

## سندرم پیروین همراه با نقص دنده‌ای مادرزادی

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۷۹، ۱۳۵۹

دکتر غلامرضا ولی‌زاده - دکتر محمدعلی ملاحی \*

تنفس نوزاد از همان بدو تولد مختل بود ولی بعد از قراردادن بیمار در انکوباتور در وضعیت دمر بهبود چشمگیری یافت. در روز دوم زبان نوزاد در قسمت جلو بطرفین دهان دوخته شد تا از عقب افتادن آن وانسداد 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 نداشتند ولی 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 جاها کمی بیشتر استخوانی نشده بود. در مهره‌ها و استخوانهای دیگر ضایعه‌ای دیده نمیشد (شکل ۱).

اختلال تنفسی بعد از پاک کردن گلو برطرف 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 تغذیه نوزاد با لوله معده انجام میگرفت. ولی بعد از ۵۰ روز تغذیه با شیشه شروع شد و نوزاد در تاریخ ۵۶/۴/۹ از بیمارستان مرخص گردید.

سندرم Pierre Robin که با کوچکی فك 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 بموقع آن حائز اهمیت خاصی است. در مواردی که جلو کشیدن زبان اختلال تنفسی را در نوزادان مبتلا به این سندرم برطرف نکند، باید احتمال وجود اختلال تکاملی (دیسپلازی) دنده‌ها را در نظر داشت.

بیماری که شرح حال او در زیر 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 پیروین 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 و زایمان چهارم مادری است ۲۸ ساله و پدیری ۳۷ ساله که سه فرزند قبلی آنان نیز سالم بوده‌اند. بیماری مشابه در خانواده دیده نشده است.

نوزاد در موقع تولد ۳۳۰۰ گرم وزن داشت. فك اسفل او کوچک و زبان او بعقب افتاده بود. کام او گنبدی ولی بی شکاف بود. وضع

\* مرکز پزشکی امام خمینی - دانشگاه تهران.

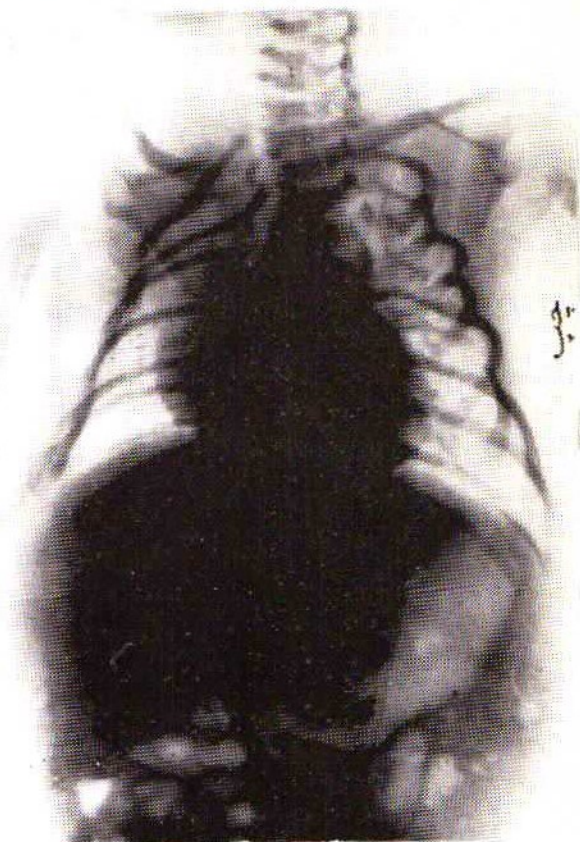
که ضمن پرتونگاری ریه‌ها مشخص شده بود . جدول شماره ۱ مواردی از سندرم پیروین را که تاکنون گزارش شده و با نقص‌ها و ناهنجاریهای مادرزادی دیگری همراه بوده‌اند با مقایسه مشخصات آنها نشان می‌دهد .

