

جنین مبتلا به آرتروگریپوز: گزارش یک مورد نادر

دکتر رقیه رحمانی^۱، سیده زهرا حسینی ایوری^{۲*}

۱. استادیار گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

۲. کارشناس مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: آرتروگریپوز، یک اختلال مادرزادی نادر است که با درگیری مفاصل، ضعف عضلانی و فیبروز شناخته می‌شود و گاهی با یک سری ناهنجاری‌های لوله‌های کلیوی و کلتاز و اختلالات استخوانی همراه است. آرتروگریپوز، درمان قطعی ندارد، ولی توانبخشی برای بهبود عملکرد اعضاء امکان‌پذیر است. در این مطالعه یک مورد جنین مذکر مبتلا به آرتروگریپوز و اقدام به سقط آن در حدود هفته ۱۹ بارداری گزارش می‌شود.

معرفی بیمار: بیمار خانمی ۳۴ ساله با بارداری چهارم، پاریته دوم و سابقه یک سقط خودبه‌خودی بود که آزمایشات غربالگری سلامت جنین در نوبت اول و دوم نرمال بود، ولی با توجه به یافته‌های هیدرونفروز یک‌طرفه، کیست کورونئید یک‌طرفه، کلاب فوت شدید دوطرفه در بررسی اندام‌های جنین، کاهش نسبی در حرکات جنین و دست چسبیده دوطرفه آمنیوسنتز شد و آرتروگریپوز تشخیص داده شد و مادر در سن حاملگی ۱۹ هفته و ۴ روز تحت سقط درمانی در بیمارستان قرار گرفت و پس از دریافت میزوپروستول و اکسی‌توسین به علت عدم پاسخ‌دهی به آنان، مورد هیستروتومی قرار گرفت و جفت و جنین خارج گردید.

نتیجه‌گیری: آرتروگریپوز، یک اختلال مادرزادی است که به علت وقوع ناهنجاری‌ها و مشکلات توأم باید تشخیص زودتر و به‌موقع آن در قبل از زایمان مدنظر قرار گیرد. این سندرم از طریق سونوگرافی قابل تشخیص است، بنابراین توصیه می‌شود که اقدامات تصویربرداری و مراقبت‌های بارداری و غربالگری‌ها مخصوصاً در مادران باردار پرخطر با حساسیت بیشتری پیگیری شود.

کلمات کلیدی: آرتروگریپوز، سندرم آرتروگریپوز، ناهنجاری‌های کلیوی کلتازیس، هیپوتونی

* نویسنده مسئول مکاتبات: سیده زهرا حسینی ایوری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۴۱۲۵۵۸۶؛ پست الکترونیک:

z.hosseyini93@gmail.com

مقدمه

آرتروگریپوز^۱ یک اختلال مادرزادی نادر است که با اختلالات متعدد و درگیری تعداد زیادی از اعضای بدن در هنگام تولد همراه است. درگیری مفاصل، ضعف عضلانی و فیبروز، علائم شناخته شده بیماری هستند که عارضه مفصلی آن قبل از تولد بسیار وسیع و بعد از تولد علامت دار می‌شود؛ به طوری که به علت کاهش حرکات ماهیچه‌ای، محدوده طبیعی حرکت در یک یا چند مفصل را ندارند (۱، ۲). آرتروگریپوز هم‌چنین به عنوان سندرم آرتروگریپوز، ناهنجاری لوله‌های کلیوی و کلستاز (ARC)^۲ خود را نشان می‌دهد که یک اختلال چندسیستمی نادر مادرزادی و شامل اختلالات استخوانی و مفصلی انحصار آرتروگریپوز، کلیوی و کلستاز است، اما درگیری سایر اعضای بدن نیز از جمله پوست و سیستم عصبی مرکزی نیز وجود دارد و با مشکلاتی نظیر اسهال، بیماری‌های تب‌دار، ناشنوایی، اختلالات پلاکتی، خونریزی و کم‌کاری تیروئید همراه است (۱، ۷-۳). اولین معیار تشخیص این سندرم، کم‌درد چندگانه آرتروگریپوز است، اما از سایر معیارها می‌توان هاپیر بیلی‌روبینمی کونژوگه را نام برد. این سندرم دارای علائم و تغییرات بالینی قابل توجه و متعددی است که اکثر مبتلایان تا ۷ ماهگی از بین می‌روند و کودکانی که زنده می‌مانند، تأخیر شدید رشد مادام‌العمر دارند (۴، ۱۰-۸). تا سال ۲۰۱۲ بیش از ۶۰ مورد از این سندرم در جهان گزارش شده است که علت آن را جهش در ژن VPS33B و اختلال در کدگذاری پروتئین‌های داخل سلولی دخیل در حمل‌ونقل حاملگی گزارش کرده‌اند. این سندرم معمولاً با زردی طولانی مدت همراه است، اما با کمک بیوپسی می‌توان به تشخیص نهایی دست یافت (۷، ۱۳-۱۱). شایع‌ترین نوع آرتروگریپوز، مایوپاتی است که در آن دست، مچ، آرنج، شانه، باسن، پا و زانو تحت تأثیر قرار می‌گیرد و به عبارتی دیگر در شدیدترین نوع آن، تمام مفاصل درگیر و بیمار دچار هیپوتنی است. میزان بروز این اختلال در تمام قومیت‌ها از هر ۳۰۰۰

تولد، یک نفر است و در مناطق گرمسیری شیوع بیشتری دارد (۱، ۱۶-۱۴).

