دیسپلازی اسپوندیلواپی فیزر ارثی
(نوعی تازه در یك خانواده ایرانی)

مجله نظام پزشکی
سال چهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۳۷، ۱۳۵۳

دکتر حسینعلی عسگری * دکترمحمد حسین مرندیان** دکترغلامرضا ولی‌زاده*

در سال ۱۹۲۹ Morquio از اوروگوئه نوعی کوتاه قدی ارثی را شرح دادکه همراه باگرفتاری ستون مهره‌ای واندامها بود . این بیماری بعداً بنام خود او مشهور شد (۱). تامدتها بسیاری‌از بیماریهائی کهاکنون‌شخصیت‌بالینی‌جداگانه‌ای دارند بعلت شباهت ظاهری و یا شباهت نسبی رادیولوژیك بعنوان بیماری موركیو تشخیص داده میشدند (۲). تـااینکه در سال ۱۹۶۲ کشف مقدار زیاد اسیدموکوپلی ساکارید از نوع کراتوسولفات در ادرار این بیماران وجه تمایزی برای این بیماری ایجاد کرد (۳و۴) وآن رادرگروه بیماریهای‌ارثی مربوط به‌اختلال درمتابولیسم‌موکوپلی ساکاریدهاقرار داد . باجدا شدن‌بیماری موركیو ومطالعات‌بیشتر بالینی ، رادیولوژیکی ومتابولیکی‌که دربیماران مشابه‌درسالهای اخیر انجام‌گرفته‌است بیماریهای مختلفی‌که سبب‌گرفتاری‌مهره‌ها واپیفیزهای استخوانهـای دراز میشوند شناخته شده‌اند . در این گروه‌از بیماریهای‌ارثی‌استخوانی‌که‌به‌اسم دیسپلازیهای‌اسپوندیلو اپی‌فیزر Spnodylo-epiphyseal dysplasia (SED) نامیده میشوند بعضی‌مانند بیماری Hurler ، بیماری Hunter وبیماری موركیو نتیجه‌کمبودهای متابولیك ارثی میباشند ودر بعضی دیگر از بیماریهای این گروه مثل دیسپلازی اسپوندیلواپیفیزر دیردس SED Tarda و دیسپلازی اسپوندیلواپیفیزر مادرزادی SED Congenita وشکل پسودوآکوندروپلاستیك SED تابحال هیچ نوع نقص متابولیك شناخته نشده است (۵و۶).

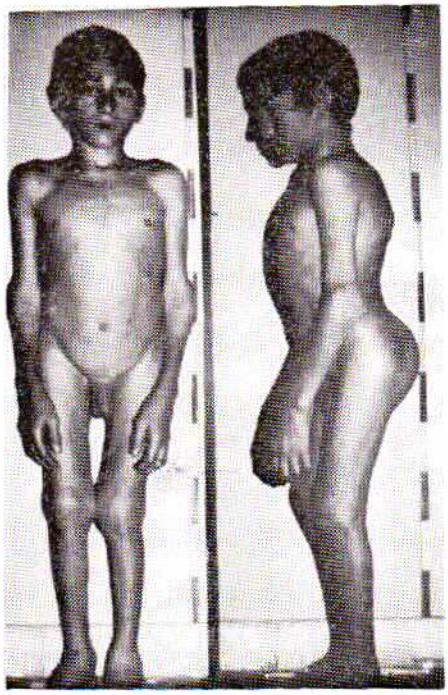
درگزارش‌حاضرماخانواده‌ای‌راباچندموردازدیسپلازی‌اسپوندیلو- اپیفیزرکه اخیراًدربخش‌کودکان بیمارستان‌پهلوی دانشگاه‌تهران، مورد مطالعه قرارگرفته‌اند معرفی میکنیم . بیماری موجود در این خانواده بـا وجود شباهتهای واضح بـا انواع گزارش شده تفاوتهای مشخصی نیزدرعلائم بالینی، رادیولوژیکی وطرزتوارث بااشکال شناخته شده دیسپلازیهای اسپوندیلواپی‌فیرز دارد .

بیمار اول (پرونده شماره ۱۶۱۰ بایگانی بیمارستان پهلوی) . محمدحسین ح، پسر۱۴ساله، اهل دهستان راوند کاشان، درتاریخ ۵۰/۹/۱۴ دربخش‌کودکان بیمارستان پهلوی بستری شد.شکایت بیمار ازدرد وتورم‌وسختی‌حرکات‌مفاصل اندامهای فوقانی‌وتحتانی ودرد پشت بود . والدین بیمار شروع بیماری را در حدود سه یا چهارسالگی میدانستند . بیماری اززانوی چپ بادرد وتورم‌شروع شده سپس زانوی مقابل و تدریجاً مفاصل دیگر را در عرض یکی دوسال گرفتارکرده بود ودراین مدت درد و ناراحتی پشت وکمر وتغییرشکل اندامها وتنه وقفسه سینه و محدودیت حرکات پیدا شده وکوتاهی قد بیمار واضحتر شده بود.

درسابقه شخصی بیمار نکته مهمی دیده نشد . دوره حاملگی مادر، زایمـان ، دوره نوزادی و شیرخوارگی ، دوران کودکی و رشد جسمانی بیمار تابروز علائم این بیماری‌کاملا طبیعی وبدون واقعه مهمی‌بودند . بیمار فرزند اول خانواده بود ودوخواهر ودوبرادر کاملا سالم داشت . پدر ومادر بیمار عموزاده بودند و چند نفر از منسوبین ناراحتیهای مفصلی مشابه داشتند .

در امتحان بالینی‌کوتـاهی قد بیمارکه بیشتر بعلت‌کوتـاهی تنه وگردن وتاحدودی مربوط به‌کوتاهی قسمت پروکسیمال اندامها بود جلب توجه میکرد . سروصورت طبیعی ، قفسه سینه کوتـاه

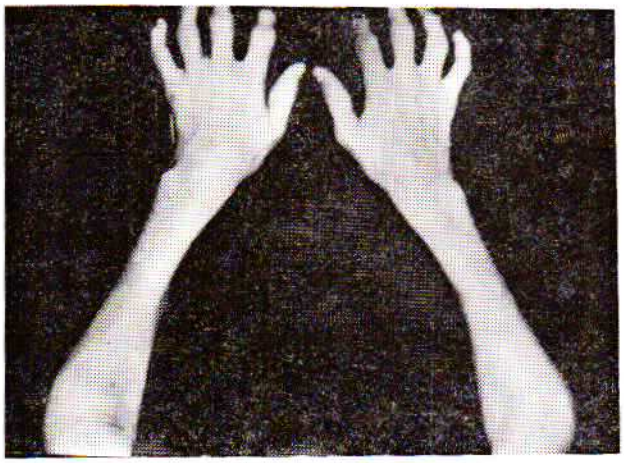
* دانشکده پزشکی پهلوی ـ دانشگاه تهران.
** دانشکده پزشکی ، دانشگاه ملی ـ تهران.