در مورد علت سندرم پیروین عقاید یکسان نیست . برخی از مؤلفان آن را یک واحد سببی مستقل بحساب می‌آورند و برای ناهنجاریهای اضافی زمان ایجاد و عوامل ایجاد کننده متفاوت قائل میشوند (۲ ، ۶) . 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 داشته‌است ، استناد میکنند . بنا بر این نظریه ، یک یا گروهی از ژنها که دارای خصوصیتها و شدت بروز عمل متفاوتی هستند باعث میشوند که در هفته سوم تا پنجم جنینی (در فاصله از بین رفتن قوس اول آئورت و رشد مشخص شریان سبات (کاروتید) خارجی) بوجود آمدن شریان Stapedia در ناحیه قوس اول برانشیال دچار اختلال شود (The first arch syndrome) و سبب ایجاد ناهنجاری در مشتقات قوس اول حلقی گردد .

بعقیده Müntener (۱۱) قبول این نظریه زیاد هم‌خالی از اشکال نیست . زیرا شریان Stapedia که شاخه‌ای از شریان Hyaloidea میباشد در آغاز هفته ششم جنینی بوجود می‌آید و شاخه‌هایی به فک اسفل ، فک اعلی و نواحی زیرکاسه چشم می‌فرستد (۱۳) . بنا بر این اگر ضایعه‌ای در شریان Stapedia بوجود آید با احتمال زیاد باید تمام مناطقی که از طریق این شریان مشروب میشوند صدمه ببینند . 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 Stapedia فقط فک اسفل بتنهائی دچار ناهنجاری شود بعید بنظر میرسد .

Müntener (۱۱) و جمعی دیگر از مؤلفان (۶،۵) معتقدند که سندرم پیروین 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 سندرم وجود دارند اغلب بمرگ جنین می‌انجامد و مواردی که زنده میمانند همین ناهنجاریهای است که بصورت سندرم پیروین بوده و مغایرتی بازنده ماندن نوزاد ندارد . بهمین جهت در جنینهای سقط شده‌ای که به سندرم



شکل ۱

## بحث :

همراه بودن سندرم پیروین 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 بعد از تولد با وجود کوششهایی که برای زنده نگاهداشتن او انجام گرفت فوت شد . کالبد شکافی رویهم خوابیدگی (کولاپس) غضروف‌نای و نقص در استخوانی شدن دنده‌ها را نشان داد . چهار سال بعد و یک خواهر گزارش کردند که عرسه آنان یک 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 هر دو در اثر اختلال تنفسی فوت شدند .

در سال بعد Nicolls و همکارانش (۱۲) مورد دیگری از سندرم پیروین با نقص دنده‌ای را منتشر کردند که در آن اختلال تنفسی با اندازه‌ای نبود که برای بیمار ایجاد خطر کند و بسیار شبیه بیمار مورد بحث ما بود ، زیرا در او هم نقص دنده‌ای یک یافته اتفاقی بود

جدول شماره ۱

یافته‌های دیگر	نقص مهره‌ای	نقص دنده‌ای				سن در موقع مرگ	جنس	شماره ردیف	مؤلف
		تلفیق مهره‌ای - دنده‌ای	شکاف عرضی	شکاف کاذب	دوطرفه				
غضروف نای ناهنجار ، پوست اضافی		+	+		+	۸ ساعت	مؤنث	۱ Smith et al. ۱۹۶۶ (۱۶)	
حنجره کوچک ، میکروسفالی ، هیپوپلازی استخوان بازو	+	+	+		+	۱۴ روز	مذکر	۲ McNicol et al. ۱۹۷۰ (۹)	
میکروسفالی ، تأخیر در میلبیزه شدن اعصاب ، تغییرات کیستیک کلیه	+	+	+	+	+	۵۴ ساعت	مذکر	۳ ۴	
میکروسفالی			+	+	+	۳ ماه	مذکر	۵ Miller et al. ۱۹۷۲ (۱۰)	
فتدان دو دنده در طرف چپ ویک دنده در طرف راست			+	+	+	۴ روز	مؤنث	۶ Nicolls et al. ۱۹۷۳ (۱۲)	
			+	+	+	۷۰ روز	مؤنث	۷	
				+	+		مذکر	۸ مورد حاضر	

