

## دیسپلازی اسپوندیلو اپی فیزی رارثی (نوعی تازه دریک خانواده ایرانی)

مجله نظام پرستی  
سالچهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۳۷ ، ۱۳۵۳

دکتر حسینعلی عسگری \* دکتر محمد حسین مرندیان \*\* دکتر غلامرضا ولیزاده \*\*\*

مورد مطالعه قرار گرفته‌اند معرفی می‌کنیم . بیماری موجود در این خانواده با وجود شباهت‌های واضح با انواع گزارش شده تفاوت‌های مشخصی نیز در علائم بالینی، رادیولوژیکی و طرز توارث بالشكل شناخته شده دیسپلازیهای اسپوندیلو اپی فیرز دارد .

بیمار اول (پرونده شماره ۱۶۱۰) بایگانی بیمارستان پهلوی . محمدحسین ح، پسر ۱۴ ساله، اهل دهستان راوند کاشان، در تاریخ ۱۴/۹/۵۰ در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری شد. شکایت بیمار از درد و تورم و سختی حرکات مفاصل اندام‌های فوقانی و تحتانی و درد پشت بود . والدین بیمار شروع بیماری را در حدود سه یا چهار سالگی میدانستند . بیماری از زانوی چپ با درد و تورم شروع شده سپس زانوی مقابل و تدریجاً مفاصل دیگر را در عرض یکی دو سال گرفته است . در این مدت درد و ناراحتی پشت و کمر و تغییر شکل اندامها و تنہ و قفسه سینه و محدودیت حرکات پیدا شده و کوتاهی قد بیمار واضحتر شده بود .

در سابقه شخصی بیمار نکته مهمی دیده نشد . دوره حاملگی مادر، زایمان، دوره نوزادی و شیرخوارگی، دوران کودکی و رشد جسمانی بیمار تا بروز علائم این بیماری کاملاً طبیعی و بدون واقعه مهمی بودند . بیمار فرزنده اول خانواده بود و دو خواهر و دو برادر کاملاً سالم داشت . پدر و مادر بیمار عموزاده بودند و چند نفر از منسوخین ناراحتیهای مفصلی مشابه داشتند .

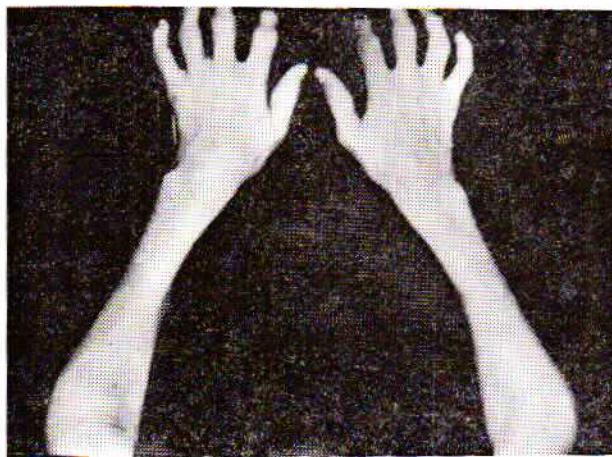
در امتحان بالینی کوتاهی قد بیمار که بیشتر بعلت کوتاهی تنہ و گرد و تاحدودی مربوط به کوتاهی قسمت پروکسیمال اندامها بود جلب توجه می‌کرد . سر و صورت طبیعی، قفسه سینه کوتاه

در سال ۱۹۲۹ Morquio از اوروگوئه نوعی کوتاه قدمی ارثی را شرح داد که همراه با گرفتاری ستون مهره‌ای و انداخته بود . این بیماری بعداً بنام خود او مشهور شد (۱). تامدتها بسیاری از بیماریهای که اکنون شخصیت بالینی جداگانه‌ای دارند بعلت شباهت ظاهری و یا شباهت نسبی رادیولوژیک یعنوان بیماری مورکیو تشخیص داده می‌شدند (۲). تا اینکه در سال ۱۹۶۲ کشف مقدار زیاد اسیدموکوپلی ساکارید از نوع کراتوسولفات در ادرار این بیماران وجه تمایزی برای این بیماری ایجاد کرد (۴۳) و آن رادرگروه بیماریهای ارثی مربوط به اختلال در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها قرار داد . با جدا شدن بیماری مورکیو و مطالعات یافته بالینی، رادیولوژیکی و متابولیکی که در بیماران مشابه در سالهای اخیر انجام گرفته است بیماریهای مختلفی که سبب گرفتاری مهره‌ها و اپیفیزهای استخوانهای ارثی دراز می‌شوند شناخته شده‌اند . در این گروه از بیماریهای ارثی استخوانی که به اسم دیسپلازیهای اسپوندیلو اپی فیزی (SED) نامیده می‌شوند بعضی مانند بیماری Hunter، بیماری و بیماری مورکیو نتیجه کمبودهای متابولیک ارثی می‌باشد و در بعضی دیگر از بیماریهای این گروه مثل دیسپلازی اسپوندیلو اپی فیزی در درس SED Tarda و دیسپلازی اسپوندیلو اپی فیزی مادرزادی Congenita و شکل پسودوآکوندروپلاستیک SED تابحال هیچ نوع نقص متابولیک شناخته نشده است (۶۹۵).

در گزارش حاضر مرا خانواده‌ای را با چندمو رداز دیسپلازی اسپوندیلو اپی فیزی که اخیراً در بخش کودکان بیمارستان پهلوی دانشگاه تهران،

\* دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

\*\* دانشکده پزشکی، دانشگاه ملی - تهران.



شکل شماره ۲

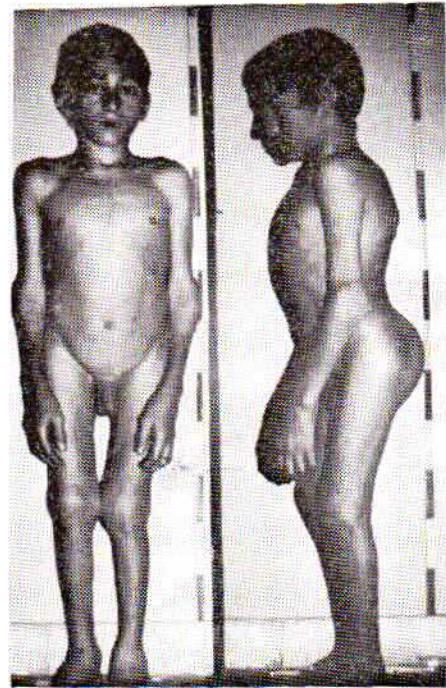
در معاينه عمومی تمام دستگاهها سالم بودند و هیچ نکته مرضی وجود نداشت بخصوص دستگاه تناسلی وقدرت بینائی بیمار طبیعی بود. قرنیه در معاينه با Slit lamp طبیعی بود و کدورتی نداشت، ته چشم درافتالموسکوپی ضایعهای نشان نمیداد و رشد روانی و هوش بیمار نیز طبیعی بود.