شکل شماره ۱

وپهن، استخوان جناغ بجلو برجسته وقطر قدامی‌خلفی قفسه‌سینه زیاد شده بود (شکل۱). مفاصل اندامهـا بزرگتر وحجم‌عضلات آنها کمتر از معمول بنظر میرسید. قد ۱۲۴ سانتیمتر، فاصله دو دست بـاز span ۱۲۶ سانتیمتر، قسمت فوقـانی بدن (از برجستگی عانه ببالا) ۵۷سانتیمتر و قسمت تحتانی ۶۴ سانتیمتر، فاصله برجستگی عانه تاقسمت فوقانی جناغ ۳۷ سانتیمتر و وزن بیمار ۲۵ کیلوگرم بود. لوردوزکمری و سیفوز مهره‌های پشتی شدیدتر شده اسکلیوز خفیفی درناحیه پشت وجود داشت. راه‌رفتن بیمار مشکل بود وبیشتر بکمك مفاصل لگنی‌ـرانی انجام‌میگرفت. زانوها بعلت تغییر شکل والگوم درموقع راه رفتن بهم میخوردند (Knock-knee). مچ‌پاها تغییر شکل واروس داشتند.

حرکات‌پاسیو و آکتیو تمام مفاصل‌محدود وکم وبیش‌دردناك بودند. دراندام فوقانی‌بالابردن شانه‌ها کمی‌محدود شده‌بود، خم‌وباز کردن آرنجهاوخم کردن مچ‌دست محدودیت‌بیشتری‌داشتندوحرکات‌مفاصل کف دستی ـ انگشتی‌وبندهای‌انگشتان دست شدیداً محدودشده بود. آنکیلوز نسبی مفاصل بنده‌ای انگشتان ومچ دست در حال خمیده وکف دستی‌ـانگشتی‌ها درحال باز شده مجموعاً تغییر شکل پنجه مانند در دستها Claw hands ایجادکرده بود (شکل۲). دراندام تحتانی حرکات گردش بخارج و دورکردن رانها، خم وباز کردن زانوها ومفاصل انگشتان شدیداً محدود شده بود، حرکات مچ‌پاها ومفاصل کف‌پائی کمتر محدود شده وحرکات جانبی زانوها بیش‌از معمول‌بودند. خم‌کردن‌کمر بجلو وعقب‌وطرفین وهمچنین‌حرکات گردن‌کمی محدودیت پیدا کرده بودند.



شکل شماره ۲

درمعاینه عمومی‌تمام دستگاهها سالم‌بودند وهیچ نکته مرضی‌وجود نداشت بخصوص دستگاه تناسلی وقدرت بینائی بیمـار طبیعی بود. قرنیه در معاینه با Slit lamp طبیعی بود وکدورتی نداشت، ته چشم درافتالموسکوپی ضایعه‌ای نشان نمیداد ورشد روانی وهوش بیمار نیز طبیعی بود.

نتایج اندازه‌گیری هموگلوبین، هماتوکریت، گلبول شمـاری و آزمـایش شیمیائی و میکرسکپی ادرار درحد طبیعی و سرعت سدیمانتاسیون گلبولی ۲۰ و۴۵ میلیمتر درساعت اول ودوم بود. کلسیم، فسفر وفعالیت فسفاتاز قلیائی سرم درحدود طبیعی بودند الکتروفورز پروتئینهـای سرم ازدیاد جزئی بتاگلوبولینها را نشان میداد.

الکتروکاردیوگرام والکتروآنسفالوگرام کاملا طبیعی بودند. نتیجه‌آزمایش‌ادرار بامتد Spot test برای جستجوی‌کندروئیتین سولفات B منفی، مقدار موکوپلی‌ساکاریدهـای ادرار ۷/۶ میکروگرم برای هرمیلیگرم کراتینین‌بودکه درحدود طبیعی‌است (۷). دراندازه‌گیری آمینواسیدهای‌ادرار باکروماتوگرافی‌روی ستون‌رزین (Amino-acid Analyzer) مقداردفع‌اسیدگلوتامیك بیش از طبیعی بود ولی‌دفع بقیه آمینواسیدها از حد طبیعی‌تجاوز نمیکرد.

لکوسیتهای خون‌محیطی وسلولهای مغز استخوان دررنگ‌آمیزی رایت‌وآبی‌تولوئیدین(بمنظور جستجوی گرانولهای‌متاکروماتیك) هیچ نوع گرانول یـاانکلوزیـون غیر طبیعی نشان ندادند. در رنگ‌آمیزی باپریودیك اسید شیف (PAS) ازدیـاد جزئی مواد رنگ‌گیر در سیتوپلاسم سلولهای مغز استخوان وبمقدارکمتر در لکوسیتهای خون محیطی‌مشاهده‌شد. کاریوتیپ(کشت لکوسیتهای خون محیطی) بیمار طبیعی بود.

درمدت چند ماهی‌که بیمار در بخش تحت نظر بود چندبار دچار

درد مفاصل زانو ومچ‌پا شد . گرفتاری مفصلی درهر بار محدود به یك مفصل وباتورم جزئی همراه بود . حمله‌های درد بدرمان بـا آسپیرین جواب نسبی میداد . بعلت استئوپوروز شدید و عمومی بیمار برای مدت کوتاهی تحت درمان بایك آنابولیزان بادوزکم (اتیل استرنول ۱تا۲ میلیگرم در روز) قرار گرفت.

اگرچه جواب اولیه به‌این درمـان خوب بود وسبب قطع موقت دردهای بیمارشد ولی‌چون بعداز ده روزدرد باشدت اولیه برگشت کرد دارو را قطع کردیم .

بیمار دوم (پرونده شماره ۵۰۸۳ بـایگانی بیمارستان پهلوی). شمسی ح ، دختر ۱۶ساله ، دختر عموی پدر ومـادر بیمار اول، بعلت درد ومحدودیت حرکات مفاصل بدنبال مطالعه خـانوادگی بیماراول درتاریخ ۵۱/۲/۱۲ دربخش کودکان بیمارستان‌پهلوی بستری شد .گذشته بیمار تابروز بیماری فعلی طبیعی بود وعارضه مهمی‌را نشان نمیداد . درچهار یاپنجسالگی برای اولین‌باردچار ناراحتی ودرد مفاصل‌دست وپا شده بود . از همین هنگام‌پدرومادر متوجه‌کوتاهی قد بیمار شده بودند وبا بالا رفتن سن، کوتاهی قد واضحتر وبتدریج مفـاصل او حجیم ، پشت او خمیده و حرکاتش محدود شده بود . درمانهـای انجام شده تماماً بی‌اثـر مانده یا تأثیر جزئی‌وموقت داشتند . بیمار از نظر روانی وهوشی‌طبیعی بود و در منزل به‌قالی 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 وپسرعمو بودند . بیمار فرزند چهارم ازده فرزند خـانواده بود . فرزند دوم و ششم در سنین کودکی بعلت بیماریهای‌عفونی فوت‌شده بودند . فرزند هفتم پسر دوازده‌ساله‌ای بود بـاعلائمی مشابه همین بیمار (بیمار سوم) و بقیه خواهران وبرادران وی سالم بودند .

