گزارش مورد
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره دهم، شماره اول، بهار ۱۳۹۰، ۸۱-۷۵

گزارش یک مورد سندرم تالیدومید کاذب در بیمارستان شهید اکبرآبادی

فریده کی‌پور[۱]، ایلانا ناقی[۲]

دریافت مقاله: ۸۹/۱/۱۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۹/۳/۲۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۹/۶/۷ پذیرش مقاله: ۸۹/۶/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: سندرم Roberts یا تالیدومید کاذب، ضایعه مادرزادی نادری است که با مالفورماسیون‌های متعدد به صورت عدم تشکیل استخوان‌های بلند اندام‌ها (فوکوملیا)، ناهنجاری‌های جمجمه و صورت مانند شکاف کام و لب شکری مشخص می‌شود و دارای منشاء ژنتیکی می‌باشد.

هدف از معرفی این مورد، معرفی بیماری‌هایی با منشأ ژنتیکی است که در نتیجه ازدواج با افراد هم‌خون اتفاق می‌افتد و با به دنیا آمدن این نوزادان خانواده و اجتماع دچار آسیب‌های عاطفی و اقتصادی می‌گردند.

شرح مورد: خانم باردار ۳۸ ساله در سن حاملگی ۳۸ هفته به علت انقباضات رحمی در آبان ماه ۱۳۸۷ به بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران مراجعه کرد. به علت سابقه سه بار سزارین، به طور اورژانس مورد عمل جراحی قرار گرفت. نوزاد دختر دارای ناهنجاری‌های متعدد به صورت عدم تشکیل ساعد و بازوی دست راست، الیگوداکتیلی در دست چپ، لب شکری و شکاف کام، هیپرتلوریسم (عدم تقارن چشم‌ها) و عدم تشکیل ریشه بینی در چهره بود.

نتیجه‌گیری: غربالگری از نظر بیماری‌های ژنتیکی بر اساس سن مادر، سابقه خانوادگی، زمینه نژادی یا قومی زن و شوهر باید صورت گیرد. تشخیص بیماری در مراقبت دوران بارداری (پره ناتال) امکان بهینه کردن کیفیت زایمان یا خاتمه دادن به حاملگی را فراهم می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فوکوملیا، شکاف کام، لب شکری، اتوزومال مغلوب

مقدمه

سندرم Roberts یا تالیدومید کاذب: بیماری ژنتیکی نادری است که از طریق اتوزومال مغلوب ا نتقال پیدا می‌کند [۱] و با فنوتایپ‌های متعدد تظاهر می‌یابد [۲].

مالفورماسیون‌های متعدد از جمله عدم تشکیل استخوان‌های بلند اندام‌ها، ناهنجاری‌های جمجمه و صورت به شکل شکاف کام و لب شکری و ناهنجاری‌های بینی و گوش در این سندرم دیده می‌شود [۳-۲]. این سندرم نخستین بار

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۵۵۶۳۰۸۵۸-۰۲۱، دورنگار: ۵۵۶۰۸۰۱۲-۰۲۱، پست الکترونیکی: dr_farideh_keypour@yahoo.com
۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

توسط Colonel Roberts در سال ۱۹۱۹ شرح داده شد [۴-۵]. در سال ۱۹۷۴ این سندرم به نام تالیدومید کاذب یا فوکوملیا نامیده شد [۴]. امروزه مشخص شده که سندرم ربرتز و فوکوملیا دارای یک منشاء ژنتیکی هستند و طیف وسیعی از فنوتایپ را دارا می‌باشند [۴-۵، ۲].

برای ابتلای جنین به این بیماری، باید جنین مذکور از هر کدام از والدین یک ژن مغلوب را به ارث برده باشد. لازم است هر دو رونوشت ژن، غیرطبیعی باشند. دسته‌ای از افراد هتروزایگوت یا حامل که فقط یک ژن غیرطبیعی دارند ممکن است برخی تغییرات فنوتیپی را نشان دهند [۱].

