

سندرم پیر روبن همراه با نقص دنده‌ای مادرزادی

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۷۹، ۱۳۵۹

دکتر غلامرضا ولی‌زاده - دکتر محمدعلی هلاجی

سندرم Pierre Robin که با کوچکی فک اسفل و عقب افتادن زبان مشخص می‌شود اغلب، با شکاف کام همراه می‌باشد. گاهی ناهنجاریهای دیگری از جمله نقص دنده‌ها این سندرم را همراهی می‌کند.

از آنجائی که وجود نقص دنده‌ای میزان مرگ و میر را در مبتلایان به این سندرم بالا می‌برد، شناخت بموضع آن حائز اهمیت خاصی است. در مواردی که جلو کشیدن زبان اختلال تنفسی را در نوزادان مبتلا به این سندرم بر طرف نکند، باید احتمال وجود اختلال تکاملی (دیپلازی) دنده‌ها را در نظر داشت.

بیماری که شرح حال او در ذیر می‌آید، نوزادی است که اخیراً در بیمارستان دکتر مصدق (مرکز پزشکی امام خمینی دانشکده پزشکی تهران) مشاهده شده است. در این نوزاد علاوه بر نشانه‌های سندرم پیر روبن نقص دنده‌ای مادرزادی نیز وجود داشت.

شرح حال بیمار: نوزاد پسری است که در تاریخ ۵۶/۲/۴ در پایان دوره حاملگی و بطور طبیعی متولد شده است. این نوزاد حاصل حاملگی وزایمان چهارم مادری است ۲۸ ساله و سالم و پدری ۳۷ ساله که سه فرزند قبلی آنان نیز سالم بوده‌اند. بیماری مشابه در خانواده دیده نشده است.

نوزاد در موقع تولد ۳۰۰ گرم وزن داشت. فک اسفل او کوچک و زبان او بعقب افتاده بود. کام او گنبدی ولی بی‌شکاف بود. وضع

* مرکز پزشکی امام خمینی - دانشگاه تهران.

تنفس نوزاد از همان بدو تولد مختل بود ولی بعداز قراردادن بیمار در انکوباتور در وضعیت دم بهبود چشمگیری یافت. در روز دوم زبان نوزاد در قسمت جلو بطرفين دهان دوخته شد تا از عقب افتادن آن و انسداد راه هوایی جلوگیری شود.

در ۱۴ روزگی بیمار دچار تنگی نفس شد و بعلت جمع شدن خلط در گلو احتمال وجود مواد غذائی در ریه (آسپیراسیون) میرفت. پرتونگاری از سینه بعمل آمد. ریه‌ها ضایعه‌ای نداشتندولی اسکلت ناهنجاریهای زیر را نشان میداد: تعداد دنده‌ها در طرف چپ ۱۰ و در سمت راست ۱۱ عدد بود. در دنده‌های ۲ تا ۶ چپ و ۲ تا ۵ راست در ثلث خلفی قسمت کوچکی باندازه ۲ تا ۳ میلیمتر و بعضی جاهای کمی بیشتر استخوانی نشده بود. در مهره‌ها و استخوانهای دیگر ضایعه‌ای دیده نمی‌شد (شکل ۱).

اختلال تنفسی بعداز پاک کردن گلو بر طرف شد و تا موقعی که نوزاد در وضعیت روی شکم قرار داشت ناراحتی تنفسی در او دیده نمی‌شد.

کشت کروموزومی آنومالی از نظر تعداد یا ساختمان کروموزومها نشان نمیداد.

از ابتدا برای جلوگیری از آسپیراسیون تنفسی نوزاد بالوله مدد انجام می‌گرفت. ولی بعداز ۵ روز تنفسی باشیشه شروع شد و نوزاد در تاریخ ۵۶/۴/۹ از بیمارستان مرخص گردید.

که ضمن پرتو نگاری ریه‌ها مشخص شده بود.