درمعاینه ، بیمار دچارقوز شدید درناحیه‌کمری‌ـپشتی‌واسکولیوز خفیف نـاحیه پشتی بود . گردن و تنه‌کوتاه ، مفاصل اندامهـا حجیم واستخوان جناغ بطرف جلو برجسته بود و نوك انگشتان دست بیمـار بقاعده استخوان‌کشگك میرسید . در حـال ایستاده زانوی راست‌کمی خمیده میماند و بیمار برای تعادل بهتر در راه رفتن ، ایستادن دست خود را بزانوی راست میگرفت . در موقع راه رفتن وسروگردن وتنه در جلوی لگن و پـاها قرار میگرفت وکف‌پای راست بعلت تغییر شکل وبـالا قرارگرفتن قوس داخلی تماماً روی زمین قرارنمیگرفت. قد بیماراباتصحیح برای‌خمیدگی قامت۱۳۷ سانتیمتروفاصله دودست بازباتصحیح برای‌خمیدگیهای مفاصل ۱۵۸ سانتیمتر بود .

مفاصل اندامهـا حجیم ، برجسته ، متورم ،کم و بیش آنکیلوزه وحرکات آنها محدود بود . محدودیت حرکات در مفاصل شانه و رانی‌ـخاصره‌ای‌کمتروددرمفاصل‌آرنج ، زانو وبخصوص درمچ‌پاها ودستها وهمچنین در مفاصل‌کوچك اندامهـا شدید بود . انکیلوز غیر قرینه مفاصل اندام تحتانی وآنکیلوز شدیدتر یکی از زانوها در وضع خمیده سبب عدم تقارن اندام تحتانی وپائین قرارگرفتن طرف راست لگن واسکلیوز مهره‌های کمری شده بود . دستهـا تغییر شکل پیداکرده پنجه‌ای شده بودند و عضلات ساق‌پـاهاکمی آتروفیك بنظر میآمد .

در معاینه عمومی : قلب ، ریتین ، کبد ، طحال ، غدد لنفـاوی و دستگاه عصبی واوروژنیتال طبیعی و مشخصات جنسی ثانوی زنانه وطبیعی بودند . دید بیمار طبیعی بود . در معاینه قرنیه چشم بـا slit lamp هیچگونه کدورتی مشاهده نشد . تـه چشم ضایعه‌ای نداشت. شنوائی‌بیمار ونتیجه امتحان ادیومتریك درحدطبیعی‌بود. نکات مثبت در آزمایشهـای عادی خون ، ادرار و مدفوع وجود کم‌خونی‌خفیف‌هیپوکروم‌نرموسیتر باهموگلوبین۱۱/۸ گرم‌درصد، هماتوکریت۴۰ درصد، ائوزینوفیلی۸ درصد ووجود تخم‌آسکاریس در مدفوع بود . در مغز استخوان سلولاریته طبیعی وذخیره آهن کاهش یافته بود .

درالکتروفورز پروتئینهای‌سرم افزایش گلوبولین آلفا ۲(۱۹٪) مشاهده شد .

آزمایش ادرار برای کندروئیتین سولفـات B بروش spot test منفی و مقدار کل موکوپلی‌ساکاریدهای ادرار ۳/۲ میکروگرم برای هرمیلیگرم‌کراتینین دفع شده در ادرار بودکه درحدطبیعی است . درلکوسیتهای خون محیطی و سلولهای مغز استخوان بـا رنگ‌آمیزی رایت وآبی تولوئیدین هیچ نوع ذرات غیرعادی یـا متاکروماتیك دیده نشد ، دررنگ‌آمیزی مغز استخوان با PAS ازدیاد جزئی ذرات رنگ‌گیر وجود داشت . در کروماتوگرافی آمینو اسیدهای ادرار با ستون زرین،ازدیاد دفع اسیدگلوتامیك مشاهده شد .

انگل روده‌ای بیمار باپیپرازین، کم خونی او بـاآهن خوراکی وحملات‌تورم ودردمفاصل‌بیماربا‌آسپیرین وبوتازولیدین‌درمان‌شد.

چون استئوپوروز در دردهـای بیمار مـؤثر بنظر میرسید مدت کوتاهی نیز اتیل استرنول تجویزکردیم . بیمار باتخفیف‌جزئی در درد وناراحتی مفصلی ازبیمارستان مرخص گردید .

بیمار سوم (پرونده شماره ۵۰۸۴ بایگانی بیمارستان‌پهلوی) علی ح ، برادر ۱۲ ساله بیمار دوم ، بادرد و تغییر شکل مفاصل و محدودیت حرکات آنها و بطورکلی علائم مشابه ولی خفیف‌تر از دو بیمار قبلی بستری شد . راه رفتن بیمار مشکل وغیر عـادی و همراه بادرد مچ‌پاهـا بود . سابقه قبل از تولد ، زایمان ، دوره نوزادی وبطورکلی رشد وتکامل‌کودك تا ۴ سالگی طبیعی بود.در

این سن ابتدا قوزکهای داخلی پاها وبعد سایر مفاصل متورم‌شده حرکات آنها محدود و دردناك میشود وضمناً برجستگی قدامی‌قفسه صدری بوجود میآید .

قد ۱۱۷ سانتیمتر ، فـاصله دو دست باز ۱۲۳ سانتیمتر و قسمت تحتانی بدن (از پوبیس تاکف‌پا) ۶۲ سانتیمتر بود . در ملاحظه بیمارکوتاهی قامت بخصوص درقسمت تنه جلب توجه میکرد .

درحال ایستاده تنه‌کمی بجلو خمیده ، قفسه صدری برجسته وشکم فرورفته بود . درهنگام راه رفتن زانوها درحال والگوم ونزدیك بهم قرار میگرفتند واسکلیوز مختصری باتقعر بسمت راست‌وجود داشت . محدودیت‌حرکات درتمام مفاصل اندامها شبیه دوبیمارقبلی ولی باشدت کمتردیده میشد . محدودیت بیشتر درباز کردن‌مفاصل وآنکیلوز خفیف در وضعیت خمیدگی (فلکسیون) بود . تمـامی مفاصل اندامها کم‌وبیش درشت وهیپرتروفیك بنظر میرسیدند .

محدودیت حرکات، آنکیلوز وهیپرتروفی‌درمفاصل دیستال‌شدیدتر و اختلال عملی در مفاصل شانه وکوکسوفمورال نسبتاً جزئی‌بود. درستون فقرات نیز همه حرکات بخصوص اکستانسیون وخم شدن بطرف چپ کمی محدود شده بود .

