

## گزارش یک مورد نادر از سندرم آکوندروزنزیس نوع II

حسن بسکابادی\*<sup>۱</sup>، غلامعلی معموری<sup>۲</sup>

۱- استادیار گروه نوزادان، فوق تخصص نوزادان، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استاد گروه اطفال، فوق تخصص نوزادان، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۹

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۵/۶/۹

### خلاصه

**مقدمه:** سندرم آکوندروزنزیس یک اختلال دیسپلازی اسکلتی نادر می باشد. اکثر بیماران در رحم یا هنگام تولد فوت می شوند. علائم بالینی متشکل از سر بزرگ، توراکس کوچک، اندام کوتاه و باریک است. هیدروپس در بیشتر بیماران وجود دارد. در این مقاله یک مورد از این بیماری نادر با علائم بالینی ذکر شده است.

**معرفی بیمار:** بیمار نوزادی با وزن ۲/۵ کیلوگرم که در معاینه فیزیکی سر بزرگ و فونتanel باز و برجسته بود. این نوزاد بعد از تولد علی رغم احیاء قلبی ریوی فوت نمود.

**نتیجه گیری:** یافته های رادیوگرافی تیپیک این بیماری فقدان مراکز استخوان سازی مهره ها - کوتاهی واضح اندام فوقانی و تحتانی، دفورمیتی انتهای استخوانها است. تشخیص قبل از تولد با ویلو سنتزوپس از آن با یک سونوگرافیست مجرب امکان پذیر است. در موقع تولد بر اساس علائم کلینیکی و رادیولوژیک و اتوپسی تشخیص دقیق داده می شود. (مجله زنان، مائمی و نازائی ایران، دوره یازدهم، شماره دوم، تابستان ۸۷: ۶۴-۶۱)

**کلمات کلیدی:** آکوندروزنزیس، کوندرودیتروفی، هیدروپس

### مقدمه

گزارش شده است، شیوع بیماری حدس زده می شود یک در ۲۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ تولد باشد (۱-۳).  
سر بزرگ، صورت صاف، پل بینی پهن، میکروگناسی، کوتاهی واضح اندامها و گردن، توراکس باریک و کم عرض، شکم برآمده و درجات مختلفی از هیدروپس جنینی در این بیماران مشاهده می شود  
تشخیص قبل از تولد با ویلو سنتز و سونوگرافی و در موقع تولد بر اساس علائم کلینیکی و رادیولوژیک و اتوپسی امکان پذیر است (۱-۳). هدف از این مقاله

دیسپلازیهای استخوانی گروه متنوعی از اختلالات استخوانی می باشند که گرچه نادر بوده ولی اغلب کشنده اند که با اختلالات رشد و تکامل استخوان و غضروف همراه است (۱). آکوندروزنزیس، ناهنجاری اسکلتی شدید مادرزادی است که منجر به فوت بیشتر نوزادان داخل رحم می شود. تا به حال حدود ۲۰۰ مورد از این نوع بیماری

\* نویسنده مسؤل: حسن بسکابادی

آدرس: گروه نوزادان، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
boskabadih@mums.ac.ir

تلفن: ۸۴۰۰۰۰۰ (۵۱۱) ۹۸+

گزارش یک مورد نادر از تیپ II این بیماری جهت آشنایی همکاران می باشد.

### معرفی بیمار

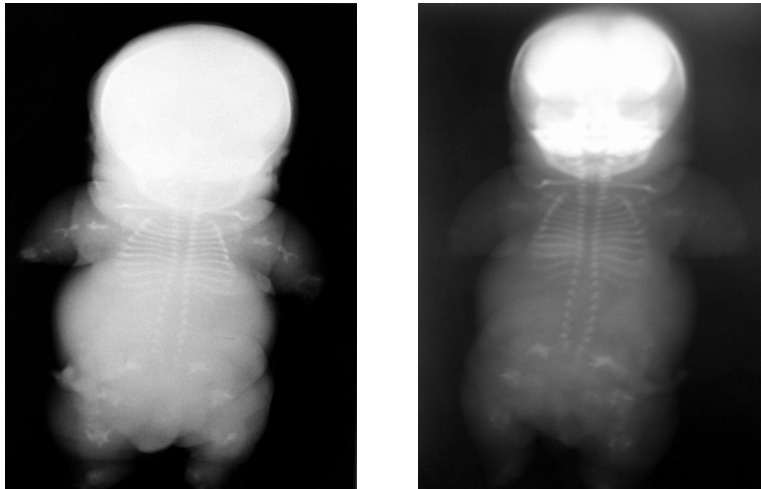
نوزاد ز- غلامی ترم با وزن ۲/۵ کیلو گرم در تاریخ ۸۳/۸/۹ در زایشگاه بیمارستان قائم (عج) مشهد متولد می شود که علی رغم احیاء قلبی ریوی فوت می نماید وی ما حاصل حاملگی ۲۸ هفته خانمی ۳۶ ساله که بیماری خاصی در طی حاملگی نداشته است، می باشد ۵ فرزند زنده دارد یک نوزاد سقط نیز داشته است که آنومالی واضحی نداشته است. در سابقه خانواده پدری و مادری در دو نسل قبل سابقه مرگ ناگهانی یا مرگ موقع تولد یا آنومالی مادرزادی نداشته است. سابقه اختلال استخوانی مادرزادی در سایر فرزندان و فامیل نزدیک را ذکر نمی کند در معاینه فیزیکی سر بزرگ و فونتانل باز و برجسته بود ادم ژنرالیزه در اندام ها

