

# گزارش یک مورد همراهی سندرم آپرت با بدشکلی دندی واکر، آژنزی کورپوس کالوزوم و پنوموتوراکس در یک نوزاد

دکتر فرود صالحی<sup>۱</sup>، دکتر هادی اخباری<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا احسان بخش<sup>۳</sup>، دکتر محمد مهدی حسن زاده طاهری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> متخصص بیماری‌های کودکان بیمارستان ولی عصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

<sup>۲</sup> فوق تخصص و دانشیار روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

<sup>۳</sup> استادیار رشته رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

<sup>۴</sup> استادیار رشته علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

نشانی نویسنده مسؤول: بیرجند، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، دکتر محمد مهدی حسن زاده طاهری

E-mail: mmhtaheri35@yahoo.com

وصول: ۸۶/۳/۱۶، اصلاح: ۸۶/۹/۳، پذیرش: ۸۶/۱۰/۶

## چکیده

**زمینه و هدف:** کرانیوسین اوستوز به بسته شدن زودرس درزهای جمجمه اطلاق می‌شود که ویژگی عمده سندرم آپرت بوده و غالباً با سین داکتیلی همراه می‌باشد. هدف این مقاله گزارش یک مورد همراهی سندرم آپرت با بدشکلی دندی واکر، آژنزی کورپوس کالوزوم و پنوموتوراکس در یک نوزاد می‌باشد.

**معرفی بیمار:** بیمار نوزاد دختری است که در یکی از بیمارستان‌های آموزشی بیرجند متولد گردیده و از بدو تولد دیسترس تنفسی، بدشکلی‌های جمجمه و سین داکتیلی در دست‌ها و پاها داشته است. در معاینات فیزیکی به عمل آمده از بیمار، سیانوز محیطی، دیسترس خفیف تنفسی همراه با کاهش صداهای تنفسی سمت چپ و همچنین سین داکتیلی در تمامی انگشتان دست‌ها و پاها مشاهده گردید. در رادیوگرافی قفسه سینه پنوموتوراکس سمت چپ دیده شد و در رادیوگرافی سر بیمار، جوش خوردگی زودرس نسبی درزهای متعدد جمجمه گزارش گردید. سی‌تی‌اسکن به عمل آمده از مغز مؤید اتساع کیستیک بطن چهارم مغزی (سندرم دندی واکر) و عدم تشکیل جسم سخت بود. پنوموتوراکس با قرار دادن لوله توراکس مداوا گردید و پس از برطرف شدن دیسترس تنفسی برای ادامه درمان به جراح مغز و اعصاب معرفی گردید.

**نتیجه‌گیری:** سندرم آپرت با بدشکلی دندی واکر، عدم تشکیل کورپوس کالوزوم و وجود پنوموتوراکس می‌تواند وجود داشته باشد. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۴/ شماره ۴ / صص ۲۴۶-۲۵۱).

**واژه‌های کلیدی:** سندرم آپرت؛ بدشکلی دندی واکر؛ آژنزی کورپوس کالوزوم؛ پنوموتوراکس.

## مقدمه

همراه می‌گردد (۱،۲). این سندرم به پنج تیپ مختلف

تقسیم‌بندی می‌شود است که شایع‌ترین آن‌ها تیپ ۱

(سندرم آپرت) و تیپ ۵ (سندرم فیفر) می‌باشند (۲).

سندرم آپرت اولین بار توسط پزشک فرانسوی

آکروسفالوسین داکتیلی به‌عنوان سندرمی مادرزادی

مشخص می‌شود که از ویژگی‌های عمده آن بسته شدن

زودرس درزهای جمجمه می‌باشد و غالباً با سین داکتیلی

سندرم آپرت بیماری اسپورادیک بوده و با جوش-خوردگی زودرس درزهای متعدد به‌ویژه کورونال، ساژیتال، اسکواموزال و لامبدوئید همراه می‌باشد. صورت نامتقارن هایپوپلازیک، پروپتوز واضح و هایپوتلورسم همراه با سین داکتیلی ۲ و ۳ و ۴ و گاهی شست و انگشت پنجم در دست‌ها و پاها و کلسیفیکاسیون پیشرونده دست‌ها و پاها و ستون مهره گردنی و گاهاً شکاف کام و گوش پایین افتاده در این سندرم دیده می‌شود (۱۱-۸، ۶). یافته‌های چشمی گزارش شده همراه سندرم آپرت شامل بیرون زدگی چشم و استرایسم، زخم‌های قرنیه‌ای، عیوب انکساری، آملیوپی، ادم پایی و آتروفی اپیتیک هستند (۱۶-۱۲).