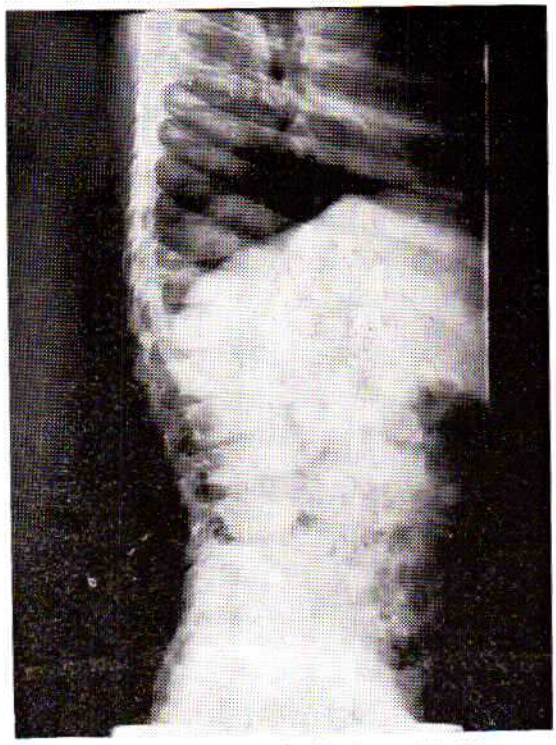
درمعاینه عمومی: قلب، ریه، کبد، طحال، سیستم‌لنفاوی‌ودستگاههای ادراری تناسلی ، اعصاب وگوارش سالم بنظر میرسیدند . چشمها سالم ودید طبیعی بود . قرنیه وته چشم ضایعه‌ای نشان نمیدادند . شنوائی بیمار درحد طبیعی و رشد روانی او مطابق سن بود .

درآزمایشهای معمولی خون ، ادرار و مدفوع آثار مرضی وجود ۱۲ درصد ائوزینوفیل درخون محیطی وتخم آسکاریس در مدفوع بود . الکتروفورز پروتئینهای سرم ازدیاد جزئی گلوبولین آلفا۲ (۱۴٪) را نشان میداد . مغز استخوان از نظـر سلولی و ذخیره آهن طبیعی و امتحان ادرار بـرای کندروئیتین سولفـات B با روش spot test منفی بود . در رنگ‌آمیزی خون محیطی ومغز استخوان‌بارنگهای رایت‌وآبی‌تولوئیدین هیچگونه گرانولاسیون غیر طبیعی دیده نشد . در رنگ آمیزی بـا PAS در بعضی از سلولهای دسته میلوئیدمغز استخوان تجمع مواد رنگ گیر مشاهده شد . در مقایسه با موارد سالم مقدار این مواد مختصری بیش از طبیعی بود .

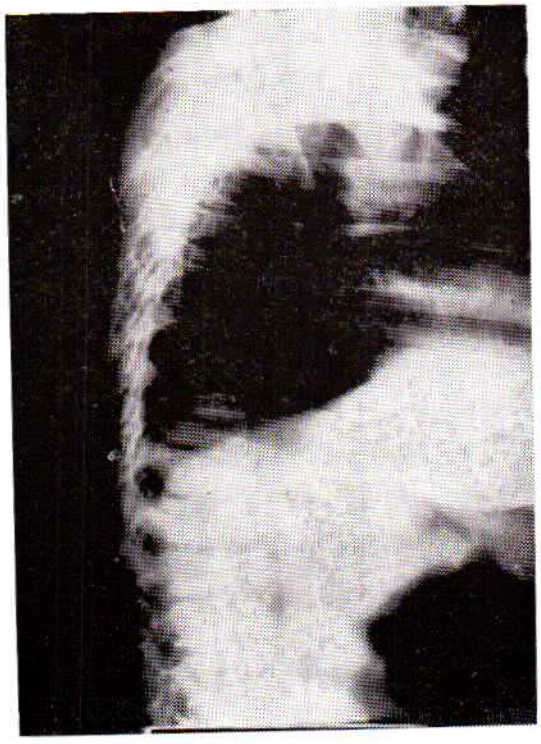
مطالعات بیماران ازنظر رادیولوژی : نتیجه رادیوگرافی در تمام بیماران کم وبیش شبیه بود و نکات زیر جلب توجه میکرد .

ـ رادیوگرافی جمجمه بطورکلی‌طبیعی بود وجزبزرگی سینوس فرونتال در بیمار سوم نکته مهمی وجود نداشت .

ـ کم شدن ارتفاع جسم مهره‌های Platyspondyl یا Vertebra plana در سرتاسر ستون فقرات همه بیماران بچشم میخوردواین تغییر درناحیه‌کمری شدیدتر بود . در بیمار سوم که جوانتر بود سطوح فوقانی و تحتانی جسم مهره‌ها محدب (شکل ۳) ولی در دو بیمـار دیگر این سطوح کم و بیش مسطح بودند (شکل ۴) .



شکل‌شماره۳- رادیوگرافی ستون فقرات بیمار سوم



شکل شماره ۴- رادیوگرافی‌ستون فقرات بیماردوم

هیپوپلازی جسم مهره‌ای درناحیه‌کمری ومهره‌های پشتی تحتانی درقسمت جلووبالا وهمچنین درقسمت جلو وپائین نمای زبانی‌شکل

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

ـ قفسه سینه کوتاه و در تمام جهات پهن شده و دنده‌ها افقی‌تر از معمول قرارگرفته انتهای قدامی آنها پهن وبادبزنی وانتهای خلفی آنها باریك Paddle-shaped شده بود .

ـ لگن رویهمرفته تنگ ، قطرقدامی‌خلفی آن زیاد وقطرعرضیش کم شده و بالهای ایلیاك کوچك بوده نمای بادبزنی معمولی Flaring را نداشتند . سراستخوان ران حجیم ونامنظم ، گردن استخوان ران کوتاه و دچار تغییر شکل وارا Coxa vara بود (شکل۵) .

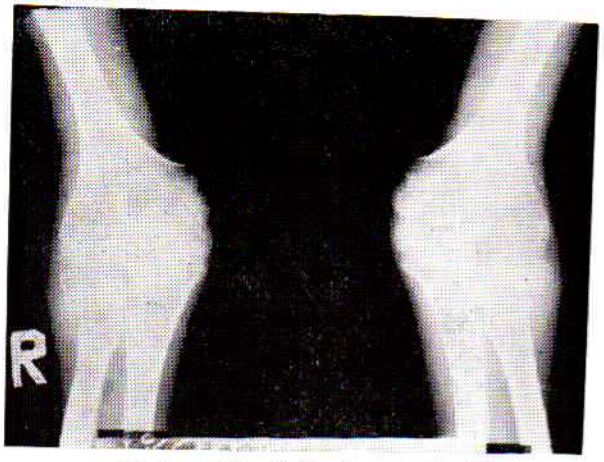


شکل شماره ۵ـ رادیوگرافی لگن بیماردوم.

ـ حجیم شدن انتهای اپیفیزر در استخوانهای دراز تمام اندامها واستخوانهای ترقوه مشهود بود . سطوح مفصلی نامنظم بود و در بعضی از مفاصل مثل زانو وانترفالانژین دیستال بعلت آنکیلوز ایجاد شده این سطوح بخوبی قابل تمیز نبودند (شکل ۶ و۷).