علت‌های مختلفی در بروز این بیماری نقش دارند، از جمله عوامل محیطی، نقص تک‌ژنی (اتوزومال و وابسته به جنس)، اختلالات کروموزومی، علل ژنتیکی و محدودیت حرکت جنین که از بین این عوامل، نقش علل ژنتیکی تاکنون هنوز مشخص نشده است و اما محدودیت حرکت جنین که به دلایل متعددی می‌تواند رخ دهد (از جمله نقص‌های عصبی و عضلانی)، می‌تواند علت بروز این سندرم باشد (۱). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ بر روی ۴۲ گوساله انجام شد، علل این بیماری را ویروس آکابان معرفی کردند که این ویروس از طریق ایجاد عفونت داخل رحمی و اختلال در رشد جنین، منجر به بروز بیماری‌هایی نظیر: آرتروگریپوز، هیدروآنسفال^۳، میکروآنسفال^۴ و عوارضی چون سقط جنین، نوزادان زودرس و تولد زودرس می‌شود (۱۴). سایر پیامدهای این اختلال شامل: مشکلات قلبی، مشکلات تنفسی، نقص‌های پوست، انحنای ستون فقرات، کلستاز کبدی، هیدرونفروز و سندرم فانکونی کلیه است (۱، ۱۷). تشخیص این بیماری قبل و بعد از زایمان از طریق سونوگرافی امکان‌پذیر است. هم‌چنین این افراد طول عمر طبیعی را طی می‌کنند، اما معمولاً به واسطه بروز بیماری از جمله مشکلات قلبی و تنفسی، طول عمر کوتاه‌تری دارند. آرتروگریپوز درمان ندارد، اما فیزیوتراپی و توانبخشی برای بهبود عملکرد اعضاء صورت می‌گیرد (۱). در این مطالعه، یک مورد بیماری گزارش می‌شود که علی‌رغم نرمال بودن آزمایشات غربالگری سلامت جنین، در نوبت اول و دوم و طبیعی بودن آمنیوسنتز، در سونوگرافی انجام شده بعد از ۱۸ هفته، آرتروگریپوز تأیید شد.

معرفی بیمار

بیمار خانمی ۳۴ ساله، بارداری چهارم، پاریته دو با سابقه یک سقط خودبه‌خودی بود که با داشتن نسبت فامیلی با همسر (پسر خاله) و بدون هیچ سابقه بیماری خاصی به علت تشخیص بیماری آرتروگریپوز با نامه پزشکی قانونی

³ Hydrocephalus

⁴ Microcephaly

¹ arthrogypos

² Arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis

با توجه به سن حاملگی جهت سقط القایی پس از گرفتن نامه از پزشکی قانونی به بیمارستان مراجعه کرد. مادر جهت ختم حاملگی بستری و پس از ۲۴ ساعت بستری و به دلیل عدم پاسخ‌دهی به میزوپروسترول و سرم اکسی‌توسین، هیستروتومی شد که نوزاد پسر دارای ضربان قلب، حدوداً ۱۹ هفته با هیپوتونی وسیع اندام‌ها همراه با پاچنبری متولد شد (عکس ۱). این گزارش یک مورد حاملگی ناخواسته است که به علت تشخیص بیماری نادر آرتروگریپوز، سقط القایی برای مادر صورت گرفت. در ضمن ابتدا رضایت از مادر جهت استفاده و گزارش اطلاعات پزشکی وی صورت گرفت و همچنین این طرح نامه/مقاله در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گناباد بررسی و با شناسه اخلاق IR.GMU.REC.1397.032 مصوب گردید و نسخه آنلاین آن نیز بر روی سایت کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی موجود و در معرض دید عموم قرار گرفت.



