای بلوك کننده  $\beta$  آدنزیزیک احتمال پارگی آئورت در بیماران مبتلا به سندروم مارفان کاهش می‌یابد و همچنین شناس بقا طولانی‌تر خواهد شد [۹].

#### شرح مورد

بیمار دختر ۱۴ ساله‌ای است که به دلیل دفورمیتی‌های شدید اسکلتی همراه با نابینایی به مرکز مشاوره ژنتیک

پارگی آنورت فوت شده و دیگری پسردایی ۲ ساله و برادر ۲۴ ساله وی می‌باشند که به دلیل کاهش دید (میوپی) و تغییرات اسکلتی خفیف و آرکنوداکتیلی همراه با پرولاپس دریچه میترال تشخیص سندروم مارفان در آنها مسجّل شده است (نمودار ۱).

دست مشاهده می‌گردد (شکل ۹). علایم Walker-Murdock و Steinberg thumb مثبت بوده است (شکل‌های ۱۰ و ۱۱). علاوه بر آن کف پای صاف در این بیمار نیز مشهود است (شکل ۱۲).

طبق شجره نامه ترسیم شده، ۳ فرد مبتلا به سندروم مارفان در فامیل وجود دارند که یکی در سن ۱۸ سالگی بر اثر



شکل ۲- قوس کامی بلند



شکل ۱- شلوغی دندان‌ها



شکل ۴- افزایش نسبت C/T در سندروم مارفان



شکل ۳- *pectus excavatum* -۳ شدید



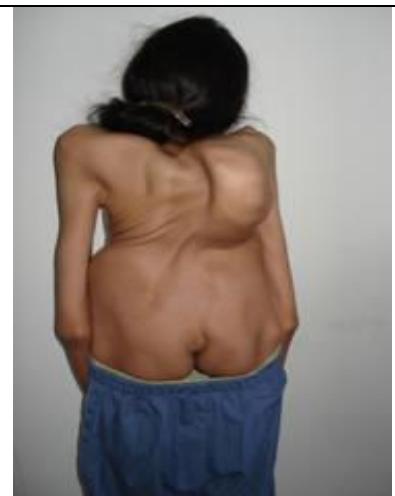
شکل ۶- رگورژیتاسیون آئورت



شکل ۵- رگورژیتاسیون میترال



شکل ۸- Arachnodactyly



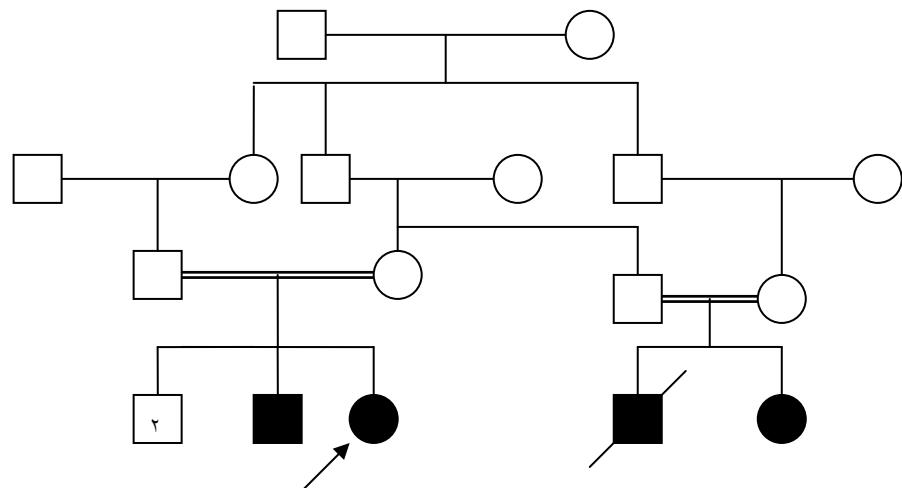
شکل ۷- کیفواسکولیوز شدید



شکل ۱۰- علامت Walker-Murdock



شکل ۹- ارتجاعی بودن مفصل انگشت شست



نمودار ۱- شجره‌نامه فامیلی فرد مورد مطالعه *alate*

گزارش شده است [۱۲-۱۳]. یک مورد آقای ۳۱ ساله‌ای با تشخیص سندروم مارfan بود که به دنبال عمل جراحی قوس آئورت ناشی از پارگی حاد آن دچار نابینایی شده بود [۱۲]. Chemke و همکارانش (۱۹۸۴) خانواده مبتلا به سندروم مارfan را گزارش کردند که دو فرزند مبتلا از بدو تولد تظاهرات شدید و غیرمعمول و کشنده این بیماری را داشتند. هم‌چنین والدین آن‌ها عالیم قلبی عروقی همراه با عالیم جسمی خفیف را ذکر نمودند. وی با توجه به عدم خویشاوندی والدین و تظاهرات ناچیز این سندروم در والدین همراه با تظاهرات شدید عالیم در فرزندان، نحوه توارث را به صورت اتوزوم غالب بیان نمود [۱۴].