مشهود بود. قد نوزاد ۳۱/۵ سانتی متر و طول اندام فوقانی ۳/۵ سانتی متر و اندام تحتانی ۶/۵ سانتی متر بود ریشه بینی پهن و پیشانی برجسته و بینی کوچکتر از معمول بود. گردن کوتاه، ادم سر و صورت، گوش ها پایین تر از محل طبیعی، فک تحتانی کوچک توراکس کوچک و کم عرض مشخص بود. شکم برجسته و هپاتومگالی (۶ سانتی متر زیر لبه دنده) مشهود بود.

بیضه ها دو طرفه نزول نکرده بودند فنو تایپ بیمار در عکس شماره (۱) مشاهده می شود. یافته های رادیوگرافی (عکس شماره ۲) شامل جمجمه بزرگ با استخوان سازی خفیف، توراکس کوچک، فقدان مراکز استخوان سازی در جسم مهره ها و ساکروم، کانال نخائی پهن، اسپاینابیفیدا، ریزوملیک، قفسه سینه باریک و نامنظمی در انتهای استخوانهای دراز مشاهده می گردد.



شکل ۱



شکل ۲

از زایمان می میرند در سالهای اخیر محققین موتاسیون در ژن COL2A1 که تیپ II کلاژن را کد می کند به عنوان علت مولکولی این اختلال شناسائی کرده اند (۷-۱۰). نحوه توارث اتوزومال غالب می باشد نحوه اصلی بروز بیماری به طور موتاسیون در ژن مذکور می باشد، گر چه مواردی از اتوزومال مغلوب، موزائیسیم و کاریهای آسمپتوماتیک نیز گزارش شده است (۱۱،۱۰). شواهد رادیولوژیک شامل جسم مهره ها و ساکروم استخوانی نشده، استخوانهای اندام کوتاه، نمای نامنظم و مقصر شدن متافیزها می باشد (۱۱،۱). نمای هیستولوژیک غضروفی اپیفیزیال نمای لوبوله و افزایش واسکولاریتی را نشان می دهد کوندروسیت ها نمای بالونی پیدا کرده و بین آنها ماتریکس کمی مشاهده می گردد (۲، ۱۲-۱۴).

این نوزاد به طور واضحی اندام های کوتاه داشت که یکی از کرایترهای یا معیارهای تشخیص آکوندروژنزیس می باشد، هر چند در بعضی از مطالعات این سندرم با اندامهای طبیعی نیز گزارش شده است (۶). عدم وجود استخوانی شدن جسم مهره ها که در نوزاد ما وجود داشت بویژه در صورت تشخیص در سونوگرافی داخل رحمی یک یافته ارزشمند به نفع تشخیص می باشد (۶).

## بحث

اولین مورد این سندرم در سال ۱۹۲۵ توسط وگل<sup>۱</sup> گزارش گردید و سپس در سال ۱۹۵۲ توسط ام. ارکو. فراکارو<sup>۲</sup> نام آکوندروژنزیس به کار برده شد و در سال ۱۹۷۰ دو تیپ ۲ و ۱ از هم افتراق داده شد (۲).

آکوندروژنزیس که به علت شکل گیری ناکافی ماتریکس غضروفی ایجاد می شود یک فرم کشنده کوندرودیستروفی می باشد که بر اساس شواهد کلینیکی، رادیولوژیکی و هیستولوژیکی به دو تیپ تقسیم بندی می شود (۱-۳). تیپ I (fraccaro-Houston- Harris type) ۲۰٪ موارد آکوندروژنزیس را تشکیل می دهد که یک اختلال استخوانی شدن غشائی و آندوکوندرال بوده که با فقدان نسبی یا کامل استخوانی شدن جمجمه و مهره ها و کوتاهی شدید استخوانهای اندامها و شکستگی دنده ها مشخص می شود (۴، ۵).

