سندرم ورنر

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

دکتر همایون آرام * دکتر وهاب فتوره‌چی**

سندرم ورنر (Werner) از بیماریهای نادر ارثی است که دارای علائم بالینی مشخص میباشد. این بیماری اختلالهائی در اعضاء مختلف بدن ایجاد نموده، موجب بروز علائم پیری زودرس میگردد. اولین بار، ورنر(۱) درسال ۱۹۰۴ آن را شرح داد و پس از او تاسال ۱۹۷۳ درنوشته‌های پزشکی دنیا، فقط ۱۲۶ مورد ازاین بیماری گزارش داده شده است (۲).

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

بیمار اولـ مرد ۲۴ ساله‌ای است که درسال ۱۳۵۰ بعلت اختلال در رشد جسمی و از دست دادن بینائی و زخمهای پوست قوزك 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 گردیده‌است. پس‌ازمراجعه به بیمارستان باتشخیص کاتاراکت چشم‌چپ مورد عمل جراحی قرار گرفته و پس‌از شش ماه چشم راست او نیز عمل‌شده ویکسال پس‌ازعمل‌دوم بینائی خودرا کاملا ازدست داده‌است. یکسال قبل‌از مراجعه به مرکز پزشکی پهلوی خشکی پوست، زخمهای قوزك پا ، ادرار فراوان ، پرخوری و تشنگی زیاد به‌دیگر علائم اضافه شده بود.

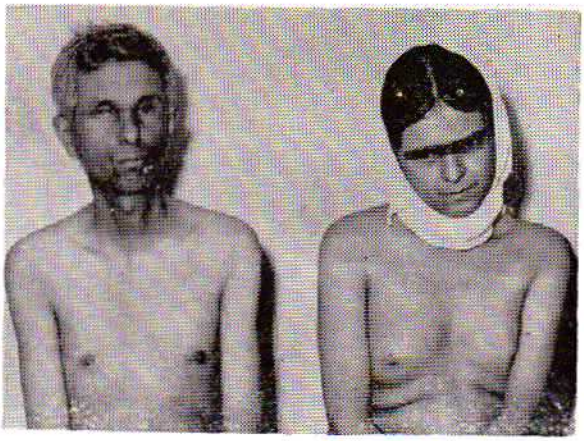
سوابق خانوادگی : مادر بیمار ۵۵ ساله و دارای سابقه فشار خون شریانی وفلج نیمه‌بدن میباشد. مرگ پدر بیمار درسن ۶۰ سالگی بعلت سینه‌پهلو بوده بقراراطلاع مبتلا به‌سیفیلیس نیز بوده است. یکی ازفرزندان‌اولین‌ازدواج پدرنابیناشده وبعلت‌نامعلومی فوت شده‌است. دوفرزند دیگراز ازدواج دوم ظاهراً سالم‌میباشند. بیمار و خواهر او که در این مقاله مورد بحث میباشند حاصل سومین ازدواج پدر هستند.

آزمایش‌های بالینی: بیمارمردی‌است۲۴ساله، با قدکوتاه وهوش طبیعی که بطورقابل‌ملاحظه مسن‌تر ازسن واقعی‌خود بنظرمیرسد. وزن ۳۴ کیلوگرم ، قد ۱۴۳ سانتیمتر و فشار خون $\frac{۱۲۰}{۸۰}$ میلیمتر جیوه میباشد. درمعاینه چشم‌چپ ایریدوسیکلیت(Postoperative) همراه با چسبندگی مردمك و دیستروفی دو طرفی قرنیه مشاهده شد. درلارنگوسکپی آتروفی منتشرمخاط حنجره و رنگ‌پریدگی یك سوم قدامی طنابهای صوتی مشهود و صدای بیمار زیر بود.

موهای سر کم‌پشت و غالباً خاکستری رنگ بنظر میرسید. پوست بدن عموماً نازك وخشك بوده ودرانتهاها لکه‌های کم‌رنگ قهوه‌ای رنگ (Freckling) وجود داشت . پوست دستها و پاها بخصوص انگشتان حالتی شبیه به‌اسکلرودرما (Sclerodermoid) داشت. پوست آرنج وقوزك پا دچار هیپرکراتوز بود وزخمهای کوچکی روی قوزك پاها وجود داشت . موهای صورت بسیارکم و موهای زیر بغل و زهار ظریف وکمتر از طبیعی بود.