خطر تولد کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های ژنتیکی به ویژه انواع اتوزوم مغلوب در ازدواج‌های هم‌خونی افزایش می‌یابد [۱]. ازدواج‌های هم‌خونی (اولین عموزاده‌ها، خاله‌زاده‌ها)که حداقل یک جد مشترک داشته باشند، لزوم انجام مشاوره قبل از ازدواج را افزایش می‌دهد [۱].

معرفی بیمار

خانم ۳۸ ساله، اهل لرستان، خانه‌دار با سابقه چهار بار حاملگی، سه بار زایمان در سن حاملگی ۳۸ هفته به علت انقباضات رحمی به بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران مراجعه کرده بود. همه زایمان‌های قبلی به روش سزارین انجام گرفته بود.

زائو با همسرش نسبت فامیلی (پسرخاله- دختر خاله) داشت. سابقه بیماری مادرزادی را در افراد فامیل ذکر نمی‌کرد. سه فرزند اول این خانواده به ظاهر سالم بودند.

بیمار سابقه دیابت را از ۶ سال قبل ذکر می‌نمود. در زمان غیر حاملگی تحت درمان با متفورمین قرار داشت و در دوران بارداری جهت کنترل قند خون انسولین دریافت می‌کرد. بیمار در دوران حاملگی به جز انسولین، قرص فروسولفات و اسید فولیک، داروی دیگری دریافت نکرده بود و سابقه بیماری قلبی، ریوی، کلیوی و هیپرتانسیون نداشت.

در بدو مراجعه، فشار خون= ۱۲۰/۸۰ میلی‌متر جیوه، نبض ۸۴ ضربه در دقیقه، درجه حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد، قند خون فوری= ۱۱۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، اوره= ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتینین= ۰/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، هموگلوبین= ۱۳/۱ گرم در دسی‌لیتر و آزمایش کامل ادرار از نظر آلبومین، قند و کتون منفی بود.

بیمار با توجه به انقباضات رحمی و سابقه سه بار سزارین، به طور اورژانس مورد سزارین و بستن لوله‌های رحمی قرار گرفت. نوزاد دختر با آپگار ۸/۹، وزن: ۳۸۰۰ گرم دور سینه: ۳۴ سانتی‌متر، دور سر: ۳۶ سانتی‌متر، قد= ۵۱ سانتی‌متر متولد شد. نوزاد دارای ناهنجاری‌های متعدد به صورت شکاف کام و لب شکری (شکل ۱) و فوکوملیا (شکل ۲) در اندام فوقانی راست بود و در اندام فوقانی سمت چپ استخوان‌های ساعد و بازو کوتاه بود و تنها یک انگشت (شکل ۳) وجود داشت.

کاتاراکت، عدم تشکیل ریشه بینی و عدم تقارن چشم‌ها در چهره نوزاد مشهود بود (شکل ۳). در معاینه بالینی، ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی تشخیص داده شد. در اسمیر خون محیطی، ترومبوسیتوپنی و هیپر ائوزینوفیلی گزارش گردید. در اکوکاردیو داپلر، مالفورماسیون قلبی و در سونوگرافی، کلیه پلی‌کیستیک دیده شد. قند خون= ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کلسیم سرم ۱۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شد. نوزاد چهار روز بعد در بخش نوزادان دچار آپنه شد و فوت کرد.

مجموعه مالفورماسیون‌ها فاکتور کلیدی در تعیین تشخیص افتراقی نوزادانی است که با ناهنجاری‌های متعدد متولد می‌شوند.

علت آپنه نوزاد، ناهنجاری‌های متعدد از جمله مشکلات قلبی و شکاف کام تشخیص داده شد که موجب دیسترس تنفسی نوزاد و سرانجام ایست تنفسی او شده بود.



شکل ۱- لب شکری و شکاف کام



شکل ۲- فوکومیلیا



شکل ۳- عدم تشکیل بازو و ساعد دست راست و عدم تشکیل کامل انگشتان در دست چپ، عدم تشکیل ریشه بینی و عدم تقارن فاصله چشم‌ها.

