

دیسپلازی اسپوندیلو اپی فیزر ارثی (نوعی تازه در یک خانواده ایرانی)

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۳۷ ، ۱۳۵۳

دکتر حسینعلی عسگری * دکتر محمد حسین مرندیان * دکتر غلامرضا ولیزاده *

مورد مطالعه قرار گرفته اند معرفی میکنیم . بیماری موجود در این خانواده با وجود شباهتهای واضح با انواع گزارش شده تفاوتی مشخصی نیز در علائم بالینی ، رادیولوژیکی و طرز توارث با اشکال شناخته شده دیسپلازیهای اسپوندیلو اپی فیزر دارد .

بیمار اول (پرونده شماره ۱۶۱۰ بایگانی بیمارستان پهلوی) . محمدحسین ح ، پسر ۱۴ ساله ، اهل دهستان راوند کاشان ، در تاریخ ۱۴/۹/۵۰ در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری شد . شکایت بیمار از درد و تورم و سختی حرکات مفاصل اندامهای فوقانی و تحتانی و درد پشت بود . والدین بیمار شروع بیماری را در حدود سه یا چهار سالگی میدانستند . بیماری از زانوئی چپ با درد و تورم شروع شده سپس زانوئی مقابل و تدریجاً مفاصل دیگر را در عرض یکی دو سال گرفتار کرده بود و در این مدت درد و ناراحتی پشت و کمر و تغییر شکل اندامها و تنه و قفسه سینه و محدودیت حرکات پیدا شده و کوتاهی قد بیمار واضحتر شده بود .

در سابقه شخصی بیمار نکته مهمی دیده نشد . دوره حاملگی مادر ، زایمان ، دوره نوزادی و شیرخوارگی ، دوران کودکی و رشد جسمانی بیمار تا بروز علائم این بیماری کاملاً طبیعی و بدون واقعه مهمی بودند . بیمار فرزند اول خانواده بود و دو خواهر و دو برادر کاملاً سالم داشت . پدر و مادر بیمار عموزاده بودند و چند نفر از منسوبین ناراحتیهای مفصلی مشابه داشتند .

در امتحان بالینی کوتاهی قد بیمار که بیشتر بعلت کوتاهی تنه و گردن و تا حدودی مربوط به کوتاهی قسمت پروکسیمال اندامها بود جلب توجه میکرد . سروصورت طبیعی ، قفسه سینه کوتاه

در سال ۱۹۲۹ Morquio از او دو گونه نوعی کوتاه قدی ارثی را شرح داد که همراه با گرفتاری ستون مهره ای و اندامها بود . این بیماری بعداً بنام خود او مشهور شد (۱) . تا مدت ها بسیاری از بیماریهایی که اکنون شخصیت بالینی جداگانه ای دارند بعلت شباهت ظاهری و یا شباهت نسبی رادیولوژیک بعنوان بیماری مورکیو تشخیص داده میشدند (۲) . تا اینکه در سال ۱۹۶۲ کشف مقدار زیاد اسیدموکوپلی ساکارید از نوع کراتوسولفات در ادرار این بیماران وجه تمایزی برای این بیماری ایجاد کرد (۳ و ۴) و آن را در گروه بیماریهای ارثی مربوط به اختلال در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها قرار داد . با جدا شدن بیماری مورکیو و مطالعات بیشتر بالینی ، رادیولوژیکی و متابولیکی که در بیماران مشابه در سالهای اخیر انجام گرفته است بیماریهای مختلفی که سبب گرفتاری مهره ها و اپیفیزهای استخوانهای دراز میشوند شناخته شده اند . در این گروه از بیماریهای ارثی استخوانی که به اسم دیسپلازیهای اسپوندیلو اپی فیزر (SED) Spnodylo-epiphyseal dysplasia نامیده میشوند بعضی مانند بیماری Hurler ، بیماری Hunter و بیماری مورکیو نتیجه کمبودهای متابولیک ارثی میباشد و در بعضی دیگر از بیماریهای این گروه مثل دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر دیررس SED Tarda و دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر مادرزادی SED Congenita و شکل پسودو آکوندروپلاستیک SED تا بحال هیچ نوع نقص متابولیک شناخته نشده است (۵ و ۶) .

در گزارش حاضر ما خانواده ای را با چند مورد از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر که اخیراً در بخش کودکان بیمارستان پهلوی دانشگاه تهران ،

* دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران .

** دانشکده پزشکی ، دانشگاه ملی - تهران .



شکل شماره ۲

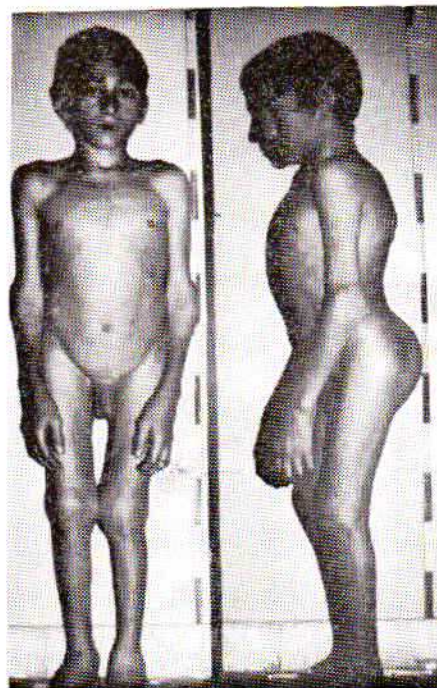
در معاینه عمومی تمام دستگاهها سالم بودند و هیچ نکته مرضی وجود نداشت بخصوص دستگاه تناسلی و قدرت بینایی بیمار طبیعی بود. قرینه در معاینه با Slit lamp طبیعی بود و کدورتی نداشت، ته چشم در افتالموسکوپی ضایعهای نشان نمیداد و رشد روانی و هوش بیمار نیز طبیعی بود.

نتایج اندازه گیری هموگلوبین، هماتوکریت، گلبول شماری و آزمایش شیمیایی و میکروسکوپی ادرار در حد طبیعی و سرعت سدیماتاسیون گلبولی ۲۰ و ۴۵ میلیمتر در ساعت اول و دوم بود. کلسیم، فسفر و فعالیت فسفاتاز قلیایی سرم در حدود طبیعی بودند الکتروفورز پروتئینهای سرم ازدیاد جزئی بتاگلوبولینها را نشان میداد.

الکتروکاردیوگرام و الکتروانسفالوگرام کاملاً طبیعی بودند. نتیجه آزمایش ادرار با متد Spot test برای جستجوی کندروئیتین سولفات B منفی، مقدار موکوپلی ساکاریدهای ادرار ۷/۶ میکروگرم برای هر میلیگرم کراتینین بود که در حدود طبیعی است (۷). در اندازه گیری آمینواسیدهای ادرار با کروماتوگرافی روی ستون رزین (Amino-acid Analyzer) مقدار دفع اسید گلو تامیک بیش از طبیعی بود ولی دفع بقیه آمینواسیدها از حد طبیعی تجاوز نمیکرد.