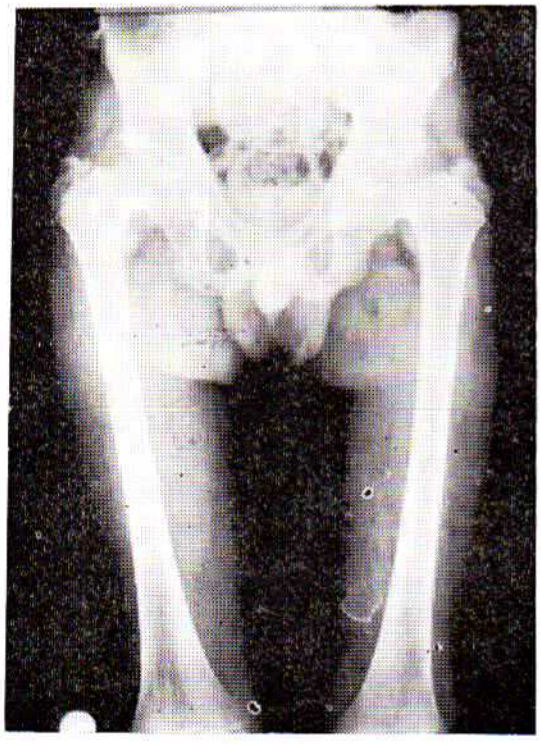
شکل شماره ۶ـ رادیوگرافی دست بیمار اول.



شکل شماره ۷ـ رادیوگرافی زانوی بیماراول.

تغییر شکل والگوم زانوها درهمه بیماران وجود داشت(شکل۷).

ـ استئوپوروز در عموم مهره‌ها واندامها وجود داشت که دربیمار سوم شدیدتر بود.

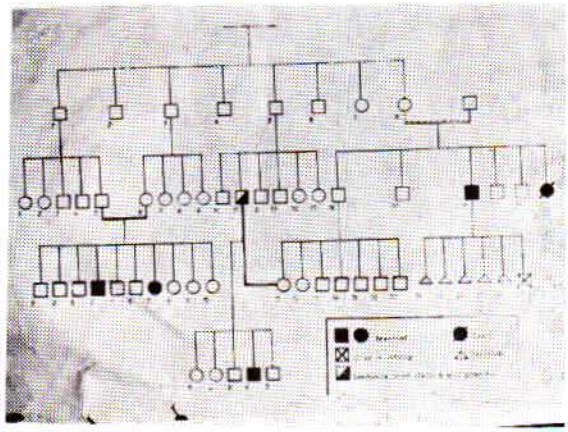


شکل شماره ۸ـ رادیوگرافی لگن وران بیمار سوم.

ـ گرفتاری متافیز در بعضی از استخوانهای دراز مشاهده میشد که فقط درمتافیز سرفوقانی‌استخوان ران شدید بود(شکل۵و۸). رویهمرفته گرفتاری متافیزها جزئی وثانوی بنظرمیرسید.

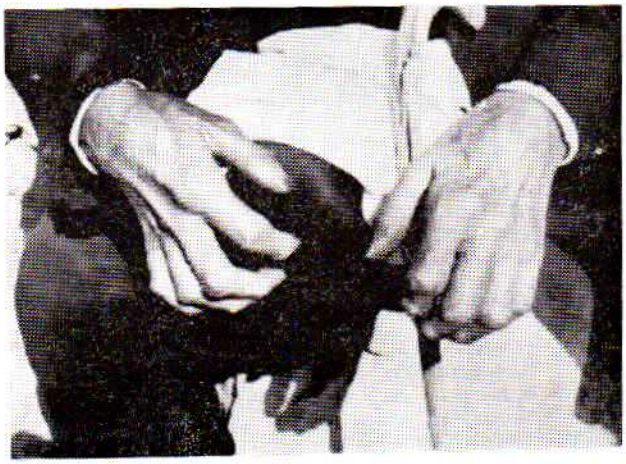
مطالعه خانوادگی : بدنبال مراجعه بیماراول به‌بخش، مطالعه‌ای در محل زندگی او بعمل آمد . خانواده بیمار در دهستان راوند کاشان‌زندگی میکردند ونسلهای متوالی ازاجداد وکسان‌اوساکن

همین ده بودند . جمعاً درحدود ۲۰۰ خانوار بـانام خانوادگی بیمار دراین روستا زندگی میکردندکه همگی بستگی خانوادگی داشتند .



شکل شماره ۹ـ شجرهٔ خانوادگی بیماران.

ضمن تهیه ومطالعه شجره خانوادگی بیماران (شکل ۹) والدین، برادران و خواهران بیماران مورد معاینه قرار گرفتند و سلامت سایر افراد از نظر ابتلا به هرنوع بیماری استخوانی باسئوالات مکرر ومبسوط قطعی‌شد. علاوه براین‌موارد، مورد چهارم وپنجم این‌بیماری نیز دراین‌خانواده پیدا شد. مورد چهارم زنی بودکه درسن ۳۵ سالگی بامرض تب‌دار نامعلومی فوت‌کرده وظاهراً از از ابتدای‌کودکی دچار بیماری مشابهی باکوتاهی قد وتغییرشکل ومحدودیت حرکات مفاصل اندامها بود . این زن هرگز ازدواج نکرده بود وفرزندی‌نداشت . مورد پنجم (رضا ح. برادراین‌زن) مردپنجاه ساله‌ای بودکه‌قدکوتاه ومفاصل‌حجیم وآنکیلوزه داشت (شکل ۱۰).



شکل شماره۱۰

شدت ابتلای مفاصل بحدی بود که تغییر مکان بیمار فقط بـاعصا وبکمك دیگران ممکن میشد. وی ازنظرهوشی طبیعی بود.دیدی خوب وقرنیه‌ای بدون‌کدورت داشت . بنابر گفته او خواهرش‌از نظر قامت و شکل استخوانی و مفصلی کاملا شبیه او بوده است . خود این بیمار نیز ظاهری‌همانند بیماران دیگر داشت ولی‌امکان مطالعه آزمایشگاهی و رادیولوژی در او پیدا نشد .

این بیمار بادختری‌که ظاهراً بستگی نزدیکی بااو نداشت‌ازدواج کرده بود . محصول این ازدواج پنج فرزند بودکه یامرده بدنیا آمده ویادرهفته‌اول زندگی‌فوت شده بودند. فرزند ششم‌آنان‌نیز درسن یکسالگی‌بعلت بیماری نامعلومی فوت‌کرده بود. هیچکدام از این شش فرزند ظاهراً تغییرات استخوانی و مفصلی نداشتند . بطوری که از شجره خـانوادگی پیداست هیچکدام از والدین بیماران گرفتار بیمـاری نبودند . فقط پدر بیمار اول قد نسبتاً کوتاهی‌درحدود۱۵۵سانتیمترداشت‌وشکایت میکردکه‌ازسی‌سالگی گاه بگاه دچار درد مفاصل بزرگ و کوچك اندامها شده است . بیماران اول تاسوم ، والدین همخون داشتند واگرچه قرابت پدر ومادر بیماران چهارم وپنجم مسلم نبود ولی خود بیماران واعضای دیگر خانواده احتمال این قرابت را رد نمیکردند .