### معرفی بیمار

بیمار نوزاد ترم و دخترتری بود که در اسفند ماه ۱۳۸۵ در یکی از بیمارستان‌های آموزشی بیرجند متولد گردید و به دلیل بدشکلی جمجمه و سین داکتیلی دست‌ها و پاها و دیسترس تنفسی به بخش اطفال ارجاع و بستری گردید. وزن کودک در بدو تولد ۳/۵ کیلوگرم، قد وی ۵۰ سانتیمتر و دور سر ۳۴ سانتی‌متر بود (تصاویر شماره ۱ و ۲ و ۳).

از نظر سابقه فامیلی، پدر و مادر کودک غیر خویشاوند بودند و کودک مذکور اولین فرزند خانواده بدون هیچ‌گونه سابقه‌ای از سقط یا مصرف دارو و تابش

بنام آپرت در سال ۱۹۰۶ توصیف گردید (۱). میزان بروز این سندرم بین ۱/۵ تا ۹/۹ مورد در یک میلیون تولد زنده و میزان شیوع آن یک مورد در ۲۵۰۰۰ بیان گردیده است (۴، ۳). این سندرم اختلال نادری است که تاکنون اندکی بیشتر از ۳۰۰ مورد از آن در جهان گزارش شده است (۵، ۴). این سندرم اختلال ارثی آتوزومال نادری است که در دو جنس مذکر و مؤنث به یک میزان مشاهده گردیده و با افزایش سن والدین وابستگی مثبتی نشان می‌دهد (۴). به‌وسیله بسته شدن زود هنگام درزهای جمجمه، به هم چسبیدگی متقارن انگشتان دست و پا و اختلال در تکامل قسمت میانی صورت (که بر شکل صورت، کاسه چشم و فک فوقانی تأثیر می‌گذارد) مشخص می‌گردد (۵-۲).

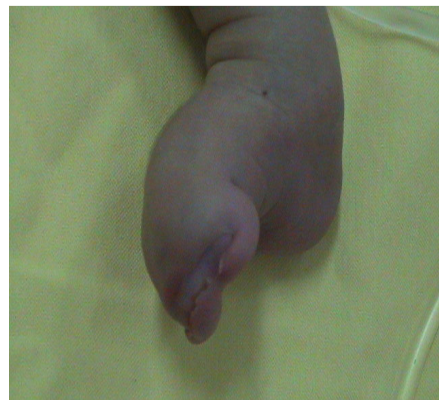
بسته شدن زودرس این درزها، جمجمه‌هایی با اشکال مختلف از جمله اسکافوسفال، دلیکوسفال، پلاژیوسفال، تریگونوسفال و غیره ایجاد می‌نماید (۷، ۶). جمجمه اسکافوسفال حاصل بسته شدن زودرس درز ساژیتال می‌باشد که شایع‌ترین نوع کرانیوسین استوز بوده، در پسرها شایع‌تر است و اغلب با مشکلات زایمانی توأم می‌گردد ولی نتایج معاینات عصبی در این بیماران نرمال است (۷، ۶). دلیکوسفالی به علت جوش خوردن زودرس درزهای کورونال بوده و سر به‌صورت مخروطی شکل می‌شود (۶). کرانیو سین استوز با سندرم‌های ژنتیکی متعددی همراه می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها سندرم آپرت، کروزون، کارپتر، چترن و فیفر می‌باشند (۶).



تصویر ۳: تغییر شکل صورت



تصویر ۲: سین داکتیلی دست



تصویر ۱: سین داکتیلی پا

## بحث

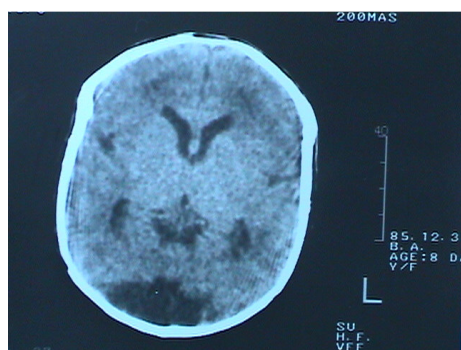
در اوایل دوران رویانی، مغز به وسیله یک لایه سلول‌های مزانشیمی که عمدتاً از سلول‌های ستیغ عصبی ناشی شده‌اند، پوشیده می‌شود و در دومین ماه جنینی در قسمت‌هایی از این مزانشیم که مسئول تشکیل استخوان-های پهن سقف و جدارهای طرفی جمجمه می‌باشند (نوروکراتینیوم غشایی)، به طریقه داخل غشائی استخوان-سازی شروع می‌شود (۶،۷).