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

* تهران ـ خیابان ایران نوین ـ میدان ایران نوین ـ کوچه کامران ـ شماره ۹.
** بنیاد ملکه پهلوی ـ مرکز تحقیقات و درمانی قلب و عروق .



امتحانات آزمایشگاهی: هموگلوبین ۱۵ گرم درصد ، گویچه سفید ۹۰۰۰ درمیلی‌مترمکعب با فرمول تقریباً طبیعی وتعداد پلاکت طبیعی، قندخون ناشتا ۲۷۰ میلی گرم درصد، آزمایش ادرار در دفعات مکرر وجود قند + تا + + + + را نشان داد، ازت 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 آلکالن ۱۶ واحد کینگ آرمسترانگ، کدورت تیمول ۶ واحد ، سفالین کلسترول منفی ، فعالیت پروترومبین صد درصد ، اندازه گیری ید ۱۳۱ (I_{131}) در مدت دو ساعت ۲۳ درصد و در مدت ۲۴ ساعت ۲۱/۵ درصد ، تیروکسین توتال سرم ۶ میلی گرم درصد.

رادیوگرافی‌های سینه وجمجمه و سایر استخوانها درحدودطبیعی و متناسب با رشد جسمی بیمار بود.

بافت‌برداری عضله ساق پا تغییرات مرضی نشان نداد.

میزان قندخون‌بیمار باروزانه ۲۵۰ میلی گرم کلرپروپامید 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 به‌کاتاراکت دوطرفی گردیده ودرسال ۱۳۴۹، با تشخیص احتمالی کم‌کاری غده پاراتیروئید به مرکز پزشکی پهلوی معرفی گردید.

بجز بیماریهای معمولی دوران کودکی سابقه بیماری دیگر یا عمل جراحی نداشته و درسن ۱۴ سالگی متوجه تأخیر دررشدجسمانی خود میگردد. قاعدگی بیمار بنا باظهار خودش طبیعی بود.

آزمایش‌های بالینی: بیماردختری‌است باجثه کوچک(Infantile) باقد ۱۳۱ سانتی‌متر ووزن ۲۷ کیلوگرم وفشارخون ۱۱۰/۵۰، رشدفکری کمتر ازطبیعی وکم‌حافظه گی‌وجود دارد. درمعاینه چشم، کاتاراکت دوطرفی از نوع هسته‌ای مشاهده گردید. دهان کوچک و دورسر ۴۸ سانتی‌متر بود. صدای‌وی زیر (High Pitched) و درمعاینه حنجره، رنگ پریدگی خفیف وآتروفی‌مخاط مشهود بود. طنابهای صوتی کلفت‌ترازطبیعی ولی حرکات‌آن عادی بنظر می‌رسید. طناب صوتی‌سمت راست نودولر (Nodular) بودکه‌از اختصاصات سندرم‌ورنرمیباشد. بیشترموهای سرمایل‌به‌خاکستری و موهای زیر بغل و زهار ظریف وکم پشت بود.

پوست بیمار عموماً خشک و نازک و ماکولهای پراکنده مایل به قهوه‌ای روی ساعد و دست وپاها دیده میشد. روی گونه‌های بیمار، عروق بسیارکوچک و متسع (Telangiectasia) وجود داشت. پوست دستها اسکلرودرموئید و هیپرکراتوز قوزک پاها (بدون زخم) مشهود بود.

دستگاه تناسلی خارجی طبیعی ولی رحم در معاینه مقدی کوچک بنظرمیرسید. عضلات وانساج زیرجلدی اندامهای فوقانی‌وتحتانی دچار آتروفی نسبی بودند.