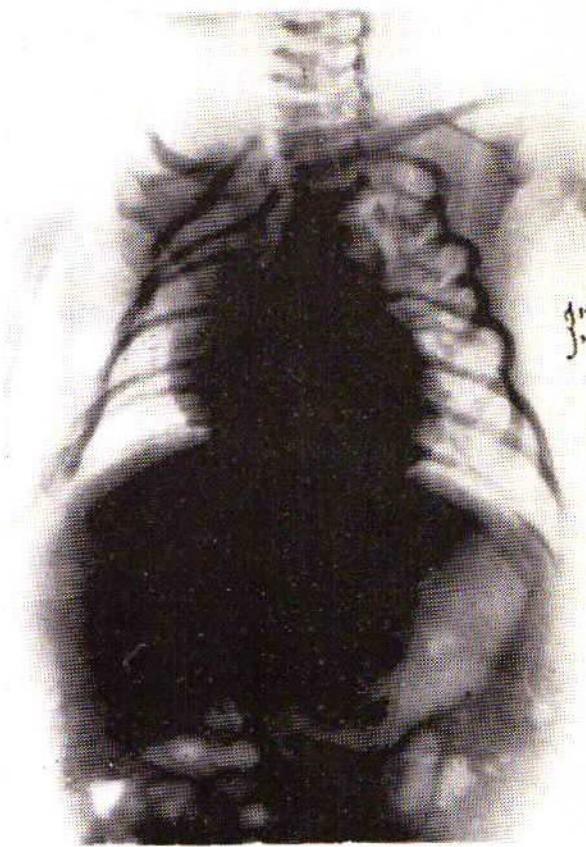
جدول شماره ۱۰ مواردی از سندروم پیر روبن را که تا کنون گزارش شده و بانقص‌ها و ناهنجاریهای مادرزادی دیگری همراه بوده‌اند با مقایسه مشخصات آنها نشان میدهد.

در مورد علت سندروم پیر روبن عقاید یکسان نیست. برخی از مؤلفان آن را یک واحد سبب مستقل بحساب می‌آورند و برای ناهنجاریهای اضافی زمان ایجاد و عوامل ایجاد کننده متفاوت قائل می‌شوند (۶، ۲). مؤلفان دیگر آن را یک ضایعه ارثی میدانند و برای ناهنجاریهای همراه، ژنهای دیگر یا عوامل خارجی را مسئول می‌شمارند (۴، ۱).

طرفداران نظریه اخیر غالباً به نظریه McKenzie (۸) که در سال ۱۹۵۸ ابراز داشت است، استناد می‌کنند. بنابراین نظریه یک یا گروهی از ژنهای که دارای خصوصیتها و شدت بروز عمل متفاوتی هستند باعث می‌شوند که در هفته سوم تا پنجم جنبی (در فاصله از بین رفقن قوس اول آئورت و رشد مشخص شریان سبات (کاروتید) خارجی) بوجود آمدن شریان Stapedius در ناحیه قوس اول (The first arch syndrome) بر انشیال دچار اختلال شود و سبب ایجاد ناهنجاری در مشتمقات قوس اول حلقی گردد.

بعقیده Müntener (۱۱) قبول این نظریه زیاد هم خالی از اشکال نیست. زیرا شریان Stapedius که شاخه‌ای از شریان Hyaloidea می‌باشد در آغاز هفته ششم جنبی بوجود می‌آید و شاخه‌های بدفک اسفل، فک اعلی و نواحی زیر کاسه چشم می‌فرستد (۱۳). بنابراین اگر ضایعه‌ای در شریان Stapedius بوجود آید با احتمال زیاد باید تمام مناطقی که از طریق این شریان مشروب می‌شوند صدمه بینند. از طرف دیگر اگر در نظر گرفته شود که قوس اول حلقی از طریق شاخه‌های شریان سبات خارجی هم خون می‌گیرد (۱۴) احتمال اینکه در اثر ضایعه شریان Stapedius فقط فک اسفل بتنه‌ای دچار ناهنجاری شود بعید بنظر می‌رسد.

Müntener (۱۱) و جمعی دیگران مؤلفان (۵، ۶) معتقدند که سندروم پیر روبن بیماری مستقلی نیست و فقط جزئی از ناهنجاریهای متعدد است که بعلت اهمیت بالینی و جراحی که پیدا کرده بطور اختیاری از دیگر ناهنجاریها تفکیک شده است. ناهنجاریهای دیگری که همراه این سندروم وجود دارند اغلب بمرگ جنین هی انجامند و مواردی که ژنده می‌مانند همین ناهنجاریهایی است که بصورت سندروم پیر روبن بوده و مغایرتی باز نده ماندن نوزاد ندارد. بهمن جهت در جنبه‌ای سقط شده‌ای که به سندروم



شکل ۱

بحث :

همراه بودن سندروم پیر روبن با ناهنجاریهای دنده‌ای نخستین بار در سال ۱۹۶۶، توسط Smith و همکارانش (۱۷) گزارش شد. بیمار آنان که نوزاد پسری با فک اسفل کوچک بود ۸ ساعت بعداز تولد با وجود کوششهایی که برای زنده نگاهداشتن او انجام گرفت فوت شد. کالبد شکافی روی هم خوابیدگی (کولاپس) غضروف نای و نقص دراستخوانی شدن دنده‌ها را نشان داد. چهار سال بعد ویک خواهر گزارش کردند که هر سه آنان امک اسفل کوچک با نقصهای دنده‌ای متعدد و اختلال تنفسی داشتند و در دومورد شکاف کام وجود داشت.