عکس ۱- جنین مبتلا به آرتروگریپوز

(یعنی سروصدا از مفاصل). AMC مونوژنیک به ارث می‌رسد. بیشترین میزان درگیری در فلکسیون مفاصل و عضلات ضعیف‌تر نسبت به مفاصل طبیعی است. همچنین دخالت ستون فقرات نیز منجر به هیپرلوردوزیس یا اسکولیوز می‌شود. حدود ۱۰٪ از افراد مبتلا به این بیماری، بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی مادرزادی از جمله: تنگی آئورت، آرتروسکوپی داکتوس و ... هستند و ظاهر این بیماران نیز به عروسک چوبی معروف است (۱۵). همچنین هیپوتیروئیدی ناشی از ARC می‌تواند هایپوتنی در آرتروگریپوز را تحت تأثیر قرار دهد (۱۳). درمان قطعی برای این بیماری ناممکن

برای سقط به بیمارستان علامه بهلول گناباد مراجعه نمود. در سونوگرافی غربالگری مادر که در تاریخ ۱۳۹۶/۷/۴ با سن بارداری ۱۷ هفته و ۵ روز صورت گرفت، شواهد غیرطبیعی از جمله فولنس خفیف در سیستم پیلوکالیس دوطرف با قطر لگنچه ۴ و ۴/۴ میلی‌متر، کیست کورویید پلکسوس یک‌طرفه به قطر ۵/۶ میلی‌متر و کلاب فوت دوطرفه گزارش شد که با توجه به جواب سونوگرافی، توصیه برای مشاوره پری‌ناتولوژی و انجام آمنیوسنتز و بررسی کاریوتایپ صورت گرفت. بعد از آن در تاریخ ۱۳۹۶/۷/۱۳ جواب آمنیوسنتز نرمال گزارش شد و مشکلی وجود نداشت، اما در سونوگرافی هدفمند در تاریخ ۱۳۹۶/۷/۱۲، شواهدی دال بر تشخیص آرتروگریپوز مشاهده شد. از جمله یافته‌های سونوگرافی می‌توان به هیدرونفروز یک‌طرفه، کیست کورویید یک‌طرفه، کلاب فوت شدید دوطرفه در بررسی اندام‌های جنین، دست چسبیده دوطرفه و کاهش نسبی در فلکشن و اکستنشن در اندام‌های جنین اشاره کرد. بیمار

بحث

هدف اصلی از گزارش حاضر، شناخت بیشتر و دقیق‌تر سندرم آرتروگریپوز است تا بتوان با شناخت بیشتر علت‌های آن، مانع افزایش و تولد نوزادانی مبتلا به بسیاری از نواقص عضوی شد. آرتروگریپوز، یک ناهنجاری مادرزادی نادر است و یک عارضه مفصلی است که می‌تواند بسیاری از اعضای بدن را درگیر و باعث نقص در تشکیل آنها شود (۱، ۲). آرتروگریپوز متعدد مادرزادی (AMC)^۱ برای اولین بار به عنوان مودستروفی مادرزادی معرفی شد

¹ Arthrogyria multiplex congenita

کلستازیس به عنوان یک سندرم واحد در نظر گرفته شود (۱۷، ۱۸).

در مورد گزارش شده با تشخیص به موقع آرتروگریپوز و به دنبال تأیید آن بعد از اخذ مجوز از پزشکی قانونی، سقط درمانی در بیمارستان صورت گرفت که در ابتدا با میزوپروستول و سرم اکسی توسین اقدام به سقط شد، اما در نهایت به دلیل عدم پاسخ‌دهی به آنان، جفت و جنین به روش سزارین خارج گردید. لازم به ذکر است که این ناهنجاری در حضور آزمایشات غربالگری و آمنیوسنتز نرمال و سونوگرافی در اواخر تریسمتر دوم تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری

آرتروگریپوز، یک اختلال مادرزادی نادر است که به علت وقوع ناهنجاری‌ها و مشکلات توأم، تشخیص زودتر و به موقع آن در قبل از زایمان باید مدنظر قرار گیرد، بنابراین توصیه می‌شود که اقدامات تصویربرداری در مادران باردار پرخطر با حساسیت بیشتری پیگیری شود تا از تولد نوزادانی مبتلا به این اختلال نادر در جامعه جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مادر محترمی که صبورانه اطلاعات خود را در اختیار ما گذاشت و همچنین از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی بیمارستان علامه بهلول دانشگاه علوم پزشکی گناباد، تشکر و قدردانی می‌شود.

است، اما اقدامات کاردرمانی، جراحی، فیزیوتراپی و ... وضعیت بیماران را بهبود می‌بخشد که هدف اصلی از انجام این اقدامات، افزایش سرعت حرکت مفاصل، افزایش تونیسیت و قدرت عضلات، یادگیری راه‌کارهای مختلف حرکتی برای رفع نیازها و رسیدن به یک استقلال عملکردی است که در مطالعه سیوی و همکار (۲۰۰۸)، طی ۱۰ هفته توانبخشی پزشکی توانستند به آن دست یابند و بهبود حرکات بیماران با کمترین کمک خارجی در کنار رضایت بیمار حاصل شد (۱).