بحث

ژن مسئول این سندرم باعث ناهنجاری در مرحله میتوز می‌شود. ضایعه سیتوژنیک منحصر به فرد این سندرم جدا شدن زودرس کروموزوم‌ها (premature centromere separation) نامیده می‌شود که به دلیل عدم پذیرش یا فقدان کشش بین کروماتیدها موجب جداشدن زودرس بازوی بلند کروماتید در مرحله پروفاز یا متافاز می‌شود [۳-۲]. خطر عود در خانواده با سابقه این سندرم ۲۵٪ است [۴]. در ازدواج اولین خاله‌زاده‌ها/عموزاده‌ها که یکی از شایع‌ترین ازدواج‌های هم‌خونی است، خطر تولد فرزند غیرطبیعی، در صورتی که هیچ‌گونه سابقه خانوادگی بیماری ژنتیکی وجود نداشته باشد، دو برابر است.

اگر سابقه خانوادگی بیماری ژنتیکی وجود داشته باشد، این خطر به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. خویشاوندان درجه اول نیمی از ژن‌ها، خویشاوندان درجه دوم یک هشتم ژن‌ها و خویشاوندان درجه سوم یک شانزدهم ژن‌ها را به اشتراک می‌گذارند. اگر اولین خاله‌زاده‌ها / عموزاده‌ها با هم ازدواج کنند و یکی از طرفین دارای یک خواهر یا برادر مبتلا به بیماری اتوزوم مغلوب نادر باشد، خطر تولد فرزند مبتلا چند برابر بیشتر از زمانی است که آن فرد با یک فرد غیر خویشاوند ازدواج می‌کند [۱].

تشخیص این سندرم با وجود ناهنجاری‌های متعدد داده می‌شود. ناهنجاری‌های شایع‌تر شامل: شکاف کام و شکاف لب، عدم تشکیل ریشه گوش و بینی، عدم تقارن چشم‌ها، میکروسفالی، عقب‌ماندگی ذهنی و اختلال رشد؛ و تغییرات در اندام‌ها شامل عدم تشکیل استخوان‌های دراز در دست و پا (اندام‌های فوقانی بیشتر گرفتار می‌شوند) و کم بودن انگشتان است [۵-۲].

یافته‌هایی نظیر ناهنجاری‌های کلیوی: کلیه کوچک، کلیه پلی‌کیستیک، ضایعات قلبی شامل نقص دیواره بین دو دهلیز و باز ماندن مجرای شریانی، ضایعات گوارشی: انسداد روده و امفالوسل، مشکلات ژنیتال: عدم نزول بیضه و الیگو هیدرآمنیوس [۷-۵، ۲]، کمتر شایع هستند.

یافته‌های سونوگرافی بر مبنای این خصوصیات دلالت بر تشخیص سندرم Roberts دارد [۸].

نشانه‌های کلینیکی و مطالعه سیتوژنیک تشخیص را بعد از تولد مسجل می‌کند [۴]. بررسی سیتوژنیک سلول‌های جنینی که از نمونه پرزهای پرده جنین در سه ماهه اول به دست می‌آید و آمنیوسنتز و کوردوسنتز در سه ماهه دوم و سوم، تشخیص را در دوره پره ناتال محرز می‌کند. جداشدن زودرس کروموزوم‌ها مشخص‌کننده این سندرم است [۵-۴].

موارد مشابهی از این سندرم در سال‌های مختلف گزارش شده است. در سال ۲۰۰۸ از کشور اتریش Al Kaissi، پسر بچه دو ساله مبتلا به این سندرم را گزارش کرد که والدینش نسبت فامیلی داشتند [۹].

Allingham-Hawkins و Tomkins به نقش ژنتیکی این سندرم و جداشدن زودرس سانترومر توجه داشتند [۱۰].