تیپ II آکوندروژنزیس یک فرم دیسپلازی کشنده ژنتیکی بوده که با تنه کوتاه، شکم برآمده، اندامهای کوتاه واضح، هیدروپس، سر بزرگ و عدم استخوانی شدن مهره ها، ساکروم و پوبیس مشخص می شود (۳، ۶). اغلب موارد مرده دنیا می آیند یا مدت کوتاهی پس

1- Vogl

2- Mrcro fraccaro

میکروسفالی، ادم ژنرالیزه، عدم وجود شکستگی استخوان، پلی هیدروآمینوس، هیدروپس جنینی، سر بزرگ، ادم گردن، قفسه سینه باریک، قد کوتاه، اندام کوتاه می باشد (۱۶).  
تشخیص پره ناتال آکندروژنزیس با آنالیز DNA ویلوسهای کوریون یا DNA آمینوسیت ها در سه ماهه اول و دوم حاملگی نیز امکان پذیر است (۲).

روشهای تشخیصی داخل رحمی شامل سونوگرافی، MRI، ویلوسنتز، آمینوسنتز می باشد.  
سونوگرافیستهای مجرب در حدود ۱۴-۱۲ هفته حاملگی می توانند این اختلال را در داخل رحم تشخیص دهند یافته های سونوگرافیک کلیدی برای شک به آکندروژنزیس داخل رحمی شامل میکروملیای شدید، کلاب فوت دوطرفه، فقدان استخوانی شدن مهره ها و ساکروم،

## منابع

1. kolble N, sobetzko D, Ersch J, Stallmach T, Eich G, Hach, et al. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment. *Ultrasound obstet Gynecol* 2002; 19: 92-98.
2. Chen H, Bowman J, konop R, Youssoufian H, Petry P, Buehler B. Achondrogenesis from e medicin *Ame of Human Genetics* 2004; 9, 6-12. [Medline].
3. Azo Uz, Michel E, Teebi, Ahmad S, Eydox, Patric et al. Bone dysplasias: an introducticn *Canadian Association of Radiologists Journal. Montral* 1998; 49: 2,105-112.
4. Houston CS, Awen CF, kent HP. Fatal neonatal dwarfism. *J can Assoc Radiol* 1972; 23:45-61.[medline].
5. International working Group pf constitutional Diseases of Bone international nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias. *Am J med genet* 1998;79: 379-82.
6. Kocakoc E, kiris A. Achondrogenesis typ II with normally developed extremities: a case report. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 594-7.
7. Fairre Le, Merrer M, Douvier S. Recurrence of Achondrogensis type II within the same family: evidena for germ line mosaicism. *AM J med Genet* 2004;126(3): 308-17.
8. Spranger J, Winterspracht A, Zbel B. The type II collagenopathies: A spectrum of chondrodysplasias. *Eur J pediatr* 153:56-65.
9. Chen H, Liu CT, Yang SS. Achondrogenesis: A Review with special consideration of Achondrogenesis type II (langer –saldine). *Am J med Genet* 1981; 10:379-394.
10. Chan D, Cole WG, Chow CW. A COI2A1 mutation in Achondrogenesis type II Results in the replacement of type II collagen by type 1 and type III collagen in cartilage. *j Biologi chemistry* 1995;270:1747-1753.
11. Soothill pw, Vuthiweng C, Rees H. Achondrogenesis, type 2 Diagnosed by transvaginal ultrasound At 12 weehs Gestation. *Prenatal diagnosis* 1993;13,523-528.[medline]
12. Horkko J, Cohn DH, Ala-kokko L. Widely distributed mutations in the COI2A1 gene Achondrogenesis. *Am J med Gene* 2000; 15:92(2), 90-96. [medline].
13. Cai G, Nakayama M, Hiraki y, Ozono K. Mutational analysis of the DTDST gene in a fetus with achondrogenesis type 1B. *Am jou med Gen* 1998;78,1,58-60.
14. Corsi A, Rimanci M, Fisher Lw, Bianco P. Achondrogenesis type IB: Agenesis of cartilage interterritorial matrix as the link between gene defect and pathological skeletal phcnotype. *Arch pathol med* 2001;125,1375-9.
15. Meizner L, Barnhardy. Achondrogenesis type I diagnosed by transvaginal ultrasonography weeks gestation. *Am J obstet Gynecol* 1995; 73 ; 1620-2.
16. Cremin BJ, Draper R. The value of radiography in perinatal deaths. *Pediatr Radiol* 1981; 11: 143-146. [Medline].