نتایج اندازه گیری همو گلوبین، هماتوکریت، گلوبول شماری و آزمایش شیمیائی و میکروسکوپی ادرار در حد طبیعی و سرعت سدیما تا سیون گلوبولی ۴۵ و ۲۰ میلیمتر در ساعت اول و دوم بود. کلسیم، فسفر و فعالیت فسفاتاز قلیائی سرم در حدود طبیعی بودند. الکتروفورز پروتئینهای سرم از دیاد جزئی بتا گلوبولینها را نشان نمداد.

الکتروکاردیو گرام والکترو آنسفالو گرام کاملاً طبیعی بودند. تیجه آزمایش ادرار با متدهSpot test برای جستجوی کندرؤتین سولفات B منفی، مقدار موکوبلی ساکاریدهای ادرار ۷/۶ میکرو گرم برای هر میلیگرم کر آتینین بود که در حدود طبیعی است (۷). در اندازه گیری آمینواسیدهای ادرار با کروماتو گرافی روی ستون رذین (Amino-acid Analyzer) مقدار دفع اسید گلو تامیک بیش از طبیعی بود ولی دفع بقیه آمینواسیدها از حد طبیعی تجاوز نمیکرد.

لکوسیتهاخون محیطی و سلولهای مغز استخوان در رنگ آمیزی رایت و آبی تولوئین (Benzidine) (متنژور جستجوی گرانولهای متا کروماتیک) هیچ نوع گرانول یا انکلوزیون غیر طبیعی نشان ندادند. در رنگ آمیزی با پریودیک اسید شیف (PAS) از دیاد جزئی مواد لکوسیتهاخون محیطی مشاهده شد. کاریوتیپ (کشت لکوسیتهاخون محیطی) بیمار طبیعی بود.

در مدت چند ماهی که بیمار در بخش تحت نظر بود چندبار دچار



شکل شماره ۱

و پهن، استخوان جناغ بجلو برجسته و قطر قدامی خلفی قفسه سینه زیاد شده بود (شکل ۱). مفاصل اندامها بزرگتر و حجم عضلات آنها کمتر از معمول بنظر میرسید. قد ۱۲۶ سانتیمتر، فاصله دو دست باز ۱۲۶ span سانتیمتر، قسمت فوقانی بدن (از برجستگی عانه بیلا) ۵۷ سانتیمتر و قسمت تحتانی ۶۴ سانتیمتر، فاصله برجستگی عانه تا قسمت فوقانی جناغ ۳۷ سانتیمتر و وزن بیمار ۲۵ کیلو گرم بود. لوردو زکمری و سیفووز همه راهای پشتی شدیدتر شده اسکلیزو خفیفی در ناحیه پشت وجود داشت. راه رفتن بیمار مشغل بود و بیشتر بکمل مفاصل لگنی- رانی انجام میگرفت. زانوها بعلت تغییر شکل والگوم در موقع راه رفتن بهم میخوردند. معجباها تغییر شکل واروس داشتند (Knock-knee).

حرکات پاسیو و آکتیو تمام مفاصل محدود و کم و بیش در دنگ اندام فوکانی بالا بدن شانه ها کمی محدود شده بود، خم و باز کردن آرنجه او خم کردن مج دست محدودیت بیشتری داشتند و حرکات مفاصل کف دستی- انگشتی و بندهای انگشتان دست شدیداً محدود شده بود. آنکلوز نسبی مفاصل بندهای انگشتان و مچ دست در حال خمیده و کف دستی- انگشتی ها در حال باز شده مجموعاً تغییر شکل پنجه مانند در دستها Claw hands ایجاد کرده بود (شکل ۲). در اندام تحتانی حرکات گردش بخارج و دور کردن رانها، خم و باز کردن زانوها و مفاصل انگشتان شدیداً محدود شده بود، حرکات مچ پایها و مفاصل کف پائی کمتر محدود شده و حرکات جانبی زانوها بیش از معمول بودند. خم کردن کمر بجلو و عقب و طرفین و همچنین حرکات گردن کمی محدودیت پیدا کرده بودند.

و حرکات آنها محدود بود . محدودیت حرکات در مفاصل شانه و رانی- خاصره‌ای کمتر و در مفاصل آرنج ، ذانو و بخصوص در میان پاها و دستها و همچنین در مفاصل کوچک اندامها شدید بود . انکیلوز غیر قرینه مفاصل اندام تحتانی و آنکیلوز شدیدتر یکی از زانوها در وضع خمیده سبب عدم تقارن اندام تحتانی و پائین قرار گرفتن طرف راست لگن و اسکلیلوز مهره‌های کمری شده بود . دستها تغییر شکل پیدا کرده پنجهای شده بودند و عضلات ساق پاشاها کمی آتروفیک بنتظر بیامد .

در معاینه عمومی : قلب ، ریتین ، کبد ، طحال ، عدد لنفاوی و دستگاه عصبی واوروز نیتال طبیعی و مشخصات جنسی ثانوی زنانه و طبیعی بودند . دید بیمار طبیعی بود . در معاینه قرینه چشم با slit lamp هیچگونه کدورتی مشاهده نشد . تم چشم ضایعه‌ای نداشت . شنوایی بیمار و تیجه امتحان ادیومتریک در حد طبیعی بود . نکات مثبت در آزمایش‌های عادی خون ، ادرار و مدفع وجود کم خونی حنفی هپتو کروم فرموسیتر با همو گلوبین ۱۱/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۴۰ درصد ، اتوژینوفیلی ۸ درصد وجود تخم آسکاریس در مدفع وجود بود . در مغز استخوان سلولاریته طبیعی و ذخیره آهن کاوش یافته بود .