در سال ۱۹۷۳ Miller و همکارانش (۱۰) دو مورد دیگر را با ناهنجاریهای متعدد دنده‌ای گزارش کردند که یکی از آنها شکاف میانی کام داشت و هردو در اثر اختلال تنفسی فوت شدند.

در سال بعد Nicolls و همکارانش (۱۲) مورد دیگری از سندروم پیر روبن با نقص دنده‌ای را منتشر کردند که در آن اختلال تنفسی با اندازه‌ای بود که برای بیمار ایجاد خطر کند و بسیار شبیه بیمار مورد بحث مابود، زیرا در او هم نقص دنده‌ای یک یا فته اتفاقی بود.

جدول شماره ۴

بافت‌های دیگر	نقص معهدهای	نقص دنده‌ای	نقص دنده‌ای	سن در موقع	جنس	شماره ردیف	موقوف
غضروف نای ناهنجار، بوست اضافی	+	+	دو طرفه	۸ ساعت	مؤنث	۱	Smith et al. ۱۹۶۹ (۱۴)
جنجه کوچک، میکروسفالی، هیپوپالازی استخوان بازو	+	+	دو طرفه	۱۴ روز	مذکور	۲	McNicol et al. ۱۹۷۰ (۹)
میکروسفالی، تأخیر در میلنژ شدن اعصاب، تغییرات کیستیک کلیده	+	+	دو طرفه	۵ ساعت	مذکور	۳	Miller et al. ۱۹۷۲ (۱۰)
میکروسفالی	+	+	دو طرفه	۳ ماه	مذکور	۴	Nicolls et al. ۱۹۷۳ (۱۲)
فقدان دو دنده در طرف چپ و یک دنده در طرف راست	+	+	دو طرفه	۴ روز	مؤنث	۵	مورد حاضر
		+	دو طرفه	۷ روز	مؤنث	۶	
		+	دو طرفه	۷ روز	مذکور	۷	

خلاصه ای از موارد گزارش شده سندروم پیر روبن بادیسپلزی فسنه سینه (در تمام موارد کوچک فاک اسلنل و شکاف کام وجود داشت).

زیادی که گامت در این مرحله دارد میتواند با جبر ان کردن سلولهای صدمه دیده از بوجود آمدن ناهنجاریها جلوگیری کند. در مرحله ارگانوژن اساس اعضاء از راه جوانهدن، چن خوردن ورشد بوجود میآید. این مرحله از هفته سوم شروع شده تا هفته ششم ادامه می‌باید. و حساست قرین دوره رشد جنین در همه مهره‌داران بشمار می‌رود (۱۵). در انسان نیز حساست این دوره در مقابل صدمات مختلف بدانججهت تأثیر می‌شود که منحنی ناهنجاریها بایک قوس صعودی تند در روز ۲۱ بهداشت میرسد و تارو ۳۸ دره‌مین حد می‌ماند و آنگاه بایک قوس نزولی تند پائین‌می‌افتد. ناهنجاریهای متعددی که چند عضو را گرفتار می‌کنند ممکن است از سه طریق مختلف ایجاد شوند:

- ۱- نقص ژنهای یا اختلال‌های کروموزومی (ارتی؛ جهش‌های خودبخود، اختلال در رشد سلولهای جنسی، ضایعات خارجی): در این موارد تأثیر چند ژنهای معموب موجود در همه سلولهای بدن برای ایجاد ناهنجاری‌ای گوناگون مسئول می‌باشند.
- ۲- عوامل خارجی با تأثیر کوتاه مدت: این نوع عوامل میتوانند در مرحله ارگانوژن چند عضو مختلف را که همزمان در حال

پیر روبن مبتلا هستند ناهنجاریهای همراه با آن بمراتب بیشتر دیده می‌شود.

برای روشن شدن مطلب لازم است بطور خلاصه بچند عامل جنین شناسی عمومی اشاره شود.