Satar و همکاران موردی را با طحال جانبی و عدم تشکیل کامل کیسه صفرا گزارش کردند [۱۱]. Fryns موردی را ذکر کرد که نوزاد استخوان ساعد و ساق پا نداشت و مبتلا به شکاف کام و لب شکری نبود [۱۲]. در سال ۱۹۶۹ Herrmann موردی را گزارش کرد که والدین نسبت فامیلی داشتند، حرف اول نام پدر با S و حرف اول نام مادر با C شروع می‌شد، به این دلیل نام این سندرم-SC phocomeliaنهاده شد [۱۳].

پیش‌آگهی: بیشتر نوزادان مبتلا، (در حاملگی ترم) با قد کمتر از ۳۷ سانتی‌متر و ناهنجاری‌های اندام‌ها و صورت در رحم از بین می‌روند یا در ابتدای تولد می‌میرند. نوزادانی که در ابتدای تولد قد بیشتر از ۳۷ سانتی‌متر دارند و مبتلا به ناهنجاری‌های کمتری هستند، پیش‌آگهی بهتری دارند، هر چند زندگی بعد از تولد نادر است [۴].

اگر بیماری قبل از قابلیت حیات تشخیص داده شود، بهتر است ختم حاملگی انجام شود؛ بعد از ایجاد قابلیت حیات، اقدام مامایی سرنوشت بیمار را دگرگون نمی‌کند [۴]. در خانواده‌هایی که سابقه ابتلا به این سندرم وجود دارد، نمونه‌برداری از پرزهای پرده جنین و مطالعه سیتوژنیک در سه ماهه اول حاملگی ضرورت دارد [۴].

معرفی بیمار به دلایل زیر حائز اهمیت است:

۱- این بیمار با همسرش نسبت فامیلی (پسرخاله- دختر خاله) داشته است که از عوامل مؤثر بیماری اتوزوم مغلوب است.

۲- سن بیمار ۳۸ سال بود که قوی‌ترین عامل پیش‌بینی‌کننده آنوپلوئیدی جنینی است.

۳- سابقه ابتلا مادر به دیابت کنترل نشده که با احتمال ناهنجاری جنینی همراه است.

به سه دلیل فوق باید قبل از بارداری به مادر و خانواده‌اش آگاهی‌های لازم از لحاظ احتمال به دنیا آوردن نوزاد با ناهنجاری‌های مادرزادی داده می‌شد. اگر مادر اصرار به داشتن فرزند دیگری داشت بایستی در حین حاملگی تحت مراقبت مناسب دوران بارداری قرار می‌گرفت و غربالگری از نظر ناهنجاری‌های مادرزادی انجام می‌گرفت.

علایم ناهنجاری گزارش شده، با وجود این که به صورت اتوزومال مغلوب انتقال می‌یابد، مانند سندرمی است که در نتیجه تزریق تالیدومید در دوران بارداری حاصل می‌شود، به همین دلیل به آن تالیدومید کاذب اطلاق می‌شود [۷].

نتیجه‌گیری

از ازدواج افراد هم‌خون، به خصوص اگر سابقه خانوادگی بیماری ژنتیکی وجود داشته باشد، حدالامکان بایستی اجتناب شود. پیشنهاد می‌گردد مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج به ویژه در افرادی که تمایل به ازدواج فامیلی دارند صورت گیرد. بهتر است تست‌های غربالگری ژنتیک به ویژه در افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند، انجام شود. همه خانم‌های حامله، مراقبت دوران بارداری مناسب داشته باشند تا اگر جنین مبتلا به بیماری ژنتیک با مالفورماسیون‌های متعددی می‌باشد، در ابتدای حاملگی تشخیص داده شده و نسبت به ختم حاملگی اقدام گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پزشکان محترم بخش نوزادان بیمارستان شهید اکبرآبادی به خصوص سرکار خانم دکتر سابوته تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

[1] Gary Cunningham F, Kenneth Leveno, Steven Bloom L, John Hauth C, Dwigh Rouse, Catharine Spong. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGRAW-HILL. 2010; pp: 277-98.

[2] James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy management options. 3rd ed. Philadelphia Pennsylvania. ELSEVIER SAUNDRS. 2006; pp: 463-5.