در الکتروفورز پروتئینهای سرم افزایش گلوبولین آلفا (۲%) ۱۹٪ در

آزمایش ادرار برای کندر ویتین سولفات B بروش spot test منفی و مقدار کل موکوپلی‌سالکاریدهای ادرار ۳/۲ میکروگرم برای هر میلی‌لیتر کمتر از تینین دفع شده در ادرار بود که در حد طبیعی است . در لکوسیتاهای خون محیطی و سلولهای مغز استخوان با رنگ آمیزی رایت و آبی تولوئیدین هیچ نوع ذرات غیرعادی یا متابکر و ماتیک دیده نشد ، در رنگ آمیزی مغز استخوان با PAS افزایش جزئی ذرات رنگ گیر وجود داشت . در کروماتوگرافی آمینو اسیدهای ادرار با ستون زرین ، افزایش دفع اسید گلوتامیک مشاهده شد .

انگل روده‌ای بیمار با پیرازین ، کم خونی او با آهن خوراکی و حملات تورم و درد مفاصل بیمار با آسپرین و بوتاکولیدین درمان شد . چون استشپوروز در دردهای بیمار مؤثر بنظر میرسید مدت کوتاهی نیز اتیل استرنول تجویز کردیم . بیمار با تخفیف جزئی در درد و ناراحتی مفصلی از بیمارستان مرخص گردید .

بیمار سوم (پرونده شماره ۵۰۸۴ بایگانی بیمارستان پهلوی) علیح ، برادر ۱۲ ساله بیمار دوم ، بادرد و تغییر شکل مفاصل و محدودیت حرکات آنها و بطور کلی علامت مشابه ولی خفیفتر از دو بیمار قبلی بستری شد . راه رفتن بیمار مشغل و غیر عادی و همراه با بارد مچ پاها بود . سابقه قبل از تولد ، زایمان ، دوره نوزادی و بطور کلی رشد و تکامل کودک تا ۴ سالگی طبیعی بود . در

درد مفاصل زانو و مچ پا شد . گرفتاری مفصلی در هر بار محدود به یک مفصل و با تورم جزئی همراه بود . حمله‌های درد بدرمان با آسپرین جواب نسبی میداد . بعلت استشپوروز شدید و عمومی بیمار برای مدت کوتاهی تحت درمان با یک آنابولیزان بادوز کم (اتیل استرنول ۱ تا ۲ میلی‌گرم در روز) قرار گرفت .

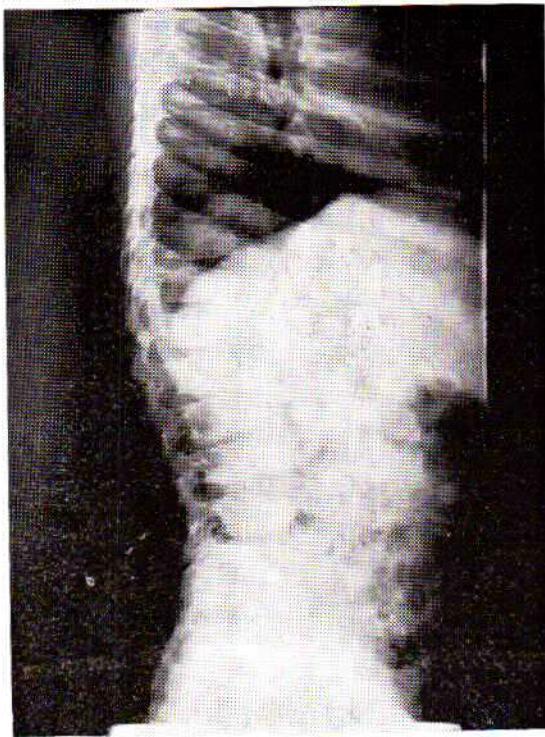
اگرچه جواب اولیه باید درمان خوب بود و سبب قطع موقت دردهای بیمارشد ولی چون بعداز ده روز درد باشد اولیه برگشت کرد دارو را قطع کردیم .

بیمار دوم (پرونده شماره ۵۰۸۳ بایگانی بیمارستان پهلوی) شمسی ح ، دختر ۱۶ ساله ، دختر عمومی پدر و مادر بیمار اول ، بعلت درد و محدودیت حرکات مفاصل بدن بال مطالعه خانوادگی بیمار اول در تاریخ ۵۱/۱۲ در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری شد . گذشته بیمار تابروز بیماری فعلی طبیعی بود و عارضه مهمی را نشان نمیداد . در چهار یا پنج سالگی برای اولین بار دچار ناراحتی و درد مفاصل دست و پا شده بود . از همین هنگام پدر و مادر متوجه کوتاهی قد بیمار شده بودند و با بالا رفتن سن ، کوتاهی قد و اضطرر و بدیریج مفاصل او حجمیم ، پشت او خمیده و حرکاتش محدود شده بود . درمانهای انجام شده تماماً بی اثر مانده یا تأثیر جزئی و موقت داشتند . بیمار از نظر روانی و هوشی طبیعی بود و در منزل بهقایی با فی اشتغال داشت . عادت ماهانه او از دو سال قبل از بستری شدن آغاز شده مرتب و معمولی بود . پدر و مادر بیمار دختر عموم و پسرعمو بودند . بیمار فرزند چهارم ازده فرزند خانواده بود . فرزند دوم و ششم در سین کودکی بعلت بیماریهای عفو نی فوت شده بودند . فرزند هفتم پسر دوازده ساله ای بود بـاعلاـمـی مشابه همین بیمار (بیمار سوم) و بقیه خواهران و برادران وی سالم بودند .