بر اساس مطالعات تجربی، دوره تکوین جنین بدو مرحله مهم که از نظر موروف‌نماییک، فیزیولوژی و بیوشیمی کاملاً مشخص هستند تقسیم می‌شود:

۱- مرحله شکل‌گیری (Morphogenesis)

۱- مرحله ایجاد اعضاء اولیه (Primary Organogenesis)

مرحله مور فوژن با تغییر شکل تخمک لفاح بافته به بلاستوست که حدود او اخر هفت‌ماهی در مخاط رحم جایگزین می‌شود شروع می‌گردد. در خلال هفته‌های دوم و سوم گامت دولایه و در هفته سوم دیگر سه‌لایه بوجود می‌آید. ایجاد ناهنجاری در اثر ضایعاتی که در این مرحله به جنین وارد شود بسیار نادر است. زیرا اولاً اختلال‌های این مرحله قاعده‌تا مرگ جنین را بدنبال دارد و ثانیاً اگر ضایعه چندان شدید نباشد که جنین را از بین بیرون بعلت قدرت ترمیمی

جدول شماره ۲

جنین بر حسب میلی‌متر	فاصله فرق سرتا نشیننگاه	هفته حاملگی
شکاف لب	فاسمه فرق سرتا نشیننگاه	۹
شکاف کام	جنین	۸
سندرم	فاسمه فرق سرتا نشیننگاه	۷
پیر روبن چاهه کوچک	۶	۶
افتادن ذبان	۵	۵
کولوبوم عنیبه	۴	۴
تنگی آئورت	۳	۳
هیپوپلازی کیسه صفراء	۲	۲
ناهنجاریهای اسکلت	۱	۱
تکوین فک اسفل		
بسته شدن شکاف چشمی جنینی		
انشعاب تنفس‌ریانی		
تکوین کیسه صفراء		
تکوین اسکلت غضروفی		
بیانی و فک اعلی		
بوجود آمدن زائدۀ های کام		
بهم چسبیدن اپتیال بر آمد گیهای		

جدول شماره ۲- مرحله ایجاد اعضاء اولیه مختلط از نظر تراوُژنیک (ستون سمت چپ) و ناهنجاریهای مر بوط (ستون سمت راست) بطوری که مشاهده می‌شود مرحله ایجاد حساست اعضاء مختلط در فاصله زمانی حدود هفته ۶ و ۷ روی هم می‌افتد. بنابراین اگر یک عامل تراوُژن در این فاصله زمانی اثر کند، میتواند به ایجاد ناهنجاری در چند عضو ذکر شده منجر شود.

جدول شماره ۲ مطالب ذکر شده را بطور روشنتری نشان میدهد. همانطور که مشاهده میشود تکوین فک اسفل و کیسه صفراء در آغاز هفته پنجم حاملگی شروع میشود و در اواسط هفته پنجم غضروفی شدن اسکلت و بسته شدن شکاف کام جنین بوقوع میپوندد. مدت کوتاهی بعداز آن بهم چسبیدن اپیتیال برآمدگیهای بینی و فک اعلی شروع میشود و در نیمه دوم هفتنهشتم تنفس شریانی انشعاب پیدا میکند و کمی بعد زائدگیهای کام بوجود میآیند. بنابراین اگر یک عامل تراوتون در حدود هفته ششم و هفتم روی جنین اثر کند میتواند به ایجاد ناهنجاری در اعضای مختلفی که دوره تکوین آنها رویهم میافتد منجر شود.

خلاصه:

ضمن معرفی یک نوزاد مبتلا به سندروم پیر روبن که با نقص دنده‌ای همراه است علت آن مورد بحث قرار میگیرد. در مقابل دو نظریه‌ای که سندروم پیر روبن را یک واحد سببی مستقل و یا یک بیماری ارثی بحساب میآورند، و برای ایجاد ناهنجاریهای همراه با این سندروم عامل دیگری را مسئول میدانند. نظریه سوم آن را جزوی از ناهنجاریهای متعدد میداندو معتقد است که تأثیر یک عامل تراوتون در هفته ششم و هفتم حاملگی به ایجاد ناهنجاریهای متعدد در اعضای مختلف می‌انجامد.

تکوین هستند صدمه بزنند. ضایعات سندروم پیر روبن از این نوع میباشند.