مطالعات بسیاری نشان‌دهنده نحوه توارث اتوزوم غالب در سندروم مارfan می‌باشند و لیکن محدود مطالعاتی که در ذیل

## بحث

سندروم مارfan یک اختلال ژنتیکی می‌باشد که در اکثر موارد نحوه توارث آن به صورت اتوزوم غالب است و همان‌گونه که قبلاً گفته شد در اثر جهش در ژن فیبریلین ۱ (FBN1) ایجاد می‌گردد. مطالعات نشان داده که ۷۵٪ از اشخاص مبتلا به سندروم، دچار آنوریسم آئورت صعودی و ۴۱٪ دچار پارگی آئورت می‌شوند و ۹۳٪ در اثر بیماری‌های قلبی عروقی فوت می‌کنند. تغییرات اسکلتی در ۲/۳٪ بیماران، در رفتگی عدسی چشم و کاهش دید در ۸۰-۶۰٪ از مبتلیان به این سندروم مشاهده می‌گردد [۱۱].

در مورد گزارش شده در این مقاله، به دنبال در رفتگی لرز و جدادشگی کامل شبکیه هر دو چشم، نابینایی رخ داده است که در مقالات محدودی، نابینایی به دنبال سندروم مارfan

لازم به ذکر است که والدین آن‌ها نیز علایمی دال بر سندروم مارفان نداشته‌اند. برادر وی هم علایم خفیف این سندروم را دارد. بنابراین در این مورد، نحوه توارث به صورت اتوزوم مغلوب می‌باشد. همچنین Fried و همکارانش (۱۹۷۷)، دو خواهر مبتلا به سندروم مارفان را در خانواده‌ای که والدین و پدر و مادر بزرگ‌های آن‌ها علایمی دال بر این سندروم را نداشته‌اند گزارش کردند. آن‌ها تشنان دادند که در بعضی از خانواده‌های نادر نحوه توارث سندروم مارفان می‌تواند به صورت اتوزوم مغلوب باشد [۷].

### نتیجه‌گیری

طبق کتب مرجع موجود و مقالات مختلف، نحوه توارث سندروم مارفان اتوزوم غالب می‌باشد. نحوه توارث در مورد گزارش شده در این مطالعه که حاصل ازدواج فامیلی است و به دنبال دفورمیتی‌های اسکلتی شدید همراه با نابینایی و درگیری قلبی و وجود سه فرد مبتلا به سندروم مارفان در فامیل، تشخیص داده شد به صورت اتوزوم مغلوب می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

از همکاری جناب آقای دکتر میرآتشی متخصص چشم، خانم مریم ابیه‌جی و آقای حسین خدایی کارشناس ارشد ژنتیک تشکر و قدردانی می‌گردد.

گزارش شده دلالت بر توارث اتوزوم مغلوب در این سندروم دارند:

مورد گزارش شده توسط de vries و همکارانش (۲۰۰۷) نشان داد که نحوه توارث این سندروم در خانواده‌ای که دو پسر عمومی حاصل از ازدواج فامیلی دچار سندروم مارفان شده‌اند Alvarez-Arratia (۱۹۹۲) کراتریای تشخیصی سندروم مارفان را که براساس معاینات چشمی، ناهنجاری‌های عضلانی – اسکلتی و مشکلات قلبی بود در سه برادر در اثر آنوریسم آئورت فوت شدند. ذکر است که این سه برادر در اثر آنوریسم آئورت فوت شدند. در هیچ‌کدام از آن‌ها عقب‌ماندگی ذهنی یا مشکلات روانی – حرکتی و یا بیماری متابولیک مشاهده نشد. در والدین آن‌ها نکته‌ای دال بر سندروم مارفان وجود نداشت. در نتیجه وی نحوه توارث سندروم مارفان را در این مورد به جای اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب پیشنهاد کرد [۱۶].

در مورد گزارش شده در این مقاله بیمار حاصل ازدواج فامیلی بوده و در پدر و مادر علامتی دال بر سندروم مارفان دیده نشد. همچنین ۲ عدد از فرزندان دایی بیمار که حاصل ازدواج فامیلی می‌باشند مبتلا به سندروم مارفان بودند که یکی از آن‌ها در سن ۱۸ سالگی در اثر پارگی آئورت فوت کرده بود.