بـادر نظر گرفتن وجود پنج بیمـار در یك شجره خانوادگی ، بروز بیماری در هردوجنس تقریباً باشدت وشیوع متشابه، بستگی خانوادگی نزدیك والدین و عدم ابتلای خود آنهـا بنظر میرسد که بیماری‌بصورت یك‌صفت مغلوب ساده autosomal recessive منتقل شده و درصورتیکه بتوان ناراحتیهای مفصلی وقدکوتاه پدر بیمار اول را تظاهراتی از بیماری دانست باید فرض کردکه این تظاهرات خفیف حالت هتروزیگوتی میباشد .

بحث :

مطالعه بالینی و خـانوادگی بیماران فوق وجود یك دیسپلازی استخوانی‌ارثی‌را دراین‌بیماران‌نشان میدهدکه ازنظررادیولوژی باکم بودن ارتفاع مهره‌ها و گرفتاری اپیفیزهـای استخوانهای دراز در دسته دیسپلازیهای اسپوندیلواپیفیزر قرار میگیرد (۵) .

علائم مهم بالینی و رادیولوژی انـواعی از این دیسپلازیها که در تشخیص افتراقی بیماران ما بیشتر مطرح میشوند درجدول شماره ۱و۲ باعلائم این بیماران مقایسه شده‌اند .

شناخته‌شده‌ترین‌وشاید شایع‌ترین‌نوع‌این دیسپلازیهامرض‌مورکیو است که نوعی از موکوپلی ساکاریدوزها می‌باشد . این بیماری از نظر بالینی بایك نانیسم همراه‌کوتاهی تنه وگردن وتغییرشکل متمایز استخوان‌بندی وکدورت قـرنیه مشخص میشود (۸و۲۰)،

جدول ۱- مقایسه بالینی وآزمایشگاهی انواع دیسپلازیهای اسپوندیلواپیفیزر و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	شکن‌پسودوآکوندروپلاستیک SED	بیماران‌این گزارش
کوتاهی قد	++	++	+	++++	++
کوتاهی شدیدتر تنه	+	+	+	±	+
عقب‌افتادگی روانی	±	+	-	-	-
سن شروع بیماری	۲-۴ سالگی	تولد	۵-۱۴ سالگی	اوائل کودکی	۲-۴ سالگی
کدورت قرنیه	+	-	-	-	-
میوپی	-	±	-	-	-
رتینیت	-	±	-	-	-
گرانولهای متاکروماتیک	+	-	-	-	-
کراتوسولفاتوری	+	-	-	-	-
توارث	مغلوب‌اتوزومی	غالب اتوزومی	مغلوب بسته‌بجنس	غالب اتوزومی	مغلوب‌اتوزومی
اسپوندیلوآرتروز زودرس	+	-	++	-	++++

جدول ۲- مقایسه رادیولوژیك انواع دیسپلازیهای اسپوندیلوا پیفیزر و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	SED پسودوآکوندروپلاستیک	بیماران مورد بحث
صاف شدن مهره‌ها (پلاتی اسپوندیلی)	++	++	+	+	++
نازك‌شدن دیسك‌بین‌مهره‌ای	-	+	++	-	+
هیپوپلازی زائده‌ادونتوئید	+	+	-	-	-
گرفتاری استخوانهای‌کف دست وپا و انگشتان	+++	±	-	+++	+++
تغییر شکل گردن استخوان ران	کوکساوالگا	کوکساوارا+کوتاه	کوتاه	کوتاه	کوکساوارا+کوتاه
بالهای خاصره	پهن وبادبزنی	کوتاه	کوچك	طبیعی	کوتاه
استخوانی شدن پوبیس	عقب افتاده	عقب افتاده	طبیعی	کمی‌عقب‌افتاده	طبیعی

از نظر رادیولوژی (۹ و ۱۰) علاوه برکم شدن ارتفاع مهره‌ها هیپوپلازی زائده ادونتوئید در ستون فقرات گردنی ، تغییر شکل گردن استخوان ران بصورت کوکساوالگا و گرفتاری نسبتاً شدید استخوانهای‌کف دست وپا، انگشتان و بخصوص تغییر شکل مشخص سرنیزه‌ای شکل در استخوانهای کارپ وجود دارند . این بیماری همراه کراتوسولفاتوری میباشد و بصورت صفت اتوزومال مغلوب منتقل میشود . تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی‌رادرلکوسیتهای‌خون محیطی‌میتوان بصورت گرانولهای متاکروماتیك که باتولوئیدین آبی، رنگ میگیرندهشاهده کرد(۲).

متجاوز از چهل سال پیش که Morquio و Brailsford نمای بالینی و رادیولوژیك این بیماری را شرح دادند تا کشف ازدیاد دفع موکوپلی ساکاریدها در این بیماری ، بیماران مختلفی تحت این‌نام وبعنوان مواردی ازاین بیماری تشخیص داده شده گزارش شدند . امروزه روشن است که بسیاری از این بیماران مواردی از دیسپلازیهای دیگر استخوانی مثل SED مادرزادی ، SED دیررس ، نانیسم دیاستروفیك ودیسپلازی اپیفیزرمتعدد بوده‌اندکه اکنون بامشخصات عدم ازدیاد موکوپلی ساکاریدهای ادراری واختلالات بالینی و رادیولوژی دیگر از هم تمیز داده میشوند .

از سوی دیگر بعضی از علائم بیماری مورکیو مثل کدورت قرنیه که در گزارشهای اصلی مورکیو وبریلزفورد ذکر نشده بودامروزه جزو علائم ثابت وقطعی بیماری شمرده میشوندکه درتمام‌بیمارانی که بسنین بلوغ برسند بوجود میآیند (۲و۸).

در بیماران موضوع این گزارش اگرچه شباهت ظاهری فراوان بابیماران دچار مرض مورکیو وسابقه خانوادگی و وضع توارث مشابهی باآنان دیده میشود ولی از نظر بالینی بانبودن کدورت قرنیه وازنظر رادیولوژی باوجود تغییرواروس درگردن‌استخوان ران، نبودن تغییرات سرنیزه‌ای بخصوص دراستخوانهای متاکارپ ونبودن هیپوپلازی زائده ادونتوئید احتمال بیماری مورکیو بعید بنظر میرسد . بعلاوه دربیماری مورکیو بخلاف آنچه دربیماران ما دیده شد، شلی و ازدیاد دامنه حرکات درمفاصل موجود است و محدودیت حرکات وآنکیلوز درصورت پیدایش،دیررس ونادر است (۲). بالاخره باطبیعی‌بودن دفع‌ادراری موکوپلی‌ساکاریدها می‌توان این تشخیص را بطور قطع رد نمود .

دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر دیررس SED tarda که برای اولین‌بار Maroteaux و همکارانش آنرا بشکل یك مرض مستقل شناخته‌وتوصیف کردند(۱۱) فقط درمردان دیده‌شده است‌وبصورت کوتاهی خفیف قامت همراه اسپوندیلو آرتروز زودرس تظاهر مینماید . کندی رشد وتغییرات رادیولوژیك استخوان بندی،ممکن است بین ۵ تا ۱۰ سالگی نیز قابل تشخیص باشد ولی معمولاعلائم تادوران بلوغ واضح نبوده توجه چندانی را جلب نمیکنند. 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 استئوپروتیك سبب بروز درد پشت، لگن ومفاصل دیگر وهمچنین محدودیت حرکت میشوند . اسپوندیلوآرتروز زودرس در اوائل جوانی پیدا میشود . قد بیماران بالغ بین۱۳۰ تا ۱۵۵سانتیمتر گزارش‌شده است . رویهمرفته بیماری خفیف ومحدودباستخوانها بوده هیچگونه ضایعه‌ای درخارج از استخوانها و مفاصل بوجود نمیآورد . بیماری بصورت صفت مغلوب بسته بجنس منتقل میشود وتابحال‌هیچ‌نوع علامت هیستولوژیك یابیوشیمیك‌که حاکی ازیك اختلال متابولیسم باشد در این بیماری دیده نشده است . شروع دیررس، نبودن اختلالات خارج از استخوان‌بندی بخصوص‌نبودن کدورت‌قرنیه، عدم بروزبیماری‌در زنان ونبودن‌کراتوسولفاتوری ویاعلائم هیستوشیمیك تجمع‌مواد موکوپلی ساکاریدی‌درلکوسیتها وجوه افتراق این‌بیماری ازاشکال خفیف بیماری مورکیومیباشد. بعلاوه تفاوتهای مشخصی نیز از نظر رادیولوژی در دو بیماری وجود دارد (۵و۱۲) . بیماران ما باشروع زودرس ، شدت علائم تغییر شکلهای استخوانی مفصلی و وجود بیماری درهردوجنس‌از بیماران دچار SED دیررس متمایز میباشند .

دیسپلازی اسپوندیلواپیفیزر مادرزاد SED congenita شباهت بالینی و رادیولوژی بیشتری به بیماران شرح‌داده شده در این گزارش دارد . این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۶۶ بصورت بیماری جداگانه‌ای توسط Spranger شرح داده شد (۱۳) واز آن‌تاریخ ببعد موارد متعدد دیگری ازاین بیماری به‌گزارش‌اولیه اواضافه شده است (۱۴ و۱۵). بنابربعضی ازنوشته‌ها این‌بیماری شایعتر از مرض مورکیو میباشد (۱۶). حدودکوتاهی‌قد متفاوت است ولی معمولا ازهمان 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 وقسمتهای پروکسیمال اندامهاکوتاه هستند وقسمتهای دیستال اندامهاطول وشکل‌نسبتاً طبیعی‌دارند. تغییر شکل والگوم‌زانوها، واروس‌گردن استخوان ران، تشدید سیفوز پشتی ولوردوزکمری وگاهی اسکلیوز درناحیه پشتی دیده میشود . قفسه سینه بشکه‌ای شکل است وگاهی سینه‌کبوتری و شیارهای موسوم به Harrison دیده میشوند . چهره‌ای مسطح باهیپرتلوریسم و شکافهای پلکی مورب مغولی شکل برای این بیماری توصیف شده است . باز ماندن شکاف‌کامی وپای ناهنجار بصورت Talipes varus در این بیماران شایع است . تونوس عضلانی طبیعی یانقصان یافته میباشد که دراینصورت اختلال حرکتی بیمار را تشدید مینماید . تعادل بیمار معمولا مختل وراه رفتن او مستانه است . اختلال چشمی بصورت میوپی بادژنرسانس‌وجداشدن رتین‌بتنهائی یاتوأماًدربیش از نیمی از بیماران دیده شده ولی قرنیه همیشه سالم بوده‌کدورت آن مشاهده نشده است (۱۴). ستون فقرات ، لگن وسر وگردن محل تغییرات عمده رادیولوژی میباشند . علائم مهم رادیولوژیك بیماری از اینقرارند (۱۴) .

ـ کندی وعقب افتادگی استخوانی شدن مراکز استخوانساز اپیفیزهای انتهائی استخوانهای دراز ومراکز طرفی تنه‌مهره‌ای.

ـ پلاتی‌اسپوندیلی منتشر و غالباً کم شدن بیشتر ارتفاع درقسمت خلفی مهره‌هاکه بانمای بیضوی، گلابی‌شکل یا ذوذنقه‌ای درعکس نیمرخ ، نقص‌استخوانی شدن درقسمت بالائی وپائینی سطح قدامی مهره‌ها بخصوص درناحیه‌کمری وپشتی پائین‌که‌گاهی سبب بروز نقص زبانی شکل Tonguing defect در رادیوگرافی لاترال میشود ، با ازدیاد سن وجود پلاتی اسپوندیلی شدید بارزتر ولی شکل مهره‌ها بخصوص مهره‌های کمری طبیعی تر شده

نازك بودن دیسکهای بین‌مهره‌ای در رادیوگرافی نمودارمیگردد. درمهره‌های گردنی هیپوپلازی زائده‌ادونتوئیدOdontoid process همیشه وجود دارد واز کودکی قابل تشخیص است .

- پهن وکوتاه بودن قفسه سینه وگاهی بادبزنی شدن Flaring انتهای قدامی دنده‌ها وتقعر Cupping آنها . زوایای کوستوور- تبرال زیاد شده دنده‌ها افقی‌تر از معمول میباشند وانتهای خلفی باریك آنها گاهی نمای پاروئی شکل Paddling ایجاد میکند .
- تأخیر استخوانی شدن استخوان پوبیس .
- تأخیر ونامنظمی استخوانی شدن سرفمور ، کوکسا وارای‌شدید وتروکانتر بالاتر از معمول .
- کوتاه بودن قسمت پروکسیمال اندامها .
- استخوانهای‌دست‌وپا روبهمرفته‌شکل طبیعی‌داشته ضایعات مهمی ندارند جزاینکه در اکثر موارد مراکز استخوانسازی اپیفیزر فرعی معمولا در اواخر دوره‌کودکی ودر بالغین دیده میشود .

چون در گزارشهای موجود بستگی خانوادگی پدر و مادر و گرفتاری مکررفرزندان،والدین سالم یافت نشده وبعلاوه‌مواردی از انتقال بیماری از مادر بفرزند 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 واحتمال تأثیرجنسیت برروی تظاهرات بیماری را مطرح میکند.

تاکنون هیچگونه اختلال متابولیکی در این بیماری دیده نشده است وموکوپلی‌ساکاریدهای ادراری همیشه درحد طبیعی‌بوده‌اند. درگزارش‌اولیهSpranger بوجود انکلوزیونهای‌ریزمتاکروماتیك درلنفوسیتها اشاره شده است .