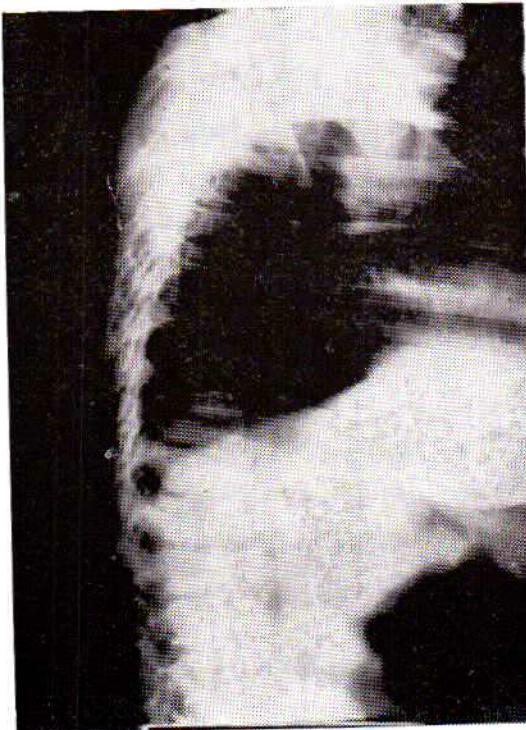
در معاینه ، بیمار دچار قوز شدید در ناحیه کمری- پشتی و اسکلیلوز خفیف ناحیه پشتی بود . گردن و تنہ کوتاه ، مفاصل اندامها حجمیم و استخوان جناح بطرف جلو بر جسته بود و نوک انگشتان دست بیمار بقاعده استخوان کشک میرسید . در حال ایستاده زانوی راست کمی خمیده میماند و بیمار برای تعادل بهتر در راه رفتن ، ایستادن دست خود را بزانوی راست میگرفت . در موقع راه رفتن و سر و گردن و تنہ در جلوی لگن و پاشا قرار میگرفت و کف پای راست بعلت تغییر شکل و بالا قرار گرفتن قوس داخلی تمام روز زمین قرار نمیگرفت . قد بیمار با تصحیح برای خمیدگی قامت ۱۳۷ سانتی‌متر و فاصله دودست باز با تصحیح برای خمیدگیهای مفاصل ۱۵۸ سانتی‌متر بود .

مفاصل اندامها حجمیم ، بر جسته ، متورم ، کم و بیش آنکیلوزه

سطوح فوقانی و تحتانی جسم مهره‌ها محدب (شکل ۳) ولی در دو بیمار دیگر این سطوح کم و بیش مسطح بودند (شکل ۴).



شکل شماره ۳- رادیوگرافی ستون فقرات بیمار سوم



شکل شماره ۴- رادیوگرافی ستون فقرات بیمار سوم

هیپوپلازی جسم مهره‌ای در ناحیه کمری و مهره‌های پشتی تحتانی در قسمت جلو و بالا و همچنین در قسمت جلو و پائین نمای زبانی شکل

این سن ابتدا قوزکهای داخلی پاها و بعد سایر مفاصل متورم شده حرکات آنها محدود و در دنارک می‌شود و ضمناً بر جستگی قدامی قفسه صدری بوجود می‌آید.

قد ۱۱۷ سانتیمتر، فاصله دو دست باز ۱۲۳ سانتیمتر و قسمت تحتانی بدن (از پویس تاکف پا) ۶۲ سانتیمتر بود. در ملاحظه بیمار کوتاهی قامت بخصوص در قسمت تنہ جلب توجه می‌کرد. در حال ایستاده تنہ کمی بجلو خمیده، قفسه صدری بر جسته و شکم فرورفته بود. در هنگام راه رفتن زانوها در حال والگوم و نزدیک بهم قرار می‌گرفتند و اسکلیوز مختصه با تقریر بسمت راست وجود داشت. محدودیت حرکات در تمام مفاصل اندامها شبیه دو بیمار قبلی ولی باشد کمتر دیده می‌شد. محدودیت بیشتر در باز کردن مفاصل آنکیلوز خفیف در وضعیت خمیدگی (فلکسیون) بود. تمامی مفاصل اندامها کم و بیش درشت و همپر تر و فیک بظاهر میرسانند. محدودیت حرکات، آنکیلوز و همپر تر و فیک در مفاصل دیستال شدیدتر و اختلال عملی در مفاصل شانه و کوکسوفورال نسبتاً جزوی بود. درستون فقرات نیز همه حرکات بخصوص اکستانسیون و خم شدن بطرف چپ کمی محدود شده بود.

در معاینه عمومی: قلب، ریه، کبد، طحال، سیستم لنفاوی و دستگاههای ادراری تناслی، اعصاب و گوارش سالم باظار میرساند. چشمها سالم و دید طبیعی بود. قرنیه و ته چشم ضایعه‌ای نشان نمیدادند.

شناوری بیمار در حد طبیعی و رشد روانی او مطابق سن بود. در آزمایش‌های معمولی خون، ادرار و مدفع آثار مرضی وجود ۱۲ درصد آگوژنوفیل در خون محیطی و تغم آسکاریس در مدفع بود. الکتروفورز پروتئینهای سرم از دیاب جزئی گلوبولین آلفا ۲ (۱۴٪) را نشان میداد. مغز استخوان از نظر سلولی و ذخیره آهن طبیعی و امتحان ادرار برای کندرولیتین سولفات B با روش spot test منفی بود. در رنگ آمیزی خون محیطی و مغز استخوان بارگاههای رایتو آبی تو لو گیدین هیچگونه گرانولاسیون غیر طبیعی دیده نشد. در رنگ آمیزی با PAS در بعضی از سلولهای دسته میلولیتیک مغز استخوان تجمع مواد رنگ گیر مشاهده شد. در مقایسه با مواد سالم مقدار این مواد مختصه بیش از طبیعی بود.

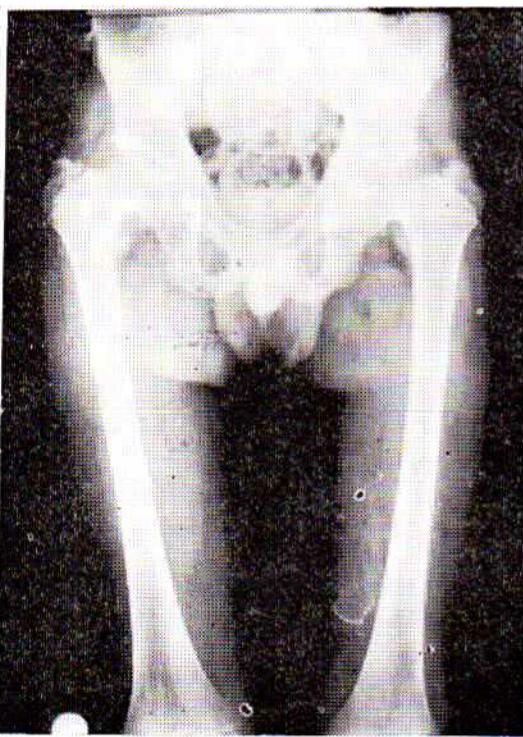
مطالعات بیماران از نظر رادیو لوژی: نتیجه رادیوگرافی در تمام بیماران کم و بیش شبیه بود و نکات زیر جلب توجه می‌کرد.  
- رادیوگرافی جمجمه بطور کلی طبیعی بود و جز بزرگی سینوس فرودنال در بیمار سوم نکته مهمی وجود نداشت.