## References

- [1] Pyeritz RE. The Marfan syndrome. In: Royce PM; Steinmann B. Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects. New York: Wiley-Liss (pub). 1993; pp: 437-68.
- [2] Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation*. 1975; 53: 651-7.
- [3] Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1943; 72: 309-31.
- [4] Weir B. Leptomeningeal cysts in congenital ectopia lentis: case report. *J Neuro Surg*, 1973; 38(5): 650-4.
- [5] Kainulainen K, Steinmann B, Collins F, Dietz HC, Francomano CA, Child A, et al. Marfan syndrome: no evidence for heterogeneity in different populations, and more precise mapping of the gene. *Am J Hum Genet*, 1991; 49(3): 662-7.
- [6] Oliva NP, Moreno AR, Toledo MI, Montecinos OA, Molina PJ. Marfan Syndrime. *Rev Med Chil*, 2006; 134: 1455-64.
- [7] Fried K, Krakowsky D. Probable autosomal recessive Marfan syndrome. *J Med Genet*, 1977; 14(5):359-61.
- [8] Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY. Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics*. 1991; 11(2): 346-51.

[9] Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet*, 1988; 29(3): 581-94.

[10] Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994; 330(19): 1335-41.

[11] Dieckmann C, Von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Adam G. Marfan syndrome: pathogenesis, phenotypes and diagnosis value, of various imaging techniques. *Rof.* 2003; 175(11): 1482-9.

[12] Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishii K, Senda M. Cortical blindness following aortic arch surgery. *Jpn J Ophthalmol*, 2001; 45(5): 547-9.

[13] Croxatto JO, Lombardi A, Malbran ES. Inflamed eye in Marfan's syndrome with posteriorly luxated lens. *Ophthalmologica*. *Ophthalmologica*. 1986; 193(1-2): 23-6.

[14] Chemke J, Nisani R, Feigl A, Garty R, Cooper M, Bärash Y, et al. Homozygosity for autosomal dominant Marfan syndrome. *J Med Genet*, 1984; 21(3): 173-7.

[15] de Vries BB, Pals G, Odink R, Hamel BC. Homozygosity for a FBN1 missense mutation: clinical and molecular evidence for recessive Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2007; 15(9): 930-5.

[16] Alvarez-Arratia MC, Muñoz A, Martínez Camacho S, Buendía Hernández A, Attie F, Fragoso R, et al. Recessive autosomal inheritance in Marfan syndrome. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1992; 62(4): 379-82.

## A case of Marfan Syndrome with Severe Kyphoscoliosis in Recessive Autosomal from of Inheritance

**N. Tayebi<sup>1</sup>, M. tashakor<sup>2</sup>**

Received: 30/09/07

Sent for Revision: 23/04/08

Received Revised Manuscript: 15/07/08

Accepted: 23/08/08

**Background and Objective:** Marfan syndrome is known as an autosomal-dominant connective tissue disorder which affects the skeletal, ocular and cardiovascular systems.

**Case Report:** The present case is a 14 year old girl who was suffering from severe kyphoscoliosis and blindness. She was born as a result of first cousin marriage. Ophthalmic examinations showed left iris coloboma with subluxation of lens and total retinal detachment of both eyes. Severe pectus excavatum with increasing the C/T ratio and severe kyphoscoliosis were noticed. Systolic murmur was heard in the left sternal border. Long slim limbs with long fingers and joint laxity in thumb fingers of both hands were also observed. The ability to join thumb and fifth finger around the wrist (Walker-Murdock sign) and Steinberg thumb sign were both positive. In her family history, three cases of Marfan syndrome were diagnosed. Two of them were her cousins. One of her cousins died due to the aortic dissection at 18 years of age and the other was a 2 year old boy who had myopia, mild skeletal deformity, arachnodactyly and mitral valve prolapse. The case's brother also had clinical features like his cousins.

**Conclusion:** The inheritance pattern of Marfan syndrome is recessive autosomal with unusual symptoms such as severe skeletal deformity and blindness.

**Key words:** Marfan syndrome, Recessive autosomal, skeletal deformity

**Funding:** This research was funded by Welfare Organization, Yazd, Iran.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical approval:** The Ethics Committee of Welfare Organization, Yazd, Iran.

1- General Physician, Genetic Research Center Shaid Fiazbakhsh Comprehensive, Yazd Welfare Organization, Iran  
(Corresponding Author) Tel:(0351) 7211166, Fax: (0351) 7211181, E-mail: ntayebi@yahoo.com

2- BSc, Genetic Research Center Shaid Fiazbakhsh Comprehensive, Yazd Welfare Organization, Iran