خلاصه‌ای از موارد گزارش شده سندرم پیروین بادیپلازی قفسه سینه (در تمام موارد کوچک‌گی فك اسفل وشکاف کام وجود داشت).

پیروبن مبتلا هستند ناهنجاریهای همراه با آن به مراتب 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 مورفودینامیک ، فیزیولوژی و بیوشیمی کاملاً مشخص هستند تقسیم میشود :

#### ۱- مرحله شکل گیری (Morphogenesis)

##### ۱- مرحله ایجاد اعضاء اولیه (Primary Organogenesis)

مرحله مورفوژنز با تغییر شکل تخمک لقاح یافته به بلاستوسیت که حدود اواخر هفته اول درمخاط رحم جایگزین میشود شروع میگردد. در خلال هفته دوم ديسك گامت دولایه و در هفته سوم ديسك سه لایه بوجود میآید . ایجاد ناهنجاری در اثر ضایعاتی که در این مرحله به جنین وارد شود بسیار نادر است. زیرا اولاً اختلالهای این مرحله قاعدتاً مرگ جنین را بدنبال دارد و ثانیاً اگر ضایعه چندانی شدید نباشد که جنین را از بین ببرد بعلت قدرت ترمیمی

زیادی که گامت در این مرحله دارد میتواند با جبران کردن سلولهای صدمه دیده از بوجود آمدن ناهنجاریها جلوگیری کند. در مرحله ارگانوژنزا اساس اعضاء از راه جوانه زدن ، چین خوردن و رشد بوجود میآید . این مرحله از هفته سوم شروع شده تا هفته ششم ادامه می یابد . و حساس ترین دوره رشد جنین در همه مهره داران بشمار میرود (۱۵) . در انسان نیز حساسیت این دوره در مقابل صدمات مختلف بدانجهت تأیید میشود که منحنی ناهنجاریها بایک قوس صعودی تند در روز ۲۱ بجدا کثر میرسد و تا روز ۳۸ در همین حد ممانند و آنگاه بایک قوس نزولی تند پائین می افتد . ناهنجاریهای متعددی که چند عضو را گرفتار میکنند ممکن است از سه طریق مختلف ایجاد شوند :

- ۱- نقص ژنهای یا اختلالهای کروموزومی (ارثی ، جهش های خودبخود ، اختلال در رشد سلولهای جنسی ، ضایعات خارجی)؛
- در این موارد تأثیر چند جانبه ژنهای معیوب موجود در همه سلولهای بدن برای ایجاد ناهنجاریهای گوناگون مسئول میباشد.
- ۲- عوامل خارجی با تأثیر کوتاه مدت : این نوع عوامل میتوانند در مرحله ارگانوژنز چند عضو مختلف را که همزمان در حال

#### جدول شماره ۲

هفته حاملگی	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹
فاصله فرق سر تا نشیمنگاه جنین بر حسب میلیمتر		-۴	-۸	-۱۵	-۲۲	-۲۹	
شکاف لب							
شکاف کام							
سندرم پیروبن							
چانه کوچک							
افتادن زبان							
کولوبوم عنیه							
تنگی آئورت							
هیپوپلازی کیسه صفرا							
ناهنجاریهای اسکلت							
بهم چسبیدن اپیتلیال برآمدگیهای بینی و فك اعلى							
بوجود آمدن زائده های کام							
تکوین فك اسفل							
بسته شدن شكاف چشمی جنینی							
انشعاب تنه شریانی							
تکوین کیسه صفرا							
تکوین اسکلت غضروفی							