- کم شدن ارتفاع جسم مهره‌های Vertebra Platspondyl یا plana در سرتاسر ستون فقرات همه بیماران بچشم می‌خورد و این تغییر در ناحیه کمری شدیدتر بود. در بیمار سوم که جوانتر بود



شکل شماره ۷- رادیوگرافی زانوی بیمار اول.

تغییر شکل والگوم زانوها در همه بیماران وجود داشت (شکل ۷).  
استئوپوروز در عموم مهره‌ها و اندامها وجود داشت که در بیمار سوم شدیدتر بود.



شکل شماره ۸- رادیوگرافی لگن و ران بیمار سوم.

گرفتاری متافیز در بعضی از استخوانهای دراز مشاهده می‌شد که فقط در متافیز سرفوقانی استخوان ران شدید بود (شکل ۸).

رویه‌مرفتگه گرفتاری متافیزها جزئی و ثانوی بنظر می‌رسید.

**مطالعه خانوادگی :** بدنبال مراجعت بیمار اول به بخش، مطالعه‌ای در محل زندگی او بعمل آمد. خانواده بیمار در هشتاد راوند کاشان زندگی می‌کردند و نسلهای متواالی از اجداد و کسان او ساکن

Tonguing defect ایجاد کرده بود. سطوح مفصلی مهره‌ها بخصوص در ناحیه کمری نامنظم بودند. ارتقای دیسکهای بین مهره‌ای کم شده بود.

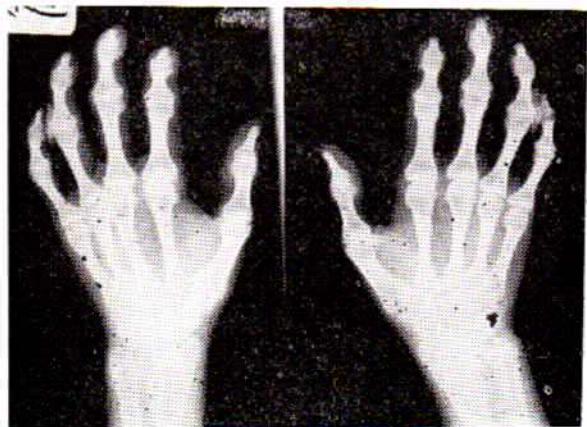
- قفسه سینه کوتاه و در تمام جهات پهن شده و دندنهای افقی تراز معمول قرار گرفته انتهای قدامی آنها پهن و بدبزنی و انتهای خلفی آنها باریک Paddle-shaped شده بود.

- لگن رویه‌مرفتگه ، قطر قدامی خلفی آن زیاد و قطر عرضی کم شده و بالهای ایلیاک کوچک بوده نمای بدبزنی معمولی Flaring را نداشتند. ساخته‌وان ران حجمی و نامنظم ، گردن استخوان ران کوتاه و دچار تغییر شکل وارا Coxa vara بود (شکل ۵).



شکل شماره ۵- رادیوگرافی لگن و ران بیمار دوم.

- حجم شدن انتهای اپفیزید در استخوانهای دراز تمام اندامها و استخوانهای ترقوه مشهود بود. سطوح مفصلی نامنظم بود و در بعضی از مفاصل مثل زانو و ازتر فالانژین دیستال بلت آنکیلوز ایجاد شده این سطوح بخوبی قابل تمیز نبودند (شکل ۶ و ۷).



شکل شماره ۶- رادیوگرافی دست بیمار اول.

شدت ابتلای مفاصل بحدی بود که تغییر مکان بیمار فقط باعضا و بکملک دیگران ممکن نبود. وی از نظر هوشی طبیعی بود. دیدی خوب و قرنیهای بدون کدورت داشت. بنابر گفته او خواهرش از نظر قامت و شکل استخوانی و مفصلی کاملاً شبیه او بوده است. خود این بیمار نیز ظاهری همانند بیماران دیگر داشت ولی امکان مطالعه آزمایشگاهی و رادیولوژی در او پیدا نشد.

این بیمار باختیری که ظاهرآ بستگی نزدیکی با او نداشت ازدواج کرده بود. محصول این ازدواج پنج فرزند بود که یا مرد یا بدنی آمده و یادرهفتاه اول زندگی فوت شده بودند. فرزند ششم آنان نیز درسن یکسالگی بعلت بیماری نامعلومی فوت کرده بود. هیچکدام از این شش فرزند ظاهرآ تغییرات استخوانی و مفصلی نداشتند. بطوری که از شجره خانوادگی پیداست هیچکدام از والدین بیماران گرفتار بیماری نبودند. فقط پدر بیمار اول قد نسبتاً کوتاهی در حدود ۱۵ سال تیمتر داشت و شکایت میکرد که از سالگی گاه بگاه دچار درد مفاصل بزرگ و کوچک اندامها شده است. بیماران اول تاسوم، والدین همخون داشتند و اگرچه قرابت پدر و مادر بیماران چهارم و پنجم مسلم نبود ولی خود بیماران واعضای دیگر خانواده احتمال این قرابت را رد نمیکردند.

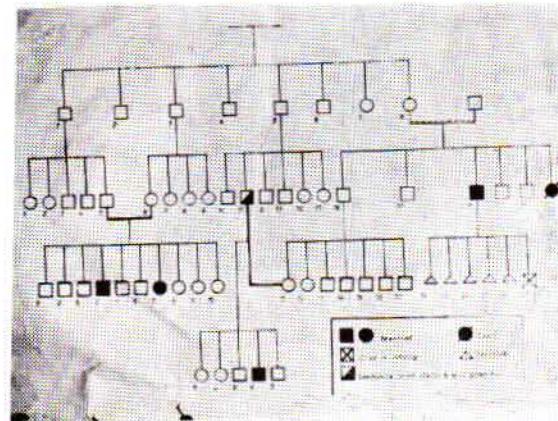
بسار نظر گرفتن وجود پنج بیمار در یک شجره خانوادگی، بروز بیماری در هر دو جنس تقریباً باشد و شیوع مشابه، بستگی خانوادگی نزدیک والدین و عدم ابتلای خود آنها بنظر میرسد که بیماری بصورت یک صفت مغلوب ساده autosomal recessive منتقل شده و در صورتیکه بتوان ناراحتیهای مفصلی و قد کوتاه پدر بیمار اول را تظاهراتی از بیماری دانست باید فرض کرد که این تظاهرات خفیف حالت هتروزیگوتی میباشد.