امتحانات آزمایشگاهی: هموگلوبین۱۵ گرم درصد، هماتوکریت ۴۴ درصد، گویچه‌سفید ۷۰۰۰ درمیلی‌متر مکعب با فرمول نسبتاً طبیعی‌و پلاکت‌طبیعی، قندخون ناشتا ۱۲۰میلی گرم درصد(نیم‌ساعت پس‌ازخوردن گلوکز ۲۲۰ میلی گرم درصد ، یکساعت بعد ۱۸۵ میلی گرم درصد و دو ساعت بعد ۱۰۵ میلی گرم درصد) ، ازت اوره خون (BUN) ۳۱ میلی گرم درصد ، کراتی نین ۰/۵۸ میلی گرم درصد ، اسید اوریک ۵/۶ میلی گرم درصد، الکسالن فسفاتاز ۱۶ واحد کینگ آرمسترانگ درصد ، BSP ۹ درصد پس‌از ۴۵ دقیقه، کلسیم ۱۰میلی گرم درصد، فسفر۳/۲ میلی گرم درصد، آزمایش بابد ۱۳۱ پس‌از دوساعت ۲۲ درصد و پس‌از۲۴ ساعت ۴۴ درصد ، T3 Resin ۲۶ درصد ، Scan تیروئید طبیعی ، کلسترول سرم ۲۳۵ میلی گرم درصد ، سرعت رسوب گویچه‌های قرمز ۱۷ میلی‌متر درساعت اول، VDRL منفی، در الکتروفورز پروتئین‌های سرم آلبومین ۵۰ درصد و آلفا یک گلوبولین ۲ درصد وآلفا دوگلوبولین ۱۴ درصد و بتاگلوبولین ۱۰ درصد وگاماگلوبولین۲۴درصد بود، زمان‌انعقاد (لی‌وایت) ۷ دقیقه، زمان‌سیلان (دوک) ۳ دقیقه، آزمایش‌های‌ادرار و مدفوع طبیعی، تست لاتکس برای آرتریت روماتوئید طبیعی بود.

رادیوگرافی‌های سینه، جمجمه، مری‌ومعده طبیعی‌بودند. آزمایش پرتوشناسی استخوانها طبیعی و سن استخوانی (Bone Age) بیش‌از۱۷سال بود. دربافت‌برداری‌ازپوست دست‌وپا، پررنگی‌طبقهٔ قاعده‌ای‌اپی‌درم‌وکمی‌نسبی‌الیاف کولاژن مشاهده‌شد. بافت‌برداری عضله ساق پا میوپاتی استحاله‌ای خفیف نشان داد.

بحث

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

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

ورنر علائم بیماران خودرا به سندرمی که روتموند شرح داده بود مربوط‌میدانست ولی‌باوجود این‌معتقد بود که این‌علائم، نشانه‌های بیماری‌جدیدی است وتاچندسال این‌مسئله‌موجب‌اشکال درتشخیص و تفکیک بین این دو بیماری گردید.

درسال ۱۹۳۴، Oppenheimer و Kugel (۴) این‌دو بیماری را از هم مجزا نموده گزارش‌کاملی از سندرم ورنر و شرح حال دو برادر دوقلوی مبتلا را منتشر نمودند و بیماری را سندرم ورنر نام‌گزاری کردند.

Thannhauser (۵)، در سال ۱۹۴۵ در مقاله کلاسیک خود دو سندرم ورنر و روتموند را تعریف و مشخص نموده، علائم جلدی سندرم ورنررا شرح‌داد وی‌چنین نتیجه گرفت که تغییرات‌جلدی دراین سندرم اسکلرودرمای واقعی نیستند.

تظاهرات اصلی سندرم ورنر شامل علائم پیری زودرس میباشد و علائم بالینی به‌ترتیب پیدایش عبارتند از: توقف در رشد جسمانی بطور قرینه و بهنگام بلوغ که منجر به‌کوتاهی قد میشود، تغییر رنگ موها ، آتروفی پوست و هیپرکراتوز، ریزش موها بطور منتشر، صدای زیر ،کاتاراکت، زخم‌های روی پا و درنصف موارد بیماری قند در سنین بالاتر . تغییر رنگ مایل بخاکستری موها درسنین پائین شروع شده وموهای سر و ابروان را شامل‌میشود. موهای سر و صورت و زیر بغل و زهار دچار ریزش میگردند .

آتروفی پیش‌رونده‌پوست بیش‌ازهمه روی‌صورت وقسمتهای‌دیستال اندامها بخصوص‌پاها مشاهده میشود. کاتاراکت معمولاً بین سنین ۲۰تا۳۵ سالگی ظاهرشده و از علائم برجسته سندرم ورنراست. کاتاراکت همیشه دو طرفی بوده و از ناحیه قشری خلفی و زیر کپسول‌شروع‌میشود. دربسیاری ازموارد تغییرات‌قرنیه وگلوکوم که منجر به‌نابینائی‌کامل میگردد پس‌ازعمل‌جراحی دیده میشود.