این بیماری که تا مدتها بعلت شباهت ظاهری زیاد بخصوص در دوران کودکی‌بامرض‌مورکیواشتباه میشد امروزه بانبودن‌کدورت قرنیه،اختلالات رادیولوژیك بخصوص درلگن وساراستخوان ران، طبیعی بودن مقدار موکوپلی ساکاریدهای ادرار و شکل توارث متفاوت تمیزداده میشود . شباهت ظاهری ونزدیکی علائم‌بیماران ما به‌این بیماری چشمگیر است . باوجودی‌که در سابقه همه این بیماران سلامت کامل چند سال ابتدای زندگی مغایر باتشخیص این بیماری‌است، بعلت عدم اطمینان بدقیق بودن این‌سابقه وامکان وجود علائمی درهنگام تولدکه به‌آنها توجه نشده باشد رد این تشخیص‌تنها براین پایه ممکن‌نیست. ولی گرفتاری شدید قسمتهای تحتانی‌اندامها ومفاصل‌کوچك دستها وهمچنین ظاهر طبیعی‌زائده ادونتوئید دراین بیماران باآنچه در SED مادرزادی دیده‌میشود مغایر است. همچنین‌بستگی خانوادگی نزدیك بیماران و والدین آنان وسلامت پدر و مادرکه در توارث مغلوب دیده میشود امکان وراثت ازنوع اتوزومال غالب راکه در SED مادرزادی گزارش شده است رد مینماید . بعلاوه نبودن علائم چشمی در بیماران ما این اختلاف را تقویت می‌کند .

Kniest درسال ۱۹۵۲ یکنوع بیماری استخوانی را شرح داد که درآن علائم‌بالینی‌که درهنگام‌تولد وجود دارد یادرماههای‌اول زندگی ظاهر میشود عبارتست از کوتاهی قد همراه کوتاهی وخمیدگی اندامها ، کوتاهی تنه و قیافه بخصوص باچهرم مدورو ریشه بینی صاف . میوپی وکری نیز در این بیماران شایع است (۱۷). شباهت عمده‌ای‌که بین این بیماری وگرفتاری بیماران‌ما وجود دارد درابتلای‌زودرس مفاصل‌اندامهاهمراه حجیم‌شدن‌آنها و بطورکلی آنکیلوز زودرس‌وگرفتاری مفاصل‌کوچك دستهامیباشد. معهذا گرفتاری اولیه و شدید متافیزر در این بیماری ، وراثت اتوزومال غالب وشیوع نزدیك بینی وکری آنرا از بیماران ما جدا مینماید . بعلاوه باید درنظر داشت‌که شخصیت مستقل‌بیماری شرح داده شده توسط این مولف را میتوان هنوز مشکوك تلقی کرد بخصوص‌که بیماران مشابهی تحت عناوین متفاوت شرح‌داده شده‌اند (۱۸و۱۹).

بیماریهای استخوانی ارثی دیگرکه دربحث تشخیص افتراقی این بیماران ممکن است مطرح شوند پسودوآکوندروپلازی ونانیسم متاتروپیك میباشند .

پسودوآکوندروپلازی (Pseudo-achondroplasia) به شکل آکوندروپلاستیك‌دیسپلازی‌اسپوندیلو اپیفیزر-SED, achondro plastic form نیز مشهور است . درمقایسه بابیماران ما، دراین بیماری گرفتاری ستون فقرات‌کمتر ، ابتلای متافیزردراندامها شدیدتر وشکل لگن طبیعی است (۱۹). بعقیده برخی باید این بیماری را درحقیقت‌شکلی ازآکوندروپلازی باابتلای شدیدستون فقرات دانست(۲۱).

درکوتاه‌قدی‌دیاستروفیك(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 وجه‌اشتراك این بیماری بابیماران ما میباشد. معهذا علائم دیگر موجود در نانیسم دیاستروفیك مثل‌کوتاهی شدیدتر اندامها درمقایسه باکوتاهی تنه ، ناهنجاری پاها Club feet ، گوشها وشیوع شکاف‌کامی واز نظر رادیولوژیك نبودن پلاتی‌اسپوندیلی، ضخامت‌وکوتاهی استخوانهای‌دراز، پهن وبادبزنی شدن‌متافیزها، کوتاهی‌متاکارپها و متاتارسها و تغییر شکل مشخص متاکارپ اول ومتاتارس اول این تشخیص را در بیماران ما رد میکند .

علائم کوتاه‌قدی متاتروپیك(Metatropic dwarfism) از بدو تولد بصورت تنه‌های مهره‌ای رشد نکرده ، متافیزهـای پهن و بادبزنی شده وهیپرپلازی تروکانترها وجود دارد ودر سالهای بعد تدریجاً سیفوسکلیوز شدیـد و تغییر شکل لگن بصورت پهن و بادبزنی شدن بالهای ایلیاك پیدا میشوند (۲۲) . تغییرات لگن ومهره‌ها ونمای متافیزها دربیماران ماکاملا باآنچه دراین بیماری دیده میشود متفاوت است .

بادر نظر گرفتن نکات تشخیصی شرح داده شده دربالا بنظرمیرسد که بیماری این خانواده نوع تازه‌ای از دیسپلازیهای اسپوندیلو-اپیفیزر باشد. درغیر اینصورت باید فرض کردکه بیماری نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر مـادرزادی بـاابتلای شدید دیستال اندامها و وراثت اتوزومال مغلوب باشد . بـاپیدا نشدن علائم هیستولوژیك تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی وطبیعی بودن‌مقدار دفع آنها احتمال وجود اختلالی درمتابولیسم موکوپلی ساکاریدها بعید بنظر میرسد .

معهذا اهمیت وتوجیه ازدیاد اسیدگلوتامیك درادرار وازدیادمواد رنگ‌گیر با PAS حاکی از وجودآنومالی متابولیك نامعلومی دراین بیماری است ولی‌ارتباط این دو یافته باعلائم بالینی‌بیماری درحال حاضر برما مجهول است.

خلاصه :

مطالعات بیشتر از نظر رادیولوژی، ژنتیك وبیوشیمی در بیماران دچار دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیزر ارثی سبب شناخته شدن بیماریهای مختلفی شده است که ازمرض مورکیو متمایز میباشند. دراین‌مقاله خانواده‌ای باپنج بیمار دچار نوعی از این دیسپلازی‌ها گزارش شده‌است. بیماری درسه‌چهار سالگی ویازودتر شروع شده وعلائم عمده آن : کندی رشد طولی باشدت بیشتر درنـاحیه تنه همراه پلاتی‌اسپوندیلی‌عمومی درراديوگرافی، پیدایش‌اسپوندیلوارتریت زودرس‌همراه درد ومحدودیت حرکات مفاصل‌وحجیم‌شدن اپیفیزها وتخریب سطوح مفصلی در رادیوگرافی باشدت بیشتر درمفـاصل دیستال اندامها ، کوکسا والگـا وتغییر شکل لگن و قفسه سینه میباشد. رشد روانی‌طبیعی‌است وقسمتهای مختلف‌چشم سالم‌میمانند. دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها طبیعی ودفع اسیدگلوتامیك در ادرار بیش از طبیعی‌است. بیماری بشکل اتوزومال مغلوب منتقل میشود . بنظر میرسد که نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزر با تصویر بالینی‌این بیماران وتوارث‌مغلوب اتوزومی‌تاکنون گزارش نشده 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., LENUUZZI, 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 (Intrinsec) 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-DOBRZYNSKA, 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).