لکوسیت های خون محیطی و سلولهای مغز استخوان در رنگ آمیزی رایت و آبی تولوئیدین (بمنظور جستجوی گرانولهای متاکروماتیک) هیچ نوع گرانول یا آنکلوژیون غیر طبیعی نشان ندادند. در رنگ آمیزی با پرودیک اسید شیف (PAS) ازدیاد جزئی مواد رنگ گیر در سیتوپلاسم سلولهای مغز استخوان و بمقدار کمتر در لکوسیت های خون محیطی مشاهده شد. کاریوتیپ (کشت لکوسیت های خون محیطی) بیمار طبیعی بود.

در مدت چند ماهی که بیمار در بخش تحت نظر بود چندبار دچار



شکل شماره ۱

و پهن، استخوان جناغ بجلو برجسته و قطر قدامی خلفی قفسه سینه زیاد شده بود (شکل ۱). فواصل اندامها بزرگتر و حجم عضلات آنها کمتر از معمول بنظر میرسید. قد ۱۲۴ سانتیمتر، فاصله دو دست باز span ۱۲۶ سانتیمتر، قسمت فوقانی بدن (از برجستگی عانه بیالا) ۵۷ سانتیمتر و قسمت تحتانی ۶۴ سانتیمتر، فاصله برجستگی عانه تا قسمت فوقانی جناغ ۳۷ سانتیمتر و وزن بیمار ۲۵ کیلوگرم بود. لوردوز کمری و سیفوز مهره های پشتی شدیدتر شده اسکلیوز خفیفی در ناحیه پشت وجود داشت. راه رفتن بیمار مشکل بود و بیشتر بکمک فواصل لگنی-رانی انجام میگرفت. زانوها بعلت تغییر شکل والگوم در موقع راه رفتن بهم میخوردند (Knock-knee). مچ پاها تغییر شکل واروس داشتند.

حرکات پاسیو و آکتیو تمام مفاصل محدود و کم و بیش دردناک بودند. در اندام فوقانی بالا بردن شانه ها کمی محدود شده بود، خم و باز کردن آرنجها و خم کردن مچ دست محدودیت بیشتری داشتند و حرکات مفاصل کف دستی - انگشتی و بندهای انگشتان دست شدیداً محدود شده بود. آنکیلوز نسبی مفاصل بنده ای انگشتان و مچ دست در حال خمیده و کف دستی - انگشتی ها در حال باز شده مجموعاً تغییر شکل پنجه مانند در دستها Claw hands ایجاد کرده بود (شکل ۲). در اندام تحتانی حرکات گردش بخارج و دور کردن رانها، خم و باز کردن زانوها و مفاصل انگشتان شدیداً محدود شده بود، حرکات مچ پاها و مفاصل کف پائی کمتر محدود شده و حرکات جانبی زانوها بیش از معمول بودند. خم کردن کمر بجلو و عقب و طرفین و همچنین حرکات گردن کمی محدودیت پیدا کرده بودند.

و حرکات آنها محدود بود. محدودیت حرکات در مفاصل شانه و رانی-خاصه ای کمتر و در مفاصل آرنج، زانو و بخصوص در مچ پاها و دستها و همچنین در مفاصل کوچک اندامها شدید بود. آنکیلوز غیر قرینه مفاصل اندام تحتانی و آنکیلوز شدیدتر یکی از زانوها در وضع خمیده سبب عدم تقارن اندام تحتانی و پائین قرار گرفتن طرف راست لگن و اسکلیوز مهره های کمری شده بود. دستها تغییر شکل پیدا کرده پنجه ای شده بودند و عضلات ساق پاها کمی آتروفیک بنظر میآمد.

در معاینه عمومی: قلب، ریتین، کبد، طحال، غدد لنفاوی و دستگاه عصبی و اورژنیتال طبیعی و مشخصات جنسی ثانوی زنانه و طبیعی بودند. دید بیمار طبیعی بود. در معاینه قرینه چشم با slit lamp هیچگونه کدورتی مشاهده نشد. ته چشم ضایعه ای نداشت. شنوایی بیمار و نتیجه امتحان ادیومتری در حد طبیعی بود. نکات مثبت در آزمایشهای عادی خون، ادرار و مدفوع وجود کم خونی خفیف هیپوکروم نرموسیت با همو گلوبین ۱۱/۸ گرم درصد، هماتوکریت ۴۰ درصد، ائوزینوفیلی ۸ درصد و وجود تخم آسکاریس در مدفوع بود. در مغز استخوان سلولاریته طبیعی و ذخیره آهن کاهش یافته بود.

در الکتروفورز پروتئینهای سرم افزایش گلوبولین آلفا ۲ (۱۹٪) مشاهده شد.

آزمایش ادرار برای کاندروئیتین سولفات B برش spot test منفی و مقدار کل موکوپلی ساکاریدهای ادرار ۳/۲ میکروگرم برای هر میلیگرم کراتینین دفع شده در ادرار بود که در حد طبیعی است. در لکوسیت های خون محیطی و سلولهای مغز استخوان با رنگ آمیزی دایت و آبی تولوئیدین هیچ نوع ذرات غیر عادی یا متاکروماتیک دیده نشد، در رنگ آمیزی مغز استخوان با PAS از یاد جزئی ذرات رنگ گیر وجود داشت. در کروماتوگرافی آمینو اسیدهای ادرار با ستون زرین، ازدیاد دفع اسید گلو تامیک مشاهده شد.

انگل روده ای بیمار با پمپرازین، کم خونی او با آهن خوراکی و حملات تورم و در مفاصل بیمار با آسپیرین و بوتازولیدین درمان شد. چون استئوپوروز در دردهای بیمار مؤثر بنظر میرسید مدت کوتاهی نیز اتیل استرنول تجویز کردیم. بیمار با تخفیف جزئی درد و ناراحتی مفصلی از بیمارستان مرخص گردید.

بیمار سوم (پرونده شماره ۵۰۸۴ بایگانی بیمارستان پهلوی) علی ح، برادر ۱۲ ساله بیمار دوم، با درد و تغییر شکل مفاصل و محدودیت حرکات آنها و بطور کلی علائم مشابه ولی خفیف تر از دو بیمار قبلی بستری شد. راه رفتن بیمار مشکل و غیر عادی و همراه با درد مچ پاها بود. سابقه قبل از تولد، زایمان، دوره نوزادی و بطور کلی رشد و تکامل کودک تا ۴ سالگی طبیعی بود. در

درد مفاصل زانو و مچ پا شد. گرفتاری مفصلی در هر بار محدود به یک مفصل و با تورم جزئی همراه بود. حمله های درد بد درمان با آسپیرین جواب نسبی میداد. بعلت استئوپوروز شدید و عمومی بیمار برای مدت کوتاهی تحت درمان بایک آنابولیزان بادوز کم (اتیل استرنول ۲ تا ۱ میلیگرم در روز) قرار گرفت.

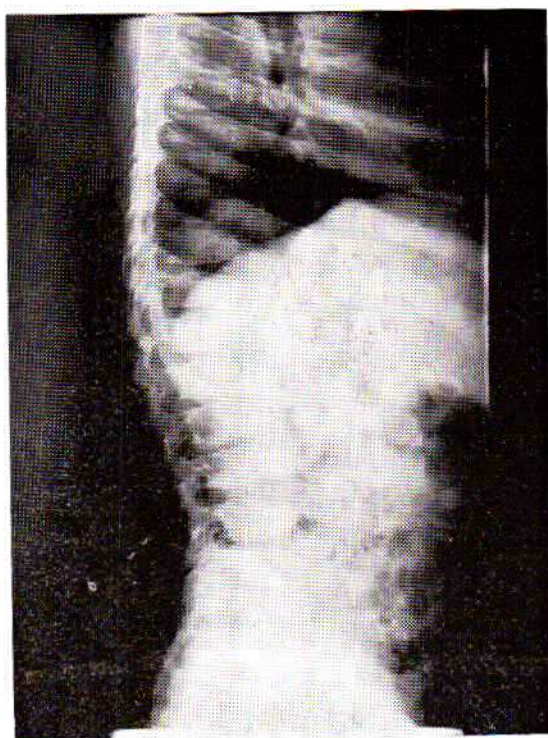
اگرچه جواب اولیه به این درمان خوب بود و سبب قطع موقت دردهای بیمار شد ولی چون بعد از ده روز درد با شدت اولیه برگشت کرد دارو را قطع کردیم.

بیمار دوم (پرونده شماره ۵۰۸۳ بایگانی بیمارستان پهلوی)، شمسی ح، دختر ۱۶ ساله، دختر عموی پدر و مادر بیمار اول، بعلت درد و محدودیت حرکات مفاصل بدنال مطالعه خانوادگی بیمار اول در تاریخ ۵۱/۲/۱۲ در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری شد. گذشته بیمار تا بروز بیماری فعلی طبیعی بود و عارضه مهمی را نشان نمیداد. در چهار یا پنج سالگی برای اولین بار دچار ناراحتی و درد مفاصل دست و پا شده بود. از همین هنگام پدر و مادر متوجه کوتاهی قد بیمار شده بودند و با بالا رفتن سن، کوتاهی قد واضحتر و بتدریج مفاصل او حجیم، پشت او خمیده و حرکاتش محدود شده بود. درمانهای انجام شده تماماً بی اثر مانده یا تأثیر جزئی و موقت داشتند. بیمار از نظر روانی و هوشی طبیعی بود و در منزل به قالی بافی اشتغال داشت. عادت ماهانه او از دو سال قبل از بستری شدن آغاز شده مرتب و معمولی بود. پدر و مادر بیمار دختر عمو و پسر عمو بودند. بیمار فرزند چهارم از ده فرزند خانواده بود. فرزند دوم و ششم در سنین کودکی بعلت بیماریهای عفونی فوت شده بودند. فرزند هفتم پسر دوازده ساله ای بود با علائمی مشابه همین بیمار (بیمار سوم) و بقیه خواهران و برادران وی سالم بودند.

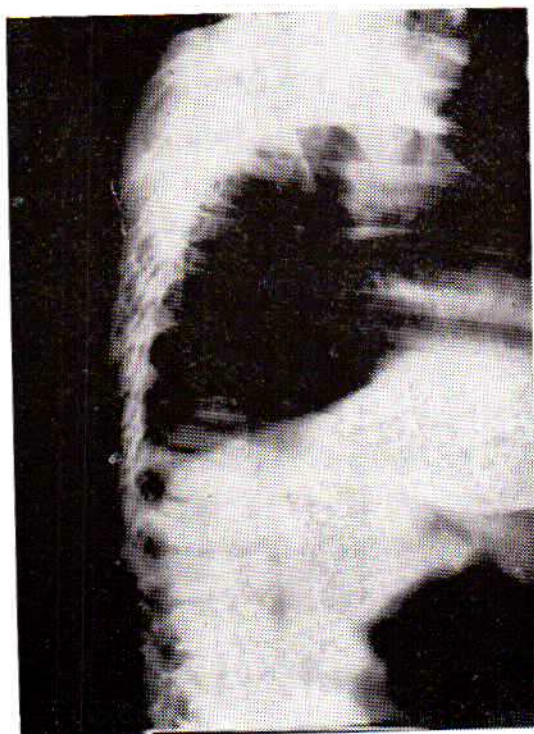
در معاینه، بیمار دچار قوز شدید در ناحیه کمری-پشتی و اسکولیوز خفیف ناحیه پشتی بود. گردن و تنه کوتاه، مفاصل اندامها حجیم و استخوان جناغ بطرف جلو برجسته بود و نوک انگشتان دست بیمار بقاعده استخوان کشکک میرسید. در حال ایستاده زانوی راست کمی خمیده میماند و بیمار برای تعادل بهتر در راه رفتن، ایستادن دست خود را بزائوی راست میگرفت. در موقع راه رفتن و سر و گردن و تنه در جلوی لگن و پاها قرار میگرفت و کف پای راست بعلت تغییر شکل و بالا قرار گرفتن قوس داخلی تماماً روی زمین قرار نمیگرفت. قد بیمار با تصحیح برای خمیدگی قامت ۱۳۷ سانتیمتر و فاصله دودست باز با تصحیح برای خمیدگیهای مفاصل ۱۵۸ سانتیمتر بود.

مفاصل اندامها حجیم، برجسته، متورم، کم و بیش آنکیلوزه

سطوح فوقانی و تحتانی جسم مهره‌ها محدب (شکل ۳) ولی در دو بیمار دیگر این سطوح کم و بیش مسطح بودند (شکل ۴).



شکل شماره ۳- رادیوگرافی ستون فقرات بیمار سوم



شکل شماره ۴- رادیوگرافی ستون فقرات بیمار دوم

هیپوپلازی جسم مهره‌ای در ناحیه کمری و مهره‌های پشتی تحتانی در قسمت جلو و بالا و همچنین در قسمت جلو و پائین نمای زبانی شکل

این سن ابتدا قوزکهای داخلی پاها و بعد سایر مفاصل متورم شده حرکات آنها محدود و دردناک میشود و ضمناً برجستگی قدامی قفسه صدری بوجود میآید.

قد ۱۱۷ سانتیمتر، فاصله دو دست باز ۱۲۳ سانتیمتر و قسمت تحتانی بدن (از پویس تا کف پا) ۶۲ سانتیمتر بود. در ملاحظه بیمار کوتاهی قامت بخصوص در قسمت تنه جلب توجه میکرد.

در حال ایستاده تنه کمی بجلو خمیده، قفسه صدری برجسته و شکم فرورفته بود. در هنگام راه رفتن زانوها در حال والگوم و نزدیک بهم قرار میگرفتند و اسکلیوز مختصری با تقعر سمت راست وجود داشت. محدودیت حرکات در تمام مفاصل اندامها شبیه دو بیمار قبلی ولی با شدت کمتری دیده میشد. محدودیت بیشتر در باز کردن مفاصل و آنکلیوز خفیف در وضعیت خمیدگی (فلکسیون) بود. تمامی مفاصل اندامها کم و بیش درشت و هیپرتروفیک بنظر میرسیدند.

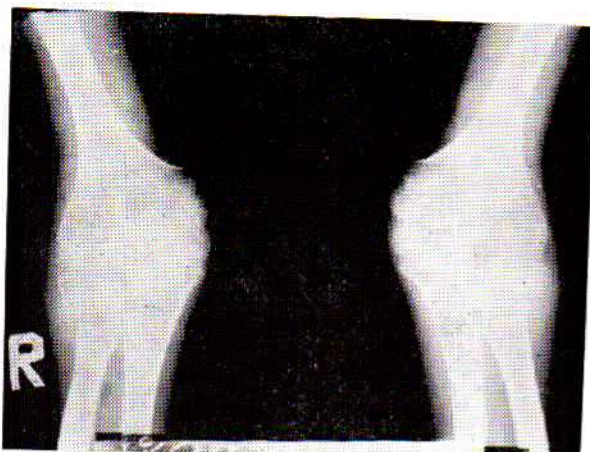
محدودیت حرکات، آنکلیوز و هیپرتروفی در مفاصل دیستال شدیدتر و اختلال عملی در مفاصل شانه و کوکسوفمورال نسبتاً جزئی بود. درستون فقرات نیز همه حرکات بخصوص اکستانسیون و خم شدن بطرف چپ کمی محدود شده بود.

در معاینه عمومی: قلب، ریه، کبد، طحال، سیستم لنفاوی و دستگاههای ادراری تناسلی، اعصاب و گوارش سالم بنظر میرسیدند. چشمها سالم و دید طبیعی بود. قرنیه و ته چشم ضایعه‌ای نشان نمیدادند. شنوایی بیمار در حد طبیعی و رشد روانی او مطابق سن بود.

در آزمایشهای معمولی خون، ادرار و مدفوع آثار مرضی وجود ۱۲ درصد اتوزینوفیل در خون محیطی و تخم آسکاریس در مدفوع بود. الکتروفورز پروتئینهای سرم ازدیاد جزئی گلوبولین آلفا ۲ (۱۴٪) را نشان میداد. مغز استخوان از نظر سلولی و ذخیره آهن طبیعی و امتحان ادرار برای کاندروئیتین سولفات B با روش spot test منفی بود. در رنگ آمیزی خون محیطی و مغز استخوان بارنگهای رایت و آبی تو لوفیدین هیچگونه گرانولاسیون غیر طبیعی دیده نشد. در رنگ آمیزی با PAS در بعضی از سلولهای دسته میلوئید مغز استخوان تجمع مواد رنگ گیر مشاهده شد. در مقایسه با موارد سالم مقدار این مواد مختصری بیش از طبیعی بود.

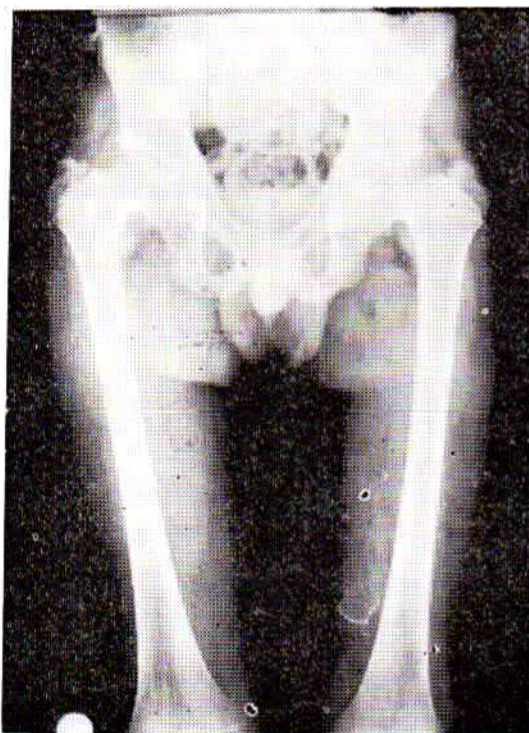
مطالعات بیماران از نظر رادیولوژی: نتیجه رادیوگرافی در تمام بیماران کم و بیش شبیه بود و نکات زیر جلب توجه میکرد. - رادیوگرافی جمجمه بطور کلی طبیعی بود و جز بزرگی سینوس فروتال در بیمار سوم نکته مهمی وجود نداشت.

- کم شدن ارتفاع جسم مهره‌های Platypondyl یا Vertebra plana در سرتاسر ستون فقرات همه بیماران به چشم میخورد و این تغییر در ناحیه کمری شدیدتر بود. در بیمار سوم که جوانتر بود



شکل شماره ۷- رادیوگرافی زانوی بیمار اول.

تغییر شکل والگوم زانوها در همه بیماران وجود داشت (شکل ۷).
- استئوپوروز در عموم مهره‌ها و اندامها وجود داشت که در بیمار سوم شدیدتر بود.



شکل شماره ۸- رادیوگرافی لگن و ران بیمار سوم.

- گرفتاری متافیز در بعضی از استخوانهای دراز مشاهده میشد که فقط در متافیز سرفوقانی استخوان ران شدید بود (شکل ۸ و ۵).
رویه‌رفته گرفتاری متافیزها جزئی و ثانوی بنظر میرسید.

مطالعه خانوادگی : بدنبال مراجعه بیمار اول به بخش، مطالعه‌ای در محل زندگی او بعمل آمد. خانواده بیمار در دهستان راوند کاشان زندگی میکردند و نسلهای متوالی از اجداد و کسان اوساکن

Tonguing defect ایجاد کرده بود. سطوح مفصلی مهره‌ها بخصوص در ناحیه کمری نامنظم بودند. ارتفاع دیسکهای بین مهره‌ای کم شده بود.

- قفسه سینه کوتاه و در تمام جهات پهن شده و دنده‌ها افقی‌تر از معمول قرار گرفته انتهای قدامی آنها پهن و بادبزنی و انتهای خلفی آنها باریک Paddle-shaped شده بود.

- لگن رویه‌رفته تنگ، قطر قدامی خلفی آن زیاد و قطر عرضی کم شده و بالهای ایلیاک کوچک بوده نمای بادبزنی معمولی Flaring را نداشتند. سر استخوان ران حجیم و نامنظم، گردن استخوان ران کوتاه و دچار تغییر شکل وارا Coxa vara بود (شکل ۵).



شکل شماره ۹- رادیوگرافی لگن بیمار دوم.

- حجیم شدن انتهای اپیفیزر در استخوانهای دراز تمام اندامها و استخوانهای ترقوه مشهود بود. سطوح مفصلی نامنظم بود و در بعضی از مفاصل مثل زانو و آتر فالانژین دیستال بعلت آنکیلوز ایجاد شده این سطوح بخوبی قابل تمیز نبودند (شکل ۶ و ۷).



شکل شماره ۱۰- رادیوگرافی دست بیمار اول.

شدت ابتلای مفاصل بحدی بود که تغییر مکان بیمار فقط با عصا و کمک دیگران ممکن میشد. وی از نظر هوشی طبیعی بود. دیدی خوب و قرنیهای بدون کدورت داشت. بنابر گفته او خواهرش از نظر قامت و شکل استخوانی و مفصلی کاملاً شبیه او بوده است. خود این بیمار نیز ظاهری همانند بیماران دیگر داشت ولی امکان مطالعه آزمایشگاهی و رادیولوژی را در او پیدا نشد.

این بیمار با دختری که ظاهراً بستگی نزدیکی با او نداشت ازدواج کرده بود. محصول این ازدواج پنج فرزند بود که یا مرده بدنیا آمده و یا در هفته اول زندگی فوت شده بودند. فرزند ششم آنان نیز در سن یکسالگی بعلت بیماری نامعلومی فوت کرده بود. هیچکدام از این شش فرزند ظاهراً تغییرات استخوانی و مفصلی نداشتند. بطوری که از شجره خانوادگی پیداست هیچکدام از والدین بیماران گرفتار بیماری نبودند. فقط پدر بیمار اول قد نسبتاً کوتاهی در حدود ۱۵۵ سانتیمتر داشت و شکایت میکرد که از سی سالگی گاه بگاه دچار درد مفاصل بزرگ و کوچک اندامها شده است. بیماران اول تاسوم، والدین همخون داشتند و اگرچه قرابت پدر و مادر بیماران چهارم و پنجم مسلم نبود ولی خود بیماران و اعضای دیگر خانواده احتمال این قرابت را رد نمیکردند.

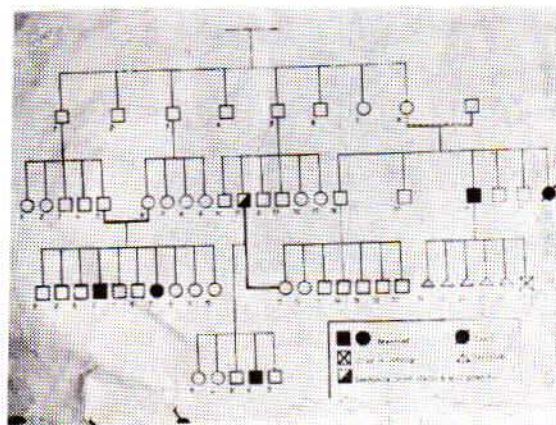
بساد نظر گرفتن وجود پنج بیمار در یک شجره خانوادگی، بروز بیماری در هر دو جنس تقریباً با شدت و شیوع مشابه، بستگی خانوادگی نزدیک والدین و عدم ابتلای خود آنها بنظر میرسد که بیماری بصورت یک صفت مغلوب ساده autosomal recessive منتقل شده و در صورتیکه بتوان ناراحتیهای مفصلی و قد کوتاه پدر بیمار اول را تظاهراتی از بیماری دانست باید فرض کرد که این تظاهرات خفیف حالت هتروزیگوتی میباشد.

بحث:

مطالعه بالینی و خانوادگی بیماران فوق وجود یک دیسپلازی استخوانی ارثی را در این بیماران نشان میدهد که از نظر رادیولوژی با کم بودن ارتفاع مهرها و گرفتاری اپیفیزهای استخوانهای دراز در دسته دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیزر قرار میگیرد (۵). علائم مهم بالینی و رادیولوژی انواعی از این دیسپلازیها که در تشخیص افتراقی بیماران ما بیشتر مطرح میشوند در جدول شماره ۲۰۹ با علائم این بیماران مقایسه شده اند.

شناخته شده ترین و شاید شایع ترین نوع این دیسپلازیها مرض مورکیو است که نوعی از موکوپلی ساکاریدوزها می باشد. این بیماری از نظر بالینی بایک نانیسم همراه کوتاهی تنه و گردن و تغییر شکل متمایز استخوان بندی و کدورت قرنیه مشخص میشود (۸۶۲۰)،

همین ده بودند. جمعاً در حدود ۲۰۰ خانوار با نام خانوادگی بیمار در این روستا زندگی میکردند که همگی بستگی خانوادگی داشتند.



شکل شماره ۹- شجره خانوادگی بیماران.

ضمن تهیه و مطالعه شجره خانوادگی بیماران (شکل ۹) والدین، برادران و خواهران بیماران مورد معاینه قرار گرفتند و سلامت سایر افراد از نظر ابتلا به هر نوع بیماری استخوانی باسئوالات مکرر و مبسوط قطعی شد. علاوه بر این موارد، مورد چهارم و پنجم این بیماری نیز در این خانواده پیدا شد. مورد چهارم زنی بود که در سن ۳۵ سالگی با مرض تبار نامعلومی فوت کرده و ظاهراً از ابتدای کودکی دچار بیماری مشابهی با کوتاهی قد و تغییر شکل و محدودیت حرکات مفاصل اندامها بود. این زن هرگز ازدواج نکرده بود و فرزندی نداشت. مورد پنجم (رضا ح. برادر این زن) مرد پنجاه ساله ای بود که قد کوتاه و مفاصل حجیم و آنکیلوزه داشت (شکل ۱۰).



شکل شماره ۱۰

جدول ۱- مقایسه بالینی و آزمایشگاهی انواع دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیز و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	شکن پسودو آکوندروپلاستیک SED	بیماران این گزارش
کوتاهی قد	++	++	+	++++	++
کوتاهی شدیدتر تنه	+	+	+	±	+
عقب افتادگی روانی	±	+	-	-	-
سن شروع بیماری	۴-۲ سالگی	تولد	۵-۱۴ سالگی	اوایل کودکی	۲-۴ سالگی
کدورت قرنیه	+	-	-	-	-
میوپی	-	±	-	-	-
رتینیت	-	±	-	-	-
گرانولهای متاکروماتیک	+	-	-	-	-
کراتوسولفاتوری	+	-	-	-	-
توارث	مغلوب اتوزومی	غالب اتوزومی	مغلوب بسته جنس	غالب اتوزومی	مغلوب اتوزومی
اسپوندیلو آرتروز زودرس	+	-	++	-	++++

جدول ۲- مقایسه رادیولوژیک انواع دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیز و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	SED پسودو آکوندروپلاستیک	بیماران مورد بحث
صاف شدن مهره ها (پلاتی اسپوندیلی)	+++	++	+	+	++
نازک شدن دیسک بین مهره ای	-	+	++	-	+
هیپوپلازی زائده ادونتوئید	+	+	-	-	-
گرفتاری استخوانهای کف دست و پا و انگشتان	+++	±	-	+++	+++
تغییر شکل گردن استخوان ران	کو کساوالگا	کو کساوارا + کوتاه	کوتاه	کوتاه	کو کساوارا + کوتاه
بالهای خاصه	پهن و بادبزنی	کوتاه	کوچک	طبیعی	کوتاه
استخوانی شدن پو بیس	عقب افتاده	عقب افتاده	طبیعی	کمی عقب افتاده	طبیعی

از نظر رادیولوژی (۹ و ۱۰) علاوه بر کم شدن ارتفاع مهره ها هیپوپلازی زائده ادونتوئید در ستون فقرات گردنی، تغییر شکل گردن استخوان ران بصورت کو کساوالگا و گرفتاری نسبتاً شدید استخوانهای کف دست و پا، انگشتان و بخصوص تغییر شکل مشخص سر نیزه ای شکل در استخوانهای کarp وجود دارند. این بیماری همراه کراتوسولفاتوری میباشد و بصورت صفت اتوزومال مغلوب منتقل میشود. تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی رادر لکوسیت های خون محیطی میتوان بصورت گرانولهای متاکروماتیک که باتولوئیدین آبی، رنگ میگیرنده مشاهده کرد (۲).

متجاوز از چهل سال پیش که Morquio و Brailsford نمای بالینی و رادیولوژیک این بیماری را شرح دادند تا کشف ازدیاد دفع موکوپلی ساکاریدها در این بیماری، بیماران مختلفی تحت این نام و بعنوان مواردی از این بیماری تشخیص داده شده گزارش شدند. امروزه روشن است که بسیاری از این بیماران مواردی از دیسپلازیهای دیگر استخوانی مثل SED مادرزادی، SED دیررس، نانسم دیاستروفیک و دیسپلازی اپیفیز متعدد بوده اند که اکنون بامشخصات عدم ازدیاد موکوپلی ساکاریدهای ادراری و اختلالات بالینی و رادیولوژی دیگر از هم تمیز داده میشوند.

وجود دارد (۱۲۵). بیماران ما با شروع زودرس، شدت علائم تغییر شکلهای استخوانی مفصلی و وجود بیماری در هر دو جنس از بیماران دچار SED دیررس متمایز میباشند.

دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیز مادرزاد SED congenita شباهت بالینی و رادیولوژی بیشتری به بیماران شرح داده شده در این گزارش دارد. این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۶۶ بصورت بیماری جداگانه‌ای توسط Spranger شرح داده شد (۱۳) و از آن تاریخ بعد موارد متعدد دیگری از این بیماری به گزارش اولیه ا اضافه شده است (۱۴ و ۱۵). بنابراین بعضی از نوشته‌ها این بیماری را شایعتر از مرض مورکیو میباشند (۱۶). حدود کوتاهی قد متفاوت است ولی معمولاً از همان سالهای اول زندگی جلب توجه میکند. کوتاهی قامت، ناهنجاریهای استخوان بندی و علائم رادیولوژی بیماری گاهی در نوزاد نیز قابل تشخیص است. طول قامت بیمار بالغ بین ۹۲ تا ۱۳۰ سانتیمتر گزارش شده است. گردن، تنه و قسمتهای پروکسیمال اندامها کوتاه هستند و قسمتهای دیستال اندامها طول و شکل نسبتاً طبیعی دارند. تغییر شکل والگومزانوها، واروس گردن استخوان ران، تشدید سیفوز پشتی و لوردوز کمری و گاهی اسکلیوز در ناحیه پشتی دیده میشود. قفسه سینه بشکلی شکل است و گاهی سینه کبوتری و شیارهای موسوم به Harrison دیده میشوند. چهره‌ای مسطح با همپرتلوریزم و شکافهای پلکی مورب مغولی شکل برای این بیماری توصیف شده است. باز ماندن شکاف کاهی و پای ناهنجار بصورت Talipes varus در این بیماران شایع است. تونوس عضلانی طبیعی یا نقصان یافته میباشد که در این صورت اختلال حرکتی بیمار را تشدید مینماید. تعادل بیمار معمولاً مختل و راه رفتن او مستانه است. اختلال چشمی بصورت میوپی با دژنراسانس و جدا شدن رتین بنیهائی یا توآماد ریش از نیمی از بیماران دیده شده ولی قرنیه همیشه سالم بوده کدورت آن مشاهده نشده است (۱۴). ستون فقرات، لگن و سر و گردن محل تغییرات عمده رادیولوژی میباشند. علائم مهم رادیولوژیک بیماری از این قرارند (۱۴).

- کندی و عقب افتادگی استخوانی شدن مراکز استخوان ساز اپیفیزهای انتهائی استخوانهای دراز و مراکز طرفی تنه مهره‌ای.
- پلاتی اسپوندیلی منتشر و غالباً کم شدن بیشتر ارتفاع در قسمت خلفی مهره‌ها که بانمای بیضوی، گلابی شکل یا دوزنقه‌ای درعکس نیمرخ، نقص استخوانی شدن در قسمت بالائی و پایینی سطح قدامی مهره‌ها بخصوص در ناحیه کمری و پشتی پائین که گاهی سبب بروز نقص زبانی شکل Tonguing defect در رادیوگرافی لاترال میشود، با ازدیاد سن وجود پلاتی اسپوندیلی شدید بازرتر ولی شکل مهره‌ها بخصوص مهره‌های کمری طبیعی تر شده

از سوی دیگر بعضی از علائم بیماری مورکیو مثل کدورت قرنیه که در گزارشهای اصلی مورکیو و بریلز فوردر ذکر نشده بود امروزه جزو علائم ثابت و قطعی بیماری شمرده میشوند که در تمام بیمارانی که بسنین بلوغ برسند بوجود می‌آیند (۸۹۲).

در بیماران موضوع این گزارش اگرچه شباهت ظاهری فراوان با بیماران دچار مرض مورکیو و سابقه خانوادگی و وضع توارث مشابهی با آنان دیده میشود ولی از نظر بالینی بانبودن کدورت قرنیه و از نظر رادیولوژی با وجود تغییر واروس در گردن استخوان ران، نبودن تغییرات سرئیزه‌ای بخصوص در استخوانهای متاکارپ و نبودن هیپوپلازی زائده ادوتئوئید احتمال بیماری مورکیو بعید بنظر میرسد. بعلاوه در بیماری مورکیو بخلاف آنچه در بیماران ما دیده شد، شلی و ازدیاد دامنه حرکات در مفاصل موجود است و محدودیت حرکات و آنکیلوز در صورت پیدایش، دیررس و نادر است (۲). بالاخره باطبیعی بودن دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها می‌توان این تشخیص را بطور قطع رد نمود.

دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیز دیررس SED tarda که برای اولین بار Maroteaux و همکارانش آنرا بشکل یک مرض مستقل شناخته و توصیف کردند (۱۱) فقط در مردان دیده شده است و بصورت کوتاهی خفیف قامت همراه اسپوندیلو آرتروز زودرس تظاهرات مینماید. کندی رشد و تغییرات رادیولوژیک استخوان بندی، ممکن است بین ۵ تا ۱۰ سالگی نیز قابل تشخیص باشد ولی معمولاً علائم تا دوران بلوغ واضح نبوده توجه چندانی را جلب نمیکند. پلاتی اسپوندیلی خفیفتر از بیماری مورکیو میباشد و اگرچه در تمام طول ستون مهره‌ای دیده میشود فقط در ناحیه پشتی قابل توجه است. ارتفاع دیسکهای بین مهره‌ای کمتر از معمول است. علائم استئوپروتیک سبب بروز درد پشت، لگن و مفاصل دیگر و همچنین محدودیت حرکت میشوند. اسپوندیلو آرتروز زودرس در اوایل جوانی پیدا میشود. قد بیماران بالغ بین ۱۳۰ تا ۱۵۵ سانتیمتر گزارش شده است. رویهمرفته بیماری خفیف و محدود با استخوانها بوده هیچگونه ضایعه‌ای در خارج از استخوانها و مفاصل بوجود نمی‌آورد. بیماری بصورت صفت مغلوب بسته بجنس منتقل میشود و تا بحال هیچ نوع علامت هبستولوژیک یا بیوشیمیک که حاکی از یک اختلال متابولسم باشد در این بیماری دیده نشده است. شروع دیررس، نبودن اختلالات خارج از استخوان بندی بخصوص نبودن کدورت قرنیه، عدم بروز بیماری در زنان و نبودن کراتوسولفاتوری و باعلازم هیستوشیمیک تجمع مواد موکوپلی ساکارییدی در لکوسیتها وجوه افتراق این بیماری از اشکال خفیف بیماری مورکیو میباشد. بعلاوه تفاوتهای مشخصی نیز از نظر رادیولوژی در دو بیماری

وراثت از نوع اتوزومال غالب را که در SED مادرزادی گزارش شده است رد مینماید. بعلاوه نبودن علائم چشمی در بیماران ما این اختلاف را تقویت می کند.

Kniest در سال ۱۹۵۲ یک نوع بیماری استخوانی را شرح داد که در آن علائم بالینی که در هنگام تولد وجود دارد یادرمایهای اول زندگی ظاهر میشود عبارتست از کوتاهی قد همراه کوتاهی و خمیدگی اندامها، کوتاهی تنه و قیافه بخصوص باچهره مدور و ریشه بینی صاف. میوپی و کری نیز در این بیماران شایع است (۱۷). شباهت عمده ای که بین این بیماری و گرفتاری بیماران ما وجود دارد در ابتلای زودرس و فاصل اندامها همراه حجیم شدن آنها و بطور کلی آنکیلوز زودرس و گرفتاری مفاصل کوچک دستها میباشد. معهذ گرفتاری اولیه و شدید متافیز در این بیماری، وراثت اتوزومال غالب و شیوع نزدیک بینی و کری آنرا از بیماران ما جدا مینماید. بعلاوه باید در نظر داشت که شخصیت مستقل بیماری شرح داده شده توسط این مولف را میتوان هنوز مشکوک تلقی کرد بخصوص که بیماران مشابهی تحت عناوین متفاوت شرح داده شده اند (۱۸ و ۱۹).

بیماریهای استخوانی ارثی دیگر که در بحث تشخیص افتراقی این بیماران ممکن است مطرح شوند پسودو آکوندروپلازی و نانیسم متاتروپیک میباشد.

پسودو آکوندروپلازی (Pseudo-achondroplasia) به شکل آکوندروپلاستیک دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر SED, achondro plastic form نیز مشهور است. در مقایسه با بیماران ما، در این بیماری گرفتاری ستون فقرات کمتر، ابتلای متافیز در اندامها شدیدتر و شکل لگن طبیعی است (۱۹). بعقیده برخی باید این بیماری را در حقیقت شکلی از آکوندروپلازی با ابتلای شدید ستون فقرات دانست (۲۱).

در کوتاه قدی دیاستروفیک (Diastrophic dwarfism) تغییرات اصلی در اپیفیزهای استخوانهای دراز است که حجیم میشوند و سطوح مفصلی تدریجاً خراب شده محدودیت حرکات تا آنکیلوز کامل ممکن است کشیده شود. قسمتهای دیگر استخوان نیز گرفتار تغییراتی میباشد (۲۰). گرفتاری شدید دیستال اندامها حجیم شدن اپیفیزها با آنکیلوز مفصلی و طرز توارث اتوزومال مغلوب وجه اشتراک این بیماری با بیماران ما میباشد. معهذ علائم دیگر موجود در نانیسم دیاستروفیک مثل کوتاهی شدیدتر اندامها در مقایسه با کوتاهی تنه، ناهنجاری پاها Club feet، گوشها و شیوع شکاف کامی و از نظر رادیولوژیک نبودن پلاتی اسپوندیلی، ضخامت و کوتاهی استخوانهای دراز، پهن و بادبزنی شدن متافیزها، کوتاهی متاکارپها و متاتارسها و تغییر شکل مشخص متاکارپ اول و متاتارس اول این تشخیص را در بیماران ما رد میکند.

نازک بودن دیسکهای بین مهره ای در رادیوگرافی نمودار میگردد. در مهره های گردنی هیپوپلازی زائده ادونتوئید Odontoid process همیشه وجود دارد و از کودکی قابل تشخیص است.

پهن و کوتاه بودن قفسه سینه و گاهی بادبزنی شدن Flaring انتهای قدامی دنده ها و تقعر Cupping آنها. زوایای کوستوور-تبرال زیاد شده دنده ها افقی تر از معمول میباشد و انتهای خلفی باریک آنها گاهی نمای پاروئی شکل Paddling ایجاد میکند.

تأخیر استخوانی شدن استخوان پویس.

تأخیر و نامنظمی استخوانی شدن سرفمور، کوکسا و اداری شدید و تر و کانتر بالاتر از معمول.

کوتاه بودن قسمت پروکسیمال اندامها.

استخوانهای دست و پا رویهمرفته شکل طبیعی داشته ضایعات مهمی ندارند جز اینکه در اکثر موارد مراکز استخوان سازی اپیفیز فرعی معمولاً در اواخر دوره کودکی و در بالین دیده میشود.

چون در گزارشهای موجود بستگی خانوادگی پدر و مادر و گرفتاری مکرر فرزندان، والدین سالم یافت نشده و بعلاوه مواردی از انتقال بیماری از مادر به فرزند مشاهده شده است بنظر میرسد توارث بیماری از نوع اتوزومال غالب باشد (۱۴). این نوع انتقال ارثی بیشتر بودن تعداد مردان مبتلا را توجیه نمینماید و احتمال تأثیر جنسیت بر روی تظاهرات بیماری را مطرح میکند. تاکنون هیچگونه اختلال متابولیکی در این بیماری دیده نشده است و موکوپلی ساکاریدهای ادراری همیشه در حد طبیعی بوده اند. در گزارش اولیه Spranger بوجود آنکلوزیو نهایی ریز متاکروماتیک در لنفوسیتها اشاره شده است.

این بیماری که تا مدتها بعلت شباهت ظاهری زیاد بخصوص در دوران کودکی با مرض مورکیو اشتباه میشد امروزه با نبودن کدورت قرنی، اختلالات رادیولوژیک بخصوص در لگن و سراسخوان ران، طبیعی بودن مقدار موکوپلی ساکاریدهای ادرار و شکل توارث متفاوت تمیز داده میشود. شباهت ظاهری و نزدیکی علائم بیماران ما به این بیماری چشمگیر است. با وجودی که در سابقه همه این بیماران سلامت کامل چند سال ابتدای زندگی مفایر با تشخیص این بیماری است، بعلت عدم اطمینان بدقیق بودن این سابقه و امکان وجود علائمی در هنگام تولد که به آنها توجه نشده باشد رد این تشخیص تنها بر این پایه ممکن نیست. ولی گرفتاری شدید قسمتهای تحتانی اندامها و مفاصل کوچک دستها و همچنین ظاهر طبیعی زائده ادونتوئید در این بیماران با آنچه در SED مادرزادی دیده میشود مفایر است. همچنین بستگی خانوادگی نزدیک بیماران و والدین آنان و سلامت پدر و مادر که در توارث مغلوب دیده میشود امکان

خلاصه :

مطالعات بیشتر از نظر رادیولوژی، ژنتیک و بیوشیمی در بیماران دچار دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیزر ارثی سبب شناخته شدن بیماریهای مختلفی شده است که از مرض مورکیو متمایز میباشند. در این مقاله خانواده ای با پنج بیمار دچار نوعی از این دیسپلازیها گزارش شده است. بیماری در سه چهار سالگی و یازدهم شروع شده و علائم عمده آن : کندی رشد طولی باشدت بیشتر در ناحیه تنه همراه پلاتی اسپوندیلی عمومی در رادیوگرافی، پیدایش اسپوندیلو ارتريت زودرس همراه درد و محدودیت حرکات مفاصل و حجیم شدن اپیفیزها و تخریب سطوح مفصلی در رادیوگرافی باشدت بیشتر در مفاصل دیستال اندامها، کوکسا والگیا و تغییر شکل لگن و قفسه سینه میباشد. رشد روانی طبیعی است و قسمتهای مختلف چشم سالم میمانند. دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها طبیعی و دفع اسید گلو تامیک در ادرار بیش از طبیعی است. بیماری ب شکل اتوزومال مغلوب منتقل میشود. بنظر میرسد که نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر با تصویر بالینی این بیماران و توارث مغلوب اتوزومی تاکنون گزارش نشده است.

علائم کوتاه قدی متاتروپیک (Metatropic dwarfism) از بدو تولد بصورت تنه های مهره ای رشد نکرده، متافیزهای پهن و بادبزنی شده و هیپرپلازی تر و کاترها وجود دارد و در سالهای بعد تدریجاً سیفوسکلئوز شدید و تغییر شکل لگن بصورت پهن و بادبزنی شدن بالهای ابلهک پیدا میشوند (۲۲). تغییرات لگن و مهره ها و نمای متافیزها در بیماران ماکاملاً با آنچه در این بیماری دیده میشود متفاوت است.

بادر نظر گرفتن نکات تشخیصی شرح داده شده در بالا بنظر میرسد که بیماری این خانواده نوع تازه ای از دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیزر باشد. در غیر این صورت باید فرض کرد که بیماری نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر مادرزادی با ابتلای شدید دیستال اندامها و وراثت اتوزومال مغلوب باشد. با پیدا نشدن علائم هیستولوژیک تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی و طبیعی بودن مقدار دفع آنها احتمال وجود اختلالی در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها بعید بنظر میرسد.

معهدا اهمیت و توجه از دیاد اسید گلو تامیک در ادرار و از دیاد مواد رنگ گیر با PAS حاکی از وجود آنومالی متابولیک نامعلومی در این بیماری است ولی ارتباط این دو یافته با علائم بالینی بیماری در حال حاضر بر ما مجهول است.

REFERENCES:

- 1- MORQUIO, L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale, Arch. Méd. Enf. 32:129 (1929).
- 2- McKUSICK, V.A. Heritable Disorders of Connective Tissue, Third Ed., C.V. Mosby Co., St Louis, USA (1966).
- 3- ZELLWEGER H., PONSETI I.V., PEDRINI, V. et al. Morquio-Ulrich's disease, J. Ped., 59:549 (1961).
- 4- PEDRINI, V., LENUZZI, L. and ZAMBOTTI, V. Isolation and Purification of Kertosulfate in the urine of patients with Morquio-Ulrich Disease, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 110 :847 (1962).
- 5- RUBIN, Ph. Dynamic Classification of Bone Diseases, Year Book Med. Pub., Chicago, USA (1964).
- 6- Nomenclature for Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones, J. of Ped. 78:177 (1971).
- 7- TELLER, W.M., BURKE E.C., ROSEVEAR J.W. et al. Urinary Excretion of Acid Muchopolysaccharides in Normal Children and in Gargoylism. J. Lab. & Clin. Med., 59, 95 (1962).
- 8- MAROTEAUX, P., LAMY, M. et FOUCHER M. La maladie de Morquio. Presse Med. 71:2091 (1963).
- 9- LANGER, L.O. and CAREY, L.S. The roengenographie features of KS muchopolysaccharidosis of Morquio, Am. J. Roengenol. 97:1 (1966).
- 10- CAFFEY, J. Pediatric X-ray Diagnosis. Sixth Edition, Year Book Pub., Chicago (1973).
- 11- MAROTEAUX, P., LAMY, M. et BERNARD, J. La dysplasie spondylo-epiphysaire tardive, Presse Méd., 65 : 1205 (1957).

- 12- LANGER, L.O. Spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. Radiology, 82:833(1964).
- 13- SPRANGER, J. and WIEDMANN H.R. Dysplasia Spondylo-epiphysaria congenita, Helv. Pediat. Acta, 21: 598 (1966).
- 14- SPRANGER, J.W. & LANGER, L.O. Spondylo-epiphyseal dysplasia congenita Radiology, 94:313 (1970).
- 15- KOZLOWSKI, K., BITTEL-DOBZYNSKA, N. and BUDZYNSKA, A. Spondylo-epiphyseal dysplasia congenita, Ann. Radiol., 11:367 (1968).
- 16- MICHAELIS, E., KEMPERDICK, H. and SPRANGER, J.W. Dysplasia spondylo-epiphysaria congenita, Fortschr. Röntgenstr., 119: 429 (1973).
- 17- KNIEST, W. Zur Abgrenzung der Dysostosis Enchondralis von der Chondrodystrophie. Z. Kinderhk., 70: 633 (1962).
- 18- MAROTEAUX, P. and SPRANGER, J. La maladie de Kniest. Arch. Franc. Ped. 30:735 (1973).
- 19- MAROTEAUX, P. LAMY, M. Les formes pseudo-achondroplasiques des dysplasies spondylo-epiphysaires, Presse Méd. 67: 383 (1959).
- 20- LAMY, M. and MAROTEAUX, P. Le Nanisme diastrophique. Presse Méd., 68 : 1977 (1960).
21. WALKER, B.A., SCOTT, C.I. HALL, J.G. and McKUSICK, V.A. Diastrophic Dwarfism. Medicine, 51: 41 (1972).
- 22- LAROSE, J.H. and GAY, B.B. Metatropic dwarfism. Am. J. Roentgen., 106:156 (1969).