جدول شماره ۲ - مراحل حساس اعضاء مختلف از نظر تراژوژنیک (ستون سمت چپ) و ناهنجاریهای مربوط (ستون سمت راست) بطوری که مشاهده میشود مراحل حساس اعضاء مختلف در فاصله زمانی حدود هفته ۶ و ۷ روی هم می افتند. بنابراین اگر يك عامل تراژوژن در این فاصله زمانی روی جنین اثر کند ، میتواند به ایجاد ناهنجاری در چند عضو ذکر شده منجر شود .

جدول شماره ۲ مطالب ذکر شده را بطور روشتری نشان میدهد. همانطور که مشاهده میشود تکوین فك اسفل و کیسه صفرا در آغاز هفته پنجم حاملگی شروع میشود و در اواسط هفته پنجم غضروفی شدن اسکلت و بسته شدن شکاف کام جنین بوقوع می‌پیوندد. مدت کوتاهی بعد از آن بهم چسبیدن اپتلیال بر آمدگیهای بینی و فك اعلی شروع میشود و در نیمه دوم هفته ششم تنه شریانی انشعاب پیدا میکند و کمی بعد زائده‌های کام بوجود می‌آیند. بنا بر این اگر يك عامل ترا توژن 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 يك نوزاد مبتلا به سندرم پیر روبین که با نقص دنده‌ای همراه است علت آن مورد بحث قرار می‌گیرد. در مقابل دو نظریه‌ای که سندرم پیر روبین را يك واحد سببی مستقل و یا يك بیماری ارثی بحساب می‌آورند، و برای ایجاد ناهنجاریهای همراه با این سندرم عامل دیگری را مسئول میدانند. نظریه سوم آن را جزئی از ناهنجاریهای متعدد میدانند و معتقد است که تأثیر يك عامل ترا توژن در هفته ششم و هفتم حاملگی به ایجاد ناهنجاریهای متعدد در اعضای مختلف می‌انجامد.

تکوین هستند صدمه بزنند. ضایعات سندرم پیر روبین از این نوع میباشند.

۳- عوامل خارجی با تأثیر دراز مدت: عفونتهایی که بوسیله ارگانیزمهای بیماری زا بویژه ویروسها ایجاد میشوند از این دسته‌اند. ویروسها میتوانند در مراحل اولیه رشد جنین ضایعاتی شبیه ناهنجاریها ایجاد کنند و در مراحل بعدی ضایعات نسجی بوجود آورند و حتی بعد از تولد نوزاد نیز همچنان مؤثر باشند. ناهنجاریهای همراه با سندرم پیر روبین اغلب مربوط باعضای مشخصی مانند مغز، چشم، قلب، اسکلت و لاله گوش میباشد (۲، ۱۷). این اختلالات باعث تأثیر عوامل ترا توژن که از هفته ششم تا هفتم حاملگی روی جنین اثر می‌گذارند بوجود می‌آیند. این نظریه را آزمایش Cocke (۳) بخوبی تأیید میکند. وی با تزریق Desoxyguanosine در کیسه زرده جنین جوجه ۴ روزه توانست در ۶۸٪ موارد ترکیب از ناهنجاریها بشکل چانه کوچک، افتادن زبان و شکاف کام یعنی سندرم پیر روبین ایجاد کند. این ضایعات اغلب با ناهنجاریهای چشم، قلب و اسکلت همراه بود. زمان ایجاد ضایعه فك اسفل در جوجه بوسیله عامل ترا توژن بین روزهای ۴ تا ۶ است که در انسان بازمانی بین روزهای ۳۰ تا ۴۲ مطابقت میکند. این آزمایش بوضوح نشان میدهد که چگونه يك عامل ناهنجاری زا میتواند بتهائنی يك 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- Padget, 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: 1-24. 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.