#### بحث :

مطالعه بالینی و خانوادگی بیماران فوق وجود یک دیسپلازی استخوانی ارثی را در این بیماران نشان میدهد که از نظر رادیولوژی با کم بودن ارتفاع مهره‌ها و گرفتاری اپیفیزهای استخوانهای دراز در دسته دیسپلازیهای اسپوندیلوایفیزیز قرار میگیرد (۵). عالم مهم بالینی و رادیولوژی انواعی از این دیسپلازیها که در تشخیص افتراقی بیماران ما بیشتر مطرح میشوند در جدول شماره ۲۹۱ باعلام این بیماران مقایسه شده‌اند.

شناخته شده ترین و شاید شایع ترین نوع این دیسپلازیها مرض مورکیو است که نوعی از موکوپلی ساکاریدوزها می‌باشد. این بیماری از نظر بالینی با یک نایسم همراه کوتاهی تن و گردن و تغییر شکل متمایز استخوان‌بندی و کدورت قرنیه مشخص میشود (۸،۹).

همین ده بودند. جمماً در حدود ۲۰۰ خانوار با نام خانوادگی بیمار در این روستا زندگی میکردند که همگی بستگی خانوادگی داشتند.



شکل شماره ۹- شجره خانوادگی بیماران.

ضمن تبیه و مطالعه شجره خانوادگی بیماران (شکل ۹) والدین، برادران و خواهران بیماران مورد معاینه قرار گرفتند و سلامت سایر افراد از نظر ابتلای هر نوع بیماری استخوانی باسئوالات مکرر و مبسوط قطعی شد. علاوه بر این موارد، مورد چهارم و پنجم این بیماری نیز در این خانواده پیدا شد. مورد چهارم زنی بود که درسن ۳۵ سالگی با مردن تبدیل نامعلومی فوت کرده و ظاهرآ از از ابتدای کودکی دچار بیماری مشابهی با کوتاهی قد و تغییر شکل و محدودیت حرکات مفاصل اندامها بود. این زن هرگز ازدواج نکرده بود و فرزندی نداشت. مورد پنجم (دراخ. برادر این زن) مرد پنجاه ساله‌ای بود که قد کوتاه و مفاصل حجمی و آنکلیوزه داشت (شکل ۱۰).



شکل شماره ۱۰

جدول ۱- مقایسه بالینی و آزمایشگاهی انواع دیسپلازیهای اسپوندیلوپیفیز و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	شکن پسودوآکوندروپلاستیک SED	بیماران این گزارش
کوتاهی قد	++	++	+	+++	++
کوتاهی شدیدتر تن	+	+	+	±	+
عقب افتادگی روانی	-	+	-	-	-
سن شروع بیماری	۴-۲ سالگی	تولد	۱۴-۵ سالگی	اوائل کودکی	۴-۲ سالگی
کدورت قرنیه	-	-	-	-	-
میوبی	-	+	-	-	-
رتینیت	-	+	-	-	-
گرانولهای متاکروماتیک	-	-	-	-	-
کراتوسولفاتوری	-	+	-	-	-
توارث	غلاب اتوزومی	غلاب اتوزومی	غلوب بسته بجنس	غلوب اتوزومی	غلوب اتوزومی
اسپوندیلوآرتروز زودرس	+++	-	++	-	-

جدول ۲- مقایسه رادیولوژیک انواع دیسپلازیهای اسپوندیلوپیفیز و بیماران مورد بحث

علائم	بیماری مورکیو	SED مادرزاد	SED دیررس	پسودوآکوندروپلاستیک SED	بیماران مورد بحث
صف شدن مهره‌ها (پلاتی اسپوندیلی)	++	++	+	+	++
نازکشدن دیسک بین مهره‌ای	+	+	++	-	-
هیپوپلازی زائده ادو توگردید	-	+	-	-	-
گرفتاری استخوانهای کف دست و پا و انگشتان	+++	++	-	+++	+++
تغییر شکل گردن استخوان ران	کوکساوارا+ کوتاه	کوکساوارا+ کوتاه	کوکساوارا+ کوتاه	کوتاه	کوتاه
بالهای خاصره	کوتاه	کوتاه	کوتاه	طبیعی	طبیعی
استخوانی شدن پو بیس	کمی عقب افتاده	عقب افتاده	عقب افتاده	کوچک	کوتاه

متجاوز از چهل سال پیش که Brailsford و Morquio نمای بالینی و رادیولوژیک این بیماری را شرح دادند تا کشف از دیدار دفع مو کوپلی ساکاریدها در این بیماری، بیماران مختلفی تحت این نام و بنوآن مواردی از این بیماری تشخیص داده شده گزارش شدند. امر ونده روشن است که بسیاری از این بیماران مواردی از دیسپلازیهای دیگر استخوانی مثل SED مادرزادی، SED دیررس، نانیسم دیاستروفیک و دیسپلازی اپیفیز رمتمدد بوده اند که اکنون با مشخصات عدم از دیدار مو کوپلی ساکاریدهای ادراری و اختلالات بالینی و رادیولوژی دیگر از هم تمیز داده میشوند.

از نظر رادیولوژی (۹۰-۱۰۰) علاوه بر کم شدن ارتفاع مهره‌ها هیپوپلازی زائده ادو توگردید در ستون فقرات گردندی، تغییر شکل گردن استخوان ران بصورت کوکساوالگا و گرفتاری نسبتاً شدید استخوانهای کف دست و پا، انگشتان و بخصوص تغییر شکل مشخص سرنیزه‌ای شکل در استخوانهای کارپ وجود دارند. این بیماری همراه کراتوسولفاتوری میباشد و بصورت صفت اتوزومال غلوب منتقل میشود. تجمع مواد مو کوپلی ساکاریدی را در لکوسیتهای خون محیطی میتوان بصورت گرانولهای متاکروماتیک که با توکوئیدین آبی، رنگ میگیرند مشاهده کرد(۲).