در این مطالعه خانمی ۳۴ ساله و با نسبت فامیلی نزدیک با همسر و داشتن سابقه ۲ مورد از این بیماری در یکی از بستگان مادر (عمو) در چهارمین بارداری با تشخیص جنین مبتلا به آرتروگریپوز، اقدام به سقط برای وی صورت گرفت. در مطالعه‌ای در بصره عراق که به بررسی ۴۲ گوساله که دارای علائم آرتروگریپوز و هیدروآانسفالی بودند، پرداختند، در تمام آنها تست سرولوژیک مثبت بود و افزایش قابل توجهی در تعداد لکوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها و همچنین میزان رسوب در اریتروسیت‌ها مشاهده شد که دلیل بر عفونت بود و این تشخیص، اطلاعات سودمندی را فراهم آورد که سقط جنین برای گاو و سایر حیوانات اهلی می‌تواند مانع و کنترل شود (۱۴).

در دو مطالعه دیگر که بر روی تعدادی از افراد مبتلا که یک دختر ۳/۵ سال و ۳ کودک دیگر از دو خانواده غیرمرتبط از نوزادان با کاندیدای چندگانه آرتروگریپوز، زردی کلستاتیک، سندرم فانکونی کلیه که در ۷ ماهگی فوت کردند، صورت گرفت، در نهایت به این نتیجه رسیدند که تمام یافته‌ها در بررسی‌های انجام شده با تصویری از اختلال تنوع کلیوی، آرتروگریپوز و

منابع

1. Cevei M, Stoicanescu D. Arthrogryposis-case report. Anal Univ Oradea Fascicula Biol 2008; 4:24-6.
2. Elmeery A, Lanka K, Cummings J. ARC syndrome in preterm baby. J Perinatol 2013; 33(10):821.
3. Shafik MH, Mohamed MT, Al-Harbash N. Arthrogryposis, renal tubular dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome: a case report. Kuwait Med J 2010; 42(3):230-3.
4. Conkar S, Yilmaz E, Mir S, Berdeli A. Novel VPS33B mutations of G514S gene cause an arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome. Int J Case Rep Imag 2016; 7(4):216-20.
5. Dehghani SM, Bahador A, Nikeghbalian S, Salahi H, Geramizadeh B, Malekpour A, et al. Liver transplant in a case of arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome with severe intractable pruritus. Exp Clin Transplant 2013; 11(3):290-2.
6. Wang JS, Zhao J, Li LT. ARC syndrome with high GGT cholestasis caused by VPS33B mutations. World J Gastroenterol 2014; 20(16):4830.

7. Saadah OI, Bokhari BE, Alshaeri TM, Jastaniah W. Haematological manifestations of arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: a case report. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14(1):26-8.
8. Basiratnia M, Saki F. Congenital limb anomaly as a new presentation of arthrogryposis-renal problems-cholestasis (ARC) syndrome in an Iranian infant: a case report. *Galen Med J* 2015; 4(3):117-21.
9. Velmishi V, Dervishi E, Bali D, Shehu A, Cullufi P. Constipation as an atypical sign of ARC syndrome-case report. *Curr Health Sci J* 2016; 42(2):203.
10. Bildirici K, Akçit A. Clinical and pathological aspects of ARC (arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) syndrome in two siblings. *Turkish J Pediatr* 2005; 47:67-70.
11. Ikezumi Y, Kabuki N, Hayakawa H, Matsui T, Gunji T, Uchiyama M. Two patients with arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome in a Japanese family. *Pediatr Int* 2006; 48(4):416-9.
12. Malaki M, Mandana R, Ghaffari S. ARC syndrome with complex renal problems: nephrocalcinosis, proximal and hyperkalemic distal RTA and nephrogenic diabetes insipidus. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2012; 23(4):804.
13. Alsaad KM, Alautaish HH, Alamery MA. Congenital arthrogryposis-hydranencephaly syndrome caused by Akabane virus in newborn calves of Basrah Governorate, Iraq. *Veter World* 2017; 10(9):1143.
14. Oberoi GS, Kaul HL, Gill IS, Batra RK. Anaesthesia in arthrogryposis multiplex congenita: case report. *Can J Anaesth* 1987; 34(3):288-90.
15. Nili F, Akbari-Asbaghe P, Oloomi-Yazdi Z, Hadjizadeh N, Nayeri F, Amini E, et al. Wide spectrum of clinical features in a case of arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome. *Arch Iran Med* 2008; 11(5):569-72.
16. Horslen SP, Quarrell OW, Tanner MS. Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome: report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994; 31(1):62-4.
17. Di Rocco M, Callea F, Pollice B, Faraci M, Campiani F, Borrone C. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome: report of five patients from three Italian families. *Eur J Pediatr* 1995; 154(10):835-9.