در هنگام تولد در حد فاصل استخوان‌های مذکور، قسمت‌های غشایی باقیمانده به صورت شیارهای باریکی به نام درز مشاهده می‌گردد (۷). بسته شدن زودرس یکی یا چند تا از این درزها

اشعه ایکس حین بارداری بود. سونوگرافی انجام شده در زمان ترم بارداری طبیعی بود و نوزاد با زایمان طبیعی متولد گردید.

در معاینات فیزیکی به عمل آمده پس از تولد سیانوز محیطی، دیسترس تنفسی به همراه کاهش صداهای تنفسی سمت چپ و سین داکتیلی تمام انگشتان دست‌ها و پاها و پای چنبری مشهود بود.

در رادیوگرافی قفسه سینه از بیمار، پنوموتوراکس سمت چپ (تصویر ۴) و در رادیوگرافی جمجمه به همراه جوش خوردن زودرس درزهای متعدد جمجمه مشاهده شد (تصویر ۵). سی‌تی‌اسکن مغزی بیمار مؤید اتساع کیستیک بطن چهارم به همراه عدم وجود جسم سخت به نفع سندرم دندی واکر می‌باشد (تصویر ۶).



تصویر ۶: سی‌تی‌اسکن مغز: آرنزی کورپوس کالوزوم همراه با اتساع کیستیک بطن چهارم



تصویر ۵: رادیوگرافی لترال جمجمه: فیوژن زودرس سوچورهای جمجمه (دولیکوسفالی)



تصویر ۴: رادیوگرافی قفسه صدری که پنوموتوراکس نیمه چپ را نشان می‌دهد

پس از تولد کرانیوسین اوستوز نامیده می‌شود که به میزان یک مورد در دو هزار تولد زنده گزارش گردیده است و در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد با سندرم‌های مختلف ژنتیکی همراه می‌گردد (۶،۸). کرانیوسین اوستوز به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود که نوع اولیه به بسته شدن زود هنگام یک یا چند درزهای جمجمه به علت ناهنجاری-های تکاملی اشاره دارد، در حالی که در نوع ثانویه، ناهنجاری حاصل نقص در رشد و اتساع بطن‌های مغزی می‌باشد (۶،۸).

جوش خوردن و بسته شدن زودرس یکی از درزهای جمجمه به تنهایی به ندرت باعث بروز مشکلات

در تست‌های آزمایشگاهی بیمار، نتایج آزمایشات عبارت است از:  $Cr=0/5$ ،  $Urea=37$ ،  $GLU=79$ ،  $Na=148$ ،  $K=5/9$  و  $Ca=9/9$ ،  $WBC=15/800$ ،  $Ht=54/6\%$ ،  $Hb=18/1g/l$  و  $Plt=214000$  و نتیجه کشت خون منفی بود. یافته‌های ABG عبارتند از:  $PH=7/36$ ،  $PCO2=31$ ،  $Po2=33$  و  $Hco3=18$  و  $So2=65\%$ .

با تشخیص پنوموتوراکس در بیمار برای وی درن سینه‌ای گذاشته شد و علائم تنفسی وی بهبود یافت و پس از برطرف شدن علائم منفی برای ادامه درمان به جراح مغز و اعصاب معرفی گردید.

نورولوژیک می‌شود و عوارض مغزی احتمالی در این گونه بیماران بیشتر شامل هیدروسفالی و افزایش فشار داخل جمجمه‌ای است به‌ویژه در مواردی که بیش از دو عدد از این درزها بسته شده باشند (۶).

همراهی سندروم آپرت با عوارض چشمی از جمله عدم وجود عضله رکتوس فوقانی (۱۷)، عدم وجود عضلات مستقیم و مایل فوقانی و تحتانی (۱۸)، آنومالی‌های حفره دهان از قبیل داشتن لب‌های هیپوتونیک، دهان دوزنقه‌ای شکل، بدشکلی دندان‌ها و شکاف کام (۴)، آنومالی‌های آنورکتال (۲) و آنومالی‌های گوش و از بین رفتن شنوایی (۳) گزارش گردیده است ولی در مورد همراهی آن با بدشکلی دندی واکر، عدم تشکیل کورپوس کالوزوم و پنوموتوراکس تا آن‌جا که در منابع اینترنتی جستجو نمودیم، تا به حال گزارشی ارائه نشده است و به نظر می‌رسد این اولین گزارش در این زمینه باشد.