وجود دارد (۱۲۵) . بیماران ما با شروع زودرس ، شدت عالم تغییر شکلهای استخوانی مفصلی و وجود بیماری در هر دو جنس از بیماران دچار SED دیررس متمایز میباشند.

دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزیز مادرزاد congenita SED شbahat بالینی و رادیولوژی پیشتری به بیماران شرح داده شده در این گزارش دارد . این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۶۶ بصورت بیماری جداگانهای توسط Spranger شرح داده شد (۱۳) واز آن تاریخ بعد موارد متعدد دیگری از این بیماری به گزارش اولیه او اضافه شده است (۱۴ و ۱۵) . بنابر بعضی از نوشتتهای این بیماری شایعتر از مرض مورکیو میباشد (۱۶) . حدود کوتاهی قد متفاوت است ولی معمولاً از همان سالهای اول زندگی جلب توجه میکند . کوتاهی قامت ، ناهنجاریهای استخوان بندی و عالم رادیولوژی بیماری گاهی در نوزاد نیز قابل تشخیص است . طول قامت بیمار بالغ بین ۹۲ تا ۱۳۰ سانتیمتر گزارش شده است . گردن ، قبه و قسمتهای پروکسیمال اندامها کوتاه هستند و قسمتهای دیستال اندامها طول و شکل نسبتاً طبیعی دارند . تغییر شکل والگوم زانوها ، واروس گردن استخوان ران ، تشدید سیفووز پشتی ولوردوز کمری و گاهی اسکلیوز در ناحیه پشتی دیده میشود . قفسه سینه بشگاهی شکل است و گاهی سینه کبوتری و شیارهای موسوم به Harrison دیده میشوند . چهره‌ای مسلط با هیپر تلودریسم و شکافهای پلکی مورب مغلولی شکل برای این بیماری توصیف شده است . باز ماندن شکاف کامی و پای ناهنجار بصورت varus Talipes در این بیماران شایع است . تونوس عضلانی طبیعی یا نقصان یافته میباشد که در این صورت اختلال حرکتی بیمار را تشدید مینماید . تعادل بیمار معمولاً مختل و راه رفتن او مستانه است . اختلال چشمی بصورت میوبی بادیزنس و جدا شدن رتین بنتھائی یا توأم در بیش از نیمی از بیماران دیده شده ولی قرنیه همیشه سالم بوده کدورت آن مشاهده نشده است (۱۶) . ستون فقرات ، لگن وس و گردن محل تغییرات عده رادیولوژی میباشند . عالم مهم رادیولوژیک بیماری از این قرارند (۱۶) .

- کندی و عقب افتادگی استخوانی شدن مراکز استخوان اساز اپیفیزهای انتهائی استخوانهای دراز و راکر طرفی تنمه‌رهای . - پلاتی اسپوندیلی منتشر و غالباً کم شدن پیشتر ارتفاع در قسمت خلفی مهره‌ها که بانمای بیضوی ، گلایی شکل یا ذوزنقه‌ای در عکس نیم رخ ، نقص استخوانی شدن در قسمت بالائی و پائینی سطح قدامی مهره‌ها بخصوص در ناحیه کمری و پشتی پائین که گاهی سبب بروز نقص ذبانی شکل Tonguing defect در رادیوگرافی لاترال میشود ، با افزایش سن وجود پلاتی اسپوندیلی شدید بارزتر ولی شکل مهره‌ها بخصوص مهره‌های کمری طبیعی تر شده

از سوی دیگر بعضی از عالم بیماری مورکیو مثل کدورت قرنیه که در گزارش‌های اصلی مورکیو و بریلز فورد ذکر نشده بود اما روزه جزو عالم ثابت و قطعی بیماری شمرده میشوند که در تمام بیماران که بسنین بلوغ برسند بوجود می‌آیند (۸۶) .

در بیماران موضوع این گزارش اگرچه شباهت ظاهری فراوان با بیماران دچار مرض مورکیو و سابقه خانوادگی و وضع توارث مشابهی با آنان دیده میشود ولی از نظر بسالینی بانبودن کدورت قرنیه و از قلل رادیولوژی با وجود تغییر واروس در گردن استخوان ران ، نبودن تغییرات سرفیزهای بخصوص دراستخوانهای متاکارپ و نبودن هیپوپلازی زائد ادوتوئید احتمال بیماری مورکیو بعید بنظر میرسد . بعلاوه در بیماری مورکیو بخلاف آنچه در بیماران ما دیده شد ، شلی و ازدیاد دامنه حرکات در مفاصل موجود است و محدودیت حرکات آنکیلوز در صورت پیدایش ، دیررس و نسادر است (۲) . بالاخره باطیبیعی بودن دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها می‌توان این تشخیص را بطور قطع رد نمود .

دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزیز DIPSY در این SED tarda که برای اولین بار Maroteaux و همکارانش آنرا بشکل یک مرض مستقل شناخته و توصیف کرده (۱۱) فقط در مردان دیده شده است و بصورت کوتاهی خفیف قامت همراه اسپوندیلو آرتروز زودرس ظاهر مینماید . کندی رشد و تغییرات رادیولوژیک استخوان بندی ممکن است بین ۵ تا ۱۰ سالگی نیز قابل تشخیص باشد ولی معمولاً عالم تادوران بلوغ واضح نبوده توجه چندانی را جلب نمیکند . بالاتر 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 . عالم استئوپروتیک سبب بروز درد پشت ، لگن و مفاصل دیگر و همچنین محدودیت حرکت میشود . اسپوندیلو آرتروز زودرس در اوائل جوانی پیدا میشود . قد بیماران بالغ بین ۱۳۰ تا ۱۵۵ سانتیمتر گزارش شده است . رویه مرتفه بیماری خفیف و محدود با استخوانها بوده هیچگونه ضایعه‌ای در خارج از استخوانها و مفاصل بوجود نمیآورد . بیماری بصورت صفت مغلوب بسته بجنس منتقل میشود و تابحال هیچ نوع عالم هستولوژیک یا بیوشیمیک که حاکم از یک اختلال متابولیسم باشد در این بیماری دیده نشده است . شروع دیررس ، نبودن اختلالات خارج از استخوان بندی بخصوص نبودن کدورت قرنیه ، عدم بروز بیماری در زنان و نبودن کراتوسولفاتوری و یا عالم هستو شیمیک تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی در لکوستیها وجود افتراق این بیماری از اشکال خفیف بیماری مورکیو میباشد . بعلاوه تقاضهای مشخصی نیز از نظر رادیولوژی در دو بیماری

وراثت از نوع اتوژومال غالب را که در SED مادرزادی گزارش شده است رد نمینماید. بعلاوه نبودن علائم چشمی در بیماران ما این اختلاف را تقویت می‌کند.