سایر علائمی که معمولا وجود دارند عبارتند از: هیپوگوناديسم، استئوپوروز منتشر ، تصلب شرائین زودرس ، آهکی شدن انساج نرم و آتروفی عضلات و انساج زیر جلدی انتهاها . تظاهرات هیپوگوناديسم در مردها شامل نقصان تمایل جنسی و کوچکی دستگاه تناسلی و ناتوانی جنسی است درزنان کم شدن قاعدگی، کوچکی دستگاه تناسلی ونقصان میل‌جنسی مشاهده میشود. غالب بیماران مبتلاعقیم‌هستند. تاکنون‌شواهدی مبنی بروجود اختلال‌های غدد فوق‌کلیه دراین بیماران بدست نیامده‌است. امروزه معتقدند که درگیری غدد مترشح داخلی درسندرم ورنرعلت اصلی بیماری نمیباشد. سارکوم و منژیم شایع‌ترین تومورهـا دراین بیماران بوده و در ۱۰ درصد موارد دیده میشود. سرطان پستان و تیروئید وکبد نیز شرح داده شده است (۶).

نتایجی‌که از مطالعات ارثی بدست آمده نشان میدهدکه انتقال بیماری‌ورنر باصفت‌مغلوب (Recessive) و باروش Mandelian بوده و درزن و مرد به‌نسبت مساوی‌است. هم‌خونی دراین‌بیماران شایع‌تر میباشد (۶ و ۷).

بعضی ازمؤلفین (۶ و ۸) عقیده دارندکه علت اساسی سندرم‌ورنر تسریع درتغییرات فیزیولوژیك پیری‌نبوده واحتمالا فقدان‌آنزیم بخصوصی دخالت دارد. نوع وراثت دراین بیماری نیز مؤید این نکته است.

Fleischmajer و Nedwich (۲) ، مرد ۲۷ ساله‌ای را کـه مبتلا به سندرم ورنر بود شرح دادند و مطالعه آنان نشان دادکه این بیماری یك‌نوع اختلال ارثی و منتشر نسج مزانشیم میباشد. آزمایش‌شیمیائی ضایعات‌شبیه اسکلرودرما افزایش مطلق هگزوز- زامین‌ها و هیدروکسی پرولین را نشان داد.

علاوه بر آن باتجزیه گلی‌کوزامینو گلی‌کان‌ها (Glycosamino-glycans) افزایش فوق‌العاده سولفات‌درماتان (Dermatan) در ماده بین سلولی نشان داده شد .

سندرم‌ورنررا باید ازبیماریهای پروجریا (Progeria) یاسندرم هوچینسن گیلفورد(Hutchinson_Gilford)، سندرم روتموند ، اسکلرودرما، دیستروفی میوتونیك ، سندرم Turner ، اکزمای اتوپیك (Cataracta Dermatogenes) و مسمومیت باتری پارانول (MER-29) تشخیص داد.

سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد و سرطان‌ها ازعلل اصلی‌مرگ بیماران در سندرم ورنر میباشد. سایر عوارض مانند بیماری‌قند، کم‌خونی، بیماری‌کبد وضعف مفرط نیزممکن است منجر به‌فوت گردند .

سندرم ورنر درمـان اصلی نداشته و شامل درمان بیماری قند ، کاتاراکت و ضایعات پوستی است. ازویتامین‌ها، پروکائین داخل عضلانی و مخلوطی از ایزونیازید و تستوسترون و کالسی فرول وکورتون خوراکی نیزاستفاده شده ولی نتایج‌قطعی بدست‌نیامده است.

غالب علائم کـلاسیك بیماری ورنر در هردوی بیماران ما وجود داشتند. بنظرما این اولین‌گزارش بیماری در ایران میباشد. از نکات جالب در این بیماران یکی از دست دادن بینائی پس‌ازعمل جراحی است‌که نشان دهنده شیوع عوارض جراحی چشم دراین بیماری است و نکته دیگر وجودکبد بزرگ در این بیمارمیباشد کـه احتمالاً بعلت ارتشاح چربی بوده و غالباً در بیماران مبتلا به‌بیماری 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, Fatourechi V: Werner,s syndrome. Cutis 14: 215, 1974.

8- Riley TR et al: Werner,s syndrome. Ann Intern Med 63: 285, 1965.