۳- عوامل خارجی با تأثیر دراز مدت: عفونتهای که بواسیله ارگانیسمهای بیماری ذا بویژه ویروسها ایجاد میشوند از این دسته‌اند. ویروسها میتوانند در مراحل اولیه رشد جنین ضایعاتی شبیه ناهنجاریها ایجاد کنند و در مراحل بعدی ضایعات نجی بوجود آورند و حتی بعداز تولد نوزاد نیز همچنان مؤثر باشند. ناهنجاریهای همراه با سندروم پیر روبن اغلب منوط باعضاً شخصی مانند مغز، چشم، قلب، اسکلت و لاله گوش میباشد(۲). این اختلال‌ها بعلت تأثیر عوامل تراوتون که از هفته ششم تا هفتم حاملگی روی جنین اثر میگذارد بوجود می‌آیند. این نظریه را آزمایش Cocke (۳) بخوبی تأیید میکند. وی با تزریق Desoxyguanosine در کیسه زردۀ جنین جوجه ۴ روزه توانت در ۸۸٪ موارد تن کیه از ناهنجاریها بشکل چانه کوچک، افتادن زبان و شکاف کام یعنی سندروم پیر روبن ایجاد کند. این ضایعات اغلب با ناهنجاریهای چشم، قلب و اسکلت همراه بود. زمان ایجاد ضایعه فک اسفل در جوجه بواسیله عامل تراوتون بین روزهای ۴ تا ۶ است که در انسان بازمانی بین روزهای ۳۰ تا ۴۲ مطابقت میکند. این آزمایش بوضوح نشان میدهد که چگونه یک عامل ناهنجاری ذا میتواند بنتهای یک ردیف از ناهنجاریها را در اعضای مختلف ایجاد کند.

REFERENCES:

- 1- Caroll, D.B., Peterson, R.A., Worton, E.W.: Hereditary factors in the Pierre Robin syndrome. Brit. J. plast. Surg. 24: 43-47, 1971.
- 2- Centa, A., Rovin, S.: Dismelia grave non talidomidica a sindrome di Pierre Robin. Pathologica 57: 245-250, 1965.
- 3- Cocke, W., Jr.: Experimental production of micrognathia and glossoptosis associated with cleft palate. Plast. Reconstr. Surg. 38: 395-403, 1966.
- 4- Gorlin, R.G., Cervenk, J., Anderson, R.C., Sauk, J.J., Bevis, W.D.: Robin's syndrome. A probably X-linked recessive subvariety exhibiting persistence of left superior vena cava and atrial septal defect. Am. J. Dis. Child. 119: 175-178, 1970.
- 5- Kitamura, H., Kraus, B.S.: Visceral variations and defects associated with cleft lip and palate in human fetuses: A microscopic description. Cleft Palate J. 1: 99-115, 1964.
- 6- Kraus, B.S., Kitamura, H., Ooe, T.: Malformations associated with cleft lip and palate in human embryos and fetuses. Am. J. Obstet. Gynecol. 86: 321-328, 1963.
- 7- Kuhn, J.P., Sherwood, B.L., Jockin, H., Wieder, W.: Cerebro-costo-mandibular syndrome: A case with cardiac anomaly J. Pediat. 86: 243-244, 1975.
- 8- McKenzie, J.: The first arch syndrome. Arch. Dis. Child. 33: 477-486, 1958.
- 9- McNicoll, B., Egan-Mitchell, B., Murray, J.P., Doyle, J.F., Kennedy, J.D., Crome, L.: Cerebro-costo-

- mandibular syndrome: A new familial developmental disorder. Arch. Dis. Child. 45: 421, 1970.
- 10- Miller, K.E., Allen, R.P., Davis, W.S.: Rib gap defect with micrognathia. The cerebro-costo-mandibular syndrome. A Pierre Robin-like syndrome with rib dysplasia. Am. J. Roentgenol. 114: 253, 1972.
 - 11- Müntener, M.: Zur Problematik des «Pierre Robin Syndroms Mit Assoziierten Missbildungen». Schweiz. Med. Wschr. 103: 1504-1508, 1973.
 - 12- Nicolls, S.J., Fletcher, E.W.L.: Congenital rib defects with the Pierre Robin syndrome. Pediat. Radiol. 1: 246-247, 1973.
 - 13- Padgett, D.H.: The development of the cranial arteries in the human embryo. Contrib. Embryol. Carneg. Inst. 32: 205-261, 1948.
 - 14- Rickenbacher, J.: Embryologie der Hirngefäße. In: Der Hirnkreislauf. Hrsg. v. H. Ganshirt, S: I-24. Georg Thieme, Stuttgart 1972.
 - 15- Russel, L.B., Russel, W.L.: An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. J. cell. comp. Physiol. 43, Suppl. 1: 103-149, 1954.
 - 16- Smith, D.W., Theiler, K., Schachemann, G.: Rib gap defect with micrognathia, malformed tracheal cartilages, and redundant skin: A new pattern of development. J. Pediat. 69: 799, 1966.
 - 17- Smith, J.L., Stowe, F.R.: The Pierre Robin syndrome (glossoptosis, micrognathia, cleft palate): A review of 39 cases with emphasis on associated ocular lesions. Pediatrics 27: 128-133. 1961.