مکانیسم دقیق کرانیوسین اوستوز مشخص نیست اما نظریه رایج در این زمینه تکامل غیر طبیعی قاعده جمجمه را عامل بروز آن می‌داند که باعث اعمال فشار زیاد به سخت شامه شده و منجر به از هم گسیختگی تکامل طبیعی درزهای جمجمه می‌شود (۶). در رابطه با این فرآیند، موتاسیون ژن‌های گیرنده فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGF) نیز دخالت دارند (۷).

دخالت این فاکتورها و گیرنده‌های مربوط به آن‌ها در دیس پلازی‌های بافت استخوانی معین گردیده است (۲،۴،۶،۷). در خانواده FGF نه عضو وجود دارد و چهار نوع گیرنده نیز برای آن‌ها شناخته شده است که همگی به کمک همدیگر در تنظیم وقایع مهم سلولی از جمله تقسیم، تمایز و مهاجرت سلول‌ها نقش دارند. پیام‌هایی که توسط گیرنده‌هایی از نوع تیروزین کیناز منتقل می‌شوند، دو نوع‌شان به نام‌های FGF-R1 و FGF-R2 در سلول‌های پیش‌ساز استخوان و غضروف در ساختمان‌های جمجمه‌ای - صورتی بیان می‌شوند (۲،۴،۶،۷).

وقوع جهش در ساختمان این گیرنده‌ها که غالباً

فقط با جایگزین شدن یک اسید آمینه اتفاق می‌افتد، باعث بروز انواع خاصی از کرانیوسین اوستوز می‌گردد (۷). مثلاً موتاسیون ژن رسپتور فاکتور شماره ۲ (FGF-R2) واقع بر روی کروموزوم شماره ۱۰ باعث بروز سندرم آپرت می‌گردد (۲،۴،۶،۷،۱۹،۲۰). همچنین موتاسیون S252 (Ser 252 Trp) در همراهی سندروم آپرت با شکاف کام و موتاسیون P253 (Pro 253 Arg) در همراهی با سین داکتیلی مشاهده می‌شود (۱۵،۱۹،۲۰، ۲،۴،۱۴). موتاسیون در ژن رسپتور فاکتور رشد فیبروبلاستی شماره ۱ (FGF-R1) که بر روی کروموزوم شماره ۸ قرار دارد باعث بروز سندرم فیفر می‌شود (۶).

کورپوس کالوزوم بزرگ‌ترین رابط بین دو نیمکره مغزی است که از صفحه کامیشورال در مجاورت سوراخ عصبی قدامی منشأ گرفته و مراکز متعددی در دو نیمکره را به یکدیگر متصل می‌سازد و آسیب رسیدن به آن به هنگام تشکیل، باعث آژنزی آن شود (۲۱). آژنزی کورپوس کالوزوم شامل اختلالات متعددی است که تظاهر آن در افراد با ناهنجاری‌های ذهنی و نورولوژیک تا افراد بدون علامت و با هوش طبیعی متغیر می‌باشد (۲۱).

اشکالات آناتومیک این بخش از مغز به بهترین صورت توسط سی‌تی‌اسکن و MRI نمایش داده می‌شود ولی MRI با دقت بیشتری وسعت نقص را مشخص می‌نماید. انجام نوار مغز نشان‌دهنده فعالیت مستقل دو نیمکره از همدیگر بوده و صرع ممکن است در این بیماران به درمان مقاوم باشد و همراهی آن با سندرم آیکاردی و هایپوپلازی مخچه گزارش گردیده است (۶). مالفورماسیون دندی واکر به صورت اتساع کیستیک بطن چهارم و حاصل اختلال تکامل سقف بطن چهارم در دوران آمبریونز می‌باشد (۲۲). در این بیمار نیز در سی‌تی‌اسکن مغز علائم آژنزی کورپوس کالوزوم همراه با اتساع کیستیک بطن چهارم مشاهده شد، اما گزارشی از تشنج در طی مدت بستری بودن داده نشد.

افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و ادم پایی وجود داشته باشد، بیمار نیاز به کرانیوتومی دارد (۶).