[3] Michael Baraister, Robin M. Winter. A Colour Atlas of Cilinical Genetics. London. Wolfe Medical Atlases. 1990; p: 39.

[4] Roberts SC. Phocomelia syndrome [database on the internet]. Sandra R Silva (MD), Philippe Jeanty (MD, PhD): The Fetus On line. [cited 1999/5/14-15]. Available from: http:// www.thefeus.net/pagephp?id=370. accessed sep 23 2006

[5] Roberts S. Syndrome [database on the internet] V. Cormier-Daire (MD) :orphaned. 2000- [cited 2000 jul]. available from: http:// www.orpha. net/consor/cgi-bin/OC_EXP. php?lng= GB& Expert= 3130 Accessed sep23. 2006.

[6] Avery Gordone B, Flethcer Mary Ann, MacDonald Mhairig. Neonatology pathophysiology management of the newborn. 6th ed. Philadelphia, Lippincott. Williams and Wilkins. 2005; p: 1682.

[7] Martin Richard J, Famaroff Avory A, Walsh Michele C. Neonatal-prenatal medicine diseases of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Mosby. 2006; p: 1709.

[8] Peter W, Callen. CALLEN Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia-Pennsylvania. W.B. SAUNDERS COMPANY. 2000; p: 361.

[9] Al Kaissi A, Csepan R, Klaushofer K, Grill F. Femoral-tibial-synostosis in a child with Roberts syndrome (Pseudothalidomide): a case report. *Cases J* 2008; 107-9.

[10] Allingham-Hawkins DJ, Tomkins DJ. Heterogeneity in Roberts syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55(2): 188-94.

[11] Satar M, Atici A, Bisak U, Tunali N. Roberts-SC phocomelia syndrome: a case with additional anomalies. *Clin Genet* 1994; 45**:** 107-8.

[12] Fryns J, Goddeeris P, Moerman F, Herman F, Berghe H van den. The tetraphocomelia-cleft palate syndrome in identical twins. Hum Genet. 1980; 53: 279-81.

[13] Herrmann J, Feingold M, Tuffli GA, Opitz JM. A familial dysmorphogenetic syndrome of limb deformities, characteristic facial appearance and associated anomalies: the 'pseudothalidomide' or 'SC-syndrome'. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969; 81-9.

Roberts-SC Phocomelia (Pseudothalidomide syndrome) (A Case Report)

F. Keypour[1], I. Naghi[2]

Received: 03/04/10 **Sent for Revision: 10/06/10** **Received Revised Manuscript: 29/08/10** **Accepted: 12/09/10**

Background and Objective: Roberts syndrome (pseudothalidomide) is a rare developmental disorder characterized by multiple malformations, in particular symmetrical limb reduction (phocomelia), craniofacial anomalies such as bilateral cleft lip and cleft palate, and is a genetic disorder.

The aim of presenting this case is that couples with a personal family history of a heritable genetic disorders should be offered for genetic counseling and should be provided with a calculated risk of having an affected fetus.

Case report: The case of the present study was a 38 year old pregnant woman, at 38w gestational age, who referred with labor pain to Akbar Abadi hospital, in October 2008. Due to having history of three cesarean sections in the past, surgery was performed. The female newborn had multiple craniofacial anomalies and phocomelia in righ upper limb.

Conclusion: Selective screening for prenatal care should be offered based on maternal age, family history, or the ethnic or racial background of the couple. With prenatal diagnosis, it is the clinicians' decision to alter the severity of congenital diseases by offering expanding number of fetal treatments or surveillance as well as optimal delivery for some or consideration of termination of pregnancy for others.

Key words: Phocomelia, Cleft lip, Cleft palate, Autossomal Recessive

How to cite this article: Keypour F, Naghi I. Roberts-SC Phocomelia (Pseudothalidomide syndrome): A Case Report. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2011; 10(1): 75-81. [Farsi]

1- Assistant Prof., Dept. of Gynecology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author, Tel: (021) 55630858, Fax: (021)5508012, E-mail: dr_farideh_keypour@yahoo.com
2- General Parctioner, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran