

سندرم ورنر

دکتر همایون آرام * دکتر وهاب فتوره چی **

مجله نظام پزشکی
سال پنجم، شماره ۱، صفحه ۱، سال ۲۵۳۵

فوت شده است. دوفزند دیگر از ازدواج دوم ظاهر آسالم میباشند. بیمار و خواهر او که در این مقاله مورد بحث میباشند حاصل سومین ازدواج پدر هستند.

آزمایش های بالینی: بیمار مردی است ۲۴ ساله، با قد کوتاه و هوش طبیعی که بطور قابل ملاحظه مسن تر از سن واقعی خود بنظر میرسد. وزن ۳۴ کیلوگرم، قد ۱۴۳ سانتیمتر و فشار خون $\frac{120}{80}$ میلیمتر جیوه میباشند. در معاینه چشم چپ ایریدوسیکلیت (Postoperative) همراه با چسبندگی مردمک و دیستروپی دو طرفی قرنی مشاهده شد. دلارنگوسکپی آتروفی منتشر مخاط حنجره و رنگ پریدگی یک سوم قدامی طنابهای صوتی مشهود و صدای بیمار زیر بود.

موهای سر کم پشت و غالباً خاکستری رنگ بنظر میرسید. پوست بدن عموماً نازک و خشک بوده و در انتهای لکه های کم رنگ قهوه ای رنگ (Freckling) وجود داشت. پوست دستها و پاها بخصوص انگشتان حالتی شبیه به اسکرودرما (Sclerodermoid) داشت. پوست آرنج و قوزک پا دچار هیپرکراتوز بود و زخمهای کوچکی روی قوزک پاها وجود داشت. موهای صورت بسیار کم و موهای زیر بغل و زهار ظریف و کمتر از طبیعی بود.

دستگاه تناسلی خارجی کوچکتر از طبیعی ولی متناسب با رشد جسمانی بیمار بود. میل جنسی، نعوذ و انزال بنا باظهار بیمار طبیعی بود. کبد قابل لمس و با اندازه ۴ سانتی متر در هیپوکوندر راست لمس میشد.

سندرم ورنر (Werner) از بیماریهای نادر ارثی است که دارای علامت بالینی مشخص میباشند. این بیماری اختلالهای دراعضاء مختلف بدن ایجاد نموده، موجب بروز علائم پیری زودرس میگردد. اولین بار، ورنر (۱) در سال ۱۹۰۴ آن را شرح داد و پس از او تا سال ۱۹۷۳ در نوشته های پزشکی دنیا، فقط ۱۲۶ مورد از این بیماری گزارش داده شده است (۲).

در این مقاله دو مورد بیماری ورنر (خواهر و برادر) در ایران شرح داده میشود.

بیمار اول - مرد ۲۴ ساله ای است که در سال ۱۳۵۰ بعلت اختلال در رشد جسمی و از دست دادن بینائی و زخمهای پوست قوزک پا به مرکز پزشکی پهلوی مراجعه نمود. بنا به اظهار بیمار، رشد جسمانی او تا ۱۵ سالگی طبیعی بوده، در ۱۸ سالگی موهای سر تدریجاً مایل بخاکستری شده و دچار اختلال بینائی گردیده است. پس از مراجعه به بیمارستان با تشخیص کاتاراکت چشم چپ مورد عمل جراحی قرار گرفته و پس از شش ماه چشم راست او نیز عمل شده و یکسال پس از عمل دوم بینائی خود را کاملاً از دست داده است. یکسال قبل از مراجعه به مرکز پزشکی پهلوی خشکی پوست، زخمهای قوزک پا، ادرار فراوان، پر خوری و تشنگی زیاد به دیگر علائم اضافه شده بود.

سوابق خانوادگی: مادر بیمار ۵۵ ساله و دارای سابقه فشار خون شریانی و فلج نیمه بدن میباشند. مرگ پدر بیمار در سن ۶۰ سالگی بعلت سینه پهلو بوده بقرار اطلاع مبتلا به سیفیلبیس نیز بوده است. یکی از فرزندان اولین ازدواج پدرنا بیناشده و بعلت نامعلومی

* تهران - خیابان ایران نوین - میدان ایران نوین - کوچه کامران - شماره ۹.

** بنیاد ملکه پهلوی - مرکز تحقیقات و درمانی قلب و عروق.

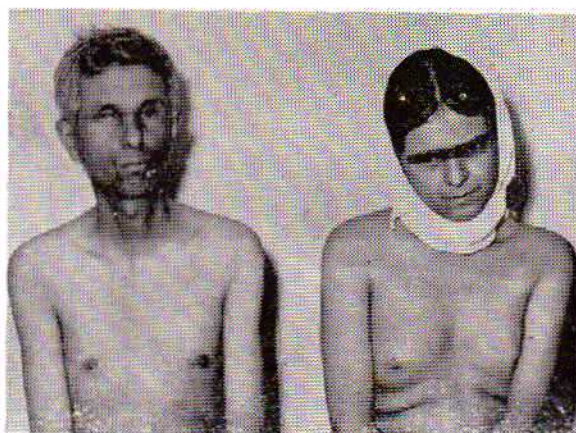
و دورس ۴۸ سانتی متر بود. صدای وی زیر (High Pitched) و در معاینه حنجره، رنگ پریدگی خفیف و آتروفی مخاط مشهود بود. طنابهای صوتی کلفت تر از طبیعی ولی حرکات آن عادی بنظر می رسید. طناب صوتی سمت راست نودولر (Nodular) بود که از اختصاصات سندرم ورنر میباشد. بیشتر موهای سر مایل به خاکستری و موهای زیر بغل و زهار ظریف و کم پشت بود.

پوست بیمار عموماً خشک و نازک و ماکولهای پراکنده مایل به قهوه ای روی ساعد و دست و پاها دیده میشد. روی گونهای بیمار، عروق بسیار کوچک و متسع (Telangiectasia) وجود داشت. پوست دستها اسکلرودرموتید و هیپرکراتوز قوزک پاها (بدون زخم) مشهود بود.

دستگاه تناسلی خارجی طبیعی ولی رحم در معاینه مقعدی کوچک بنظر میرسید. عضلات و اسناج زیر جلدی اندامهای فوقانی و تحتانی دچار آتروفی نسبی بودند.

امتحانات آزمایشگاهی: هموگلوبین ۱۵ گرم درصد، هماتوکریت ۴۴ درصد، گویچه سفید ۷۰۰۰ درمیلی متر مکعب با فرمول نسبتاً طبیعی و بلاکت طبیعی، قند خون ناشتا ۱۲۰ میلی گرم درصد (نیم ساعت پس از خوردن کلو کر ۲۲۰ میلی گرم درصد، یکساعت بعد ۱۸۵ میلی گرم درصد و دو ساعت بعد ۱۰۵ میلی گرم درصد)، ایزت اوره خون (BUN) ۳۱ میلی گرم درصد، کراتینی نین ۰/۵۸ میلی گرم درصد، اسید اوریک ۵/۶ میلی گرم درصد، الکسان فسفاتاز ۱۶ واحد کینگز آرمسترانگ درصد، BSP ۹ درصد پس از ۴۵ دقیقه، کلسیم ۱۰ میلی گرم درصد، فسفر ۳/۲ میلی گرم درصد، آزمایش باید ۱۳۱ پس از دو ساعت ۲۲ درصد و پس از ۴۴ ساعت ۴۴ درصد، T3 Resin ۲۶ درصد، Scan تیروتید طبیعی، کلسترول سرم ۲۳۵ میلی گرم درصد، سرعت رسوب گویچه های قرمز ۱۷ میلی متر در ساعت اول، VDRL منفی، در الکتروفرورز پروتئین های سرم آلبومین ۵۰ درصد و آلفایک ۲ کلو بولین ۲ درصد و آلفا دو کلو بولین ۱۴ درصد و بتا گلو بولین ۱۰ درصد و گاما کلو بولین ۲۴ درصد بود، زمان انعقاد (لی وایت) ۷ دقیقه، زمان سیلان (دوک) ۳ دقیقه، آزمایش های ادرار و مدفوع طبیعی، تست لاتکس برای آرتریت روماتوئید طبیعی بود.

رادیو گرافی های سینه، جمجمه، مری و معده طبیعی بودند. آزمایش پرتوشناسی استخوانها طبیعی و سن استخوانی (Bone Age) بیش از ۱۷ سال بود. در بافت برداری از پوست دست و پا، پرتنگی طبقه قاعد، ای اپی درم و کمی نسبی الیاف کولاجن مشاهده شد. بافت برداری عضله ساق پا میوپاتی اسنجاله ای خفیف نشان داد.



امتحانات آزمایشگاهی: هموگلوبین ۱۵ گرم درصد، گویچه سفید ۹۰۰۰ درمیلی متر مکعب با فرمول تقریباً طبیعی و تعداد پلاکت طبیعی، قند خون ناشتا ۲۷۰ میلی گرم درصد، آزمایش ادرار در دفعات مکرر وجود قند ++ تا +++ را نشان داد، ایزت اوره خون (BUN) ۶ میلی گرم درصد، کلسیم ۹/۶ میلی گرم درصد، فسفر ۳/۲ میلی گرم درصد، بیلی روبین توتال ۰/۳ میلی گرم درصد، SGOT ۴۰ واحد، فسفاتاز آلکان ۱۶ واحد کینگز آرمسترانگ، کدورت تیمول ۶ واحد، سفالین کلسترول منفی، فعالیت پروترومبین صد درصد، اندازه گیری یو I₁₃₁ در مدت دو ساعت ۲۳ درصد و در مدت ۲۴ ساعت ۲۱/۵ درصد، تیروکسین توتال سرم ۶ میلی گرم درصد.

رادیو گرافی های سینه و جمجمه و سایر استخوانها در حدود طبیعی و متناسب با رشد جسمی بیمار بود.

بافت برداری عضله ساق پا تغییرات مرضی نشان نداد.

میزان قند خون بیمار باروزانه ۲۵۰ میلی گرم کلو پروپامید کنترل گردید.

بیمار دوم: دختری است ۲۰ ساله (خواهر بیمار اول) و مجرد که تا سن ۱۴ سالگی دارای رشد جسمانی طبیعی بوده است. در ۱۹ سالگی مبتلا به کاتاراکت دوطرفی گردیده و در سال ۱۳۴۹، با تشخیص احتمالی کم کاری غده پاراتیروئید به مرکز پزشکی پهلوی معرفی گردید.

بجز بیماریهای معمولی دوران کودکی سابقه بیماری دیگری عمل جراحی نداشته و در سن ۱۴ سالگی متوجه تأخیر در رشد جسمانی خود میگردد. قاعدگی بیمار بنا باظهار خودش طبیعی بود.

آزمایش های بالینی: بیمار دختری است باجنه کوچک (Infantile) باقد ۱۳۱ سانتی متر و وزن ۲۷ کیلو گرم و فشار خون ۱۱۰/۵۰، رشد فکری کمتر از طبیعی و کم حافظه گی وجود دارد. در معاینه چشم، کاتاراکت دوطرفی از نوع هسته ای مشاهده گردید. دهان کوچک

بحث

Otto Werner (۱) در سال ۱۹۰۴، در پایان نامه دکترای خود تحت عنوان «کاناراکت همراه با اسکلرودرما» این بیماری ارثی و خانوادگی را شرح داد. بیماران وی بین سن ۳۰ تا ۴۰ سال و دارای علائم کاناراکت دو طرفه در سنین جوانی، سفیدی زودرس موها، کوتاهی قد، تغییرات جلدی (تغییرات اسکلرودرموئید-آتروفی - زخم) و آتروفی نسج همبند و عضلات اندامها بودند.

قبل از وی Rothmund (۳)، در سال ۱۸۶۸ سندرم جدیدی را در اطفال با علائم بعد از تولد با علائم کاناراکت، آتروفی و تلانژکتازی صورت و اندامها و هم‌خونی شرح داده بود.

ورنر علائم بیماران خود را به سندمی که روتموند شرح داده بود مربوط میداند ولی با وجود این معتقد بود که این علائم، نشانه‌های بیماری جدیدی است و تا چند سال این مسئله موجب اشکال در تشخیص و تفکیک بین این دو بیماری گردید.

در سال ۱۹۳۴، Oppenheimer و Kugel (۴) این دو بیماری را از هم مجزا نموده گزارش کاملی از سندرم ورنر و شرح حال دو برادر دوقلوی مبتلا را منتشر نمودند و بیماری را سندرم ورنر نام‌گذاری کردند.

Thannhauser (۵)، در سال ۱۹۴۵ در مقاله کلاسیک خود دو سندرم ورنر و روتموند را تعریف و مشخص نموده، علائم جلدی سندرم ورنر را شرح داد وی چنین نتیجه گرفت که تغییرات جلدی در این سندرم اسکلرودرما و واقعی نیستند.

تظاهرات اصلی سندرم ورنر شامل علائم پیری زودرس میباشد و علائم بالینی به ترتیب پیدایش عبارتند از: توقف در رشد جسمانی بطور قرینه و بهنگام بلوغ که منجر به کوتاهی قد میشود، تغییر رنگ موها، آتروفی پوست و هیپرکراتوز، ریزش موها بطور منتشر، صدای زیر، کاناراکت، زخم‌های روی پا و در نصف موارد بیماری قند در سنین بالاتر. تغییر رنگ مایل بچاکستری موها در سنین پائین شروع شده و موهای سر و ابروان را شامل میشود. موهای سر و صورت و زبر بغل و زهار دچار ریزش میگردد.

آتروفی پیش‌رونده پوست بیش از همه روی صورت و قسمت‌های دستال اندامها بخصوص پاها مشاهده میشود. کاناراکت معمولاً بین سنین ۲۰ تا ۳۵ سالگی ظاهر شده و از علائم برجسته سندرم ورنر است. کاناراکت همیشه دو طرفی بوده و از ناحیه قشری خلفی و زیر کپسول شروع میشود. در بسیاری از موارد تغییرات قرینه و گلوکوم که منجر به نابینائی کامل میگردد پس از عمل جراحی دیده میشود.

سایر علائمی که معمولاً وجود دارند عبارتند از: هیپوگونادیزم، استئوپوروز منتشر، تصاب شرائین زودرس، آهکی شدن انساج نرم و آتروفی عضلات و انساج زیر جلدی آنها. تظاهرات هیپوگونادیزم در مردها شامل نقصان ته‌سایل جنسی و کوچکی دستگاه تناسلی و ناتوانی جنسی است در زنان کم شدن قاعدگی، کوچکی دستگاه تناسلی و نقصان میل جنسی مشاهده میشود. غالب

بیماران مبتلا عقیم هستند. تاکنون شواهدی مبنی بر وجود اختلال‌های غدد فوق کلیه در این بیماران بدست نیامده است. امروزه معتقدند که درگیری غدد مترشح داخلی در سندرم ورنر علت اصلی بیماری نمیشد. سارکوم و مننژیوم شایع‌ترین تومورها در این بیماران بوده و در ۱۰ درصد موارد دیده میشود. سرطان پستان و تیروئید و کبد نیز شرح داده شده است (۶).

نتایجی که از مطالعات ارثی بدست آمده نشان میدهد که انتقال بیماری ورنر با صفت مغلوب (Recessive) و باروش Mandelian بوده و در زن و مرد به نسبت مساوی است. هم‌خونی در این بیماران شایع‌تر میباشد (۶ و ۷).

بعضی از مؤلفین (۶ و ۸) عقیده دارند که علت اساسی سندرم ورنر تسریع در تغییرات فیزیولوژیک پیری نبوده و احتمالاً فقدان آنزیم بخصوصی دخالت دارد. نوع وراثت در این بیماری نیز مؤید این نکته است.

Nedwich و Fleischmajer (۲)، مرد ۲۷ ساله‌ای را که مبتلا به سندرم ورنر بود شرح دادند و مطالعه آنان نشان داد که این بیماری بگونه اختلال ارثی و منتشر نسج مزانشیم میباشد. آزمایش‌های ضایعات شبیه اسکلرودرما افزایش مطلق هگزوز-زایمین‌ها و هیدروکسی پرولین را نشان داد.

علاوه بر آن با تجزیه گلی کوزامینو گلیکان‌ها (Glycosamino-glycans) افزایش فوق‌العاده سولفات‌درماتان (Dermatan) در ماده بین سلولی نشان داده شد.

سندرم ورنر را باید از بیماریهای پروجریا (Progeria) یا سندرم هوچینسون-گیلفورد (Hutchinson-Gilford)، سندرم روتموند، اسکلرودرما، دیستروفی میوتونیک، سندرم Turner، اکزما، اتوپیک (Cataracta Dermatogenes) و مسمومیت باتری پارانول (MER-29) تشخیص داد.

سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد و سرطان‌ها از علل اصلی مرگ بیماران در سندرم ورنر میباشد. سایر عوارض مانند بیماری قند، کم‌خونی، بیماری کبد و ضعف مفرط نیز ممکن است منجر به فوت گردند.

سندرم ورنر درمان اصلی نداشته و شامل درمان بیماری قند، کاناراکت و ضایعات پوستی است. ازوپتامین‌ها، پروکائین داخل عضلانی و مخلوطی از ایزونیاژید و تستوسترون و کالسی فرول و کورتون‌خوراکی نیز استفاده شده ولی نتایج قطعی بدست نیامده است.

غالب علائم کلاسیک بیماری ورنر در هر دو بیمار ما وجود داشتند. بنظر ما این اولین گزارش بیماری در ایران میباشد. از نکات جالب در این بیماران یکی از دست دادن بینائی پس از عمل جراحی است که نشان دهنده شیوع عوارض جراحی چشم در این بیماری است و نکته دیگر وجود کبد بزرگ در این بیمار میباشد که احتمالاً علت ارتشاح چربی بوده و غالباً در بیماران مبتلا به بیماری قند درمان نشده دیده میشود.

REFERENCES:

1. Werner O: Uber katarakt in Verbindung mit Sklerodermie (Doctoral dissertation, Kiel University) Kiel: Schmidt and Klaunig, 1904.
- 2- Fleischmajer R, Nedwich A: Werner, s syndiome. Am J. Med 54: 111, 1973.
- 3- Rothmund A: Uber katarakt in verbindung mit einer_einer eigentumlichen Hautdegeneration. Arch F Ophthal 14: 158, 1868.
- 4- Oppenheimer BS, Kugel VH: Werner, s syndrome-a heredofamilial disorder with scleroderma, bilateral juvenile cataract, Precocious graying of hair and endocrine stigmatization, Trans Ass Amer Phys 49: 358, 1934.
- 5- Thannhauser ST: Werner,s syndrome and Rothmund,s syndrome. Ann Intern Med 23:559, 1945.
- 6- Epstein C.J. et at: Werner,s syndrome. Medicine 45: 177, 1966.
- 7- Aram H, Fatourech V: Werner,s syndrome. Cutis 14: 215, 1974.
- 8- Riley TR et al: Werner,s syndrome. Ann Intern Med 63: 285, 1965.