Kniest در سال ۱۹۵۲ یک نوع بیماری استخوانی را شرح داد که در آن علائم بالینی که در هنگام تولد وجود دارد یاد راههای اول زندگی ظاهر می‌شود عبارتست از کوتاهی قد همراه کوتاهی و خمیدگی اندامها، کوتاهی تنہ و قیافه بخصوص باچهره مدور و دیشه بینی صاف. میوپی و کری نیز در این بیماران شایع است (۱۷). شباهت عمدہ‌ای که بین این بیماری و گرفتاری بیماران ما وجود دارد در ابتلای زودرس مفاصل اندامهای همراه حجمی شدن آنها و بطور کلی آنکلیوز زودرس و گرفتاری مفاصل کوچک دستهای بیاورد. معهوداً گرفتاری اولیه و شدید متافیزیر در این بیماری، وراثت اتوژومال غالب و شیوع نزدیک بینی و کری آنرا از بیماران ما جدا نمینماید. بعلاوه باید در تظر داشت که شخصیت مستقل بیماری شرح داده شده توسط این مؤلف را میتوان هنوز مشکوک تلقی کرد بخصوص که بیماران مشابهی تحت عنایون متفاوت شرح داده شده‌اند (۱۹-۲۰).

بیماری‌های استخوانی ارثی دیگر که در بحث تشخیص افتراقی این بیماران ممکن است مطرح شوند پسودوآکوندوپلازی و نانیسم متاتروپیک میباشند.

پسودوآکوندوپلازی (Pseudo-achondroplasia) به شکل آکوندوپلاستیک دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیزیز SED, achondroplastic form شناخته شده است. در مقایسه با بیماران ما، در این بیماری گرفتاری ستون فقرات کمتر، ابتلای متافیزیر در اندامها شدیدتر و شکل لگن طبیعی است (۲۱). بعیده برخی باید این بیماری را در حقیقت شکلی از آکوندوپلازی با ابتلای شدید ستون فقرات دانست (۲۲).

در کوتاهی قدری دیاستروفیک (Diastrophic dwarfism) تغییرات اصلی در اپیفیزهای استخوانهای دراز است که حجمی میشوند و سطوح مفصلی تدریجاً خراب شده محدودیت حرکات تا آنکلیوز کامل ممکن است کشیده شود. قسمتهای دیگر استخوان نیز گرفتار تغییراتی میباشد (۲۰). گرفتاری شدید دیستال اندامها حجمی شدن اپیفیزها با آنکلیوز مفصلی و طرز توارث اتوژومال مغلوب وجه اشتراک این بیماری با بیماران ما میباشد. معهوداً علائم دیگر موجود در نانیسم دیاستروفیک مثل کوتاهی شدیدتر اندامها در مقایسه با کوتاهی تنہ، ناهمجارتی پاها Club feet، گوشها و شیوع شکاف کامی واز نظر رادیولوژیک نبودن پلاقی اسپوندیلی، ضخامت و کوناهی استخوانهای دراز، پهن و بادیز نیز شدن متافیزهای کوتاهی متاکارپها و متاتارسها و تغییر شکل مشخص متاکارپ اول و متاتارس اول این تشخیص را در بیماران ما رد میکند.

نازک بودن دیسکهای بین‌مهره‌ای در رادیو گرافی نمودار میگردد. در مهره‌های گردانی هیپوپلازی زائده ادontoئید Odontoid process همیشه وجود دارد و از کودکی قابل تشخیص است.

- پهن و کوتاه بودن قسمه سینه و گاهی بادیز نی شدن Flaring آنها. زوایای کوستور- انتهای قدامی دندنهای و تقر Cupping آنها. زوایای کوستور- باریک آنها گاهی نمای پاروئی شکل Padding ایجاد میکند.

- تأخیر و ناظمی استخوانی شدن سرفمور، کوکسا وارای شدید و تروکاتر بالاتر از معمول. - کوتاه بودن قسمت پروکسیمال اندامها.

- استخوانهای دست و پا رویه مرفت‌شکل طبیعی داشته ضایعات مهمی ندارند جز اینکه در اکثر موارد مراکز استخوانسازی اپیفیز فرعی معمولاً در اوآخر دوره کودکی و در بالین دیده میشود.

چون در گزارش‌های موجود بستگی خانوادگی پدر و مادر و گرفتاری مکرر زندان، والدین سالم یافت نشده و بعلاوه مواردی از انتقال بیماری از مادر بفرزند مشاهده شده است بنظر میرسد توارث بیماری از نوع اتوژومال غالب باشد (۲۳). این نوع انتقال ارثی بیشتر بودن تعداد مردان مبتلا را توجیه نمینماید. واحتمال تأثیر جنسیت بر روی تظاهرات بیماری را مطرح میکند. تاکنون هیچگونه اختلال متابولیکی در این بیماری دیده نشده است و موکوپلی ساکاریدهای ادراری همیشه در حد طبیعی بوده‌اند. در گزارش اولیه Spranger وجود انکلوزیونهای ریز متابکر و ماتایک در لنفوسيتها اشاره شده است.

این بیماری که تا مدت‌ها بعلت شباهت ظاهری زیاد بخصوص در دوران کودکی با مردم مور کیو اشتباه میشد امروزه با نبودن کدورت قرنیه، اختلالات رادیولوژیک بخصوص در لگن و سر استخوان دان، طبیعی بودن مقدار موکوپلی ساکاریدهای ادرار و شکل توارث متفاوت تمیز داده میشود. شباهت ظاهری و نزدیکی علائم بیماران ما با این بیماری چشمگیر است. با وجودی که در سابقه همه این بیماران سلامت کامل چند سال ابتدای زندگی مقایر با تشخیص این بیماری است، بعلت عدم اطمینان بدقيق بودن این سابقه و امکان وجود علائمی در