در صورت بروز سایر ناهنجاری‌ها از قبیل آتروفی اپتیک ناشی از ناهنجاری‌های سوراخ اپتیک، آستیگماتیسم و انحراف چشم‌ها (استرایسیسم)، مشکلات تنفسی ثانویه به دلیل انحراف سپتوم بینی و یا آترزی کولون و اختلالات تکلم و کری، حضور جراحان مختلف جهت ترمیم آنومالی‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۶). در صورت همراهی با مالفورماسیون دندلی و اگر نیاز به شانت‌گذاری در حفره کیستیک (در صورت لزوم در بطن) وجود دارد.

حدود ۹۰ درصد بیماران مبتلا به هیدروسفالی، تعداد قابل توجهی آنومالی‌های همراه مانند آترزی کرینه مخچه و جسم سخت را نشان می‌دهند. در این بیماران، اندازه دور سر نسبت به حالت نرمال افزایش حاصل نموده و استخوان پس سری برجسته‌ای دارند. به‌علاوه آتاکسی مخچه‌ای و تأخیر تکامل حرکتی و شناختی نیز در آن‌ها دیده می‌شود (۲۲).

اندیکاسیون درمان جوش خوردن زودرس یک درز به تنهایی بدون علامت عصبی و به‌منظور اصلاح ظاهر کودک می‌باشد ولی در مواردی که هیدروسفالی و

## References

1. Apert ME. De l'acrocephalosyndactylie. Bull Soc Med Hop Paris 1906;23: 1310-30.
2. Kodaka T, Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K. A case of acrocephalosyndactyly with low imperforate anus. J Ped Surg 2004; 39: e32-4.
3. Huang F, Sweet R, Tewfik TL. Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies, a case report and literature review. Int J Pediatric Otorhinolaryngology. 2004; 68: 495-501.
4. Letra A, de Almeida AL, Kaizer R, Esper LA, Sgarbosa S, Granjeiro JM. Intraoral features of Apert's syndrome. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2007; 103: e38-41.
5. Cohen MM Jr. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation and management. New York: Raven: 1986.
6. Michael V Johnston and Stephen Kinsman. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Behrman, Kliegman, Jenson, Nelson text book of pediatrics, 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders: 2004, 1983-93.
7. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2004.
8. Jokin YM, Katowitz JA, Fries PD. Congenital craniofacial deformity, ophthalmologic consideration. In: Katowitz SA, editor. Pediatric Oculoplastic Surgery, 1<sup>st</sup> ed. New York: Churchill Livingstone: 2002. pp. 553-8.
9. Weinstock FJ, Hardesty HH. Absence of superior recti in craniofacial dysostosis. Arch Ophthalmol. 1965; 74: 152-3.
10. Miller MT. Ocular abnormalities in craniofacial malformations. Int Ophthalmol Clin. 1984; 24: 143-63.
11. Cohen MM Jr, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. Am J Dis Child. 1993; 147: 989-93.
12. Bartels MC, Vaandrager JM, de Jong TH, Simonsz HJ. Visual loss in syndromic craniosynostosis with papilledema but without other symptoms of intracranial hypertension. J Craniofac Surg. 2004; 15: 278-81.
13. Ueek B, Le B, Goodman S, Rich L, Wheatley M. Corneal ulcers in patients with apert syndrome. J Craniofac Surg. 2001; 12: 134-5.
14. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, Hammerton M, Selva D, David D. Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: twenty-nine years experience, Ophthalmol. 2006; 113: 347-52.
15. Gupta PC, Foster J, Crowe S, Papay FA, Luciano M, Traboulsi EI. Ophthalmologic finding in patients with nonsyndromic plagiocephaly. J Craniofac Surg. 2003; 14: 529-32.

16. Bustos DE, Donahue SP. Absence of all cyclovertical extra ocular muscles in a child who has Apert syndrome. *J Aapos*. 2007; 11: 408-9.
17. Cohen MM Jr, and Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofacial Surg*. 1996; 25: 45-53.
18. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 1995; 9: 165-72.
19. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 923-32.
20. Takeyama J, Miyota H, Nagasaka H. Hamartoma on the hard palate associated with corpus callosum agenesis, microphthalmia and skin malformation. *J Oral Maxillofacial Surg*. 2007; 65: 553-6.
21. Abdel-Salam GM, Shehab M, Zaki MS. Isolated Dandy-Walker malformation associated with brain stem dysgenesis in male sibs. *Brain & Development*. 2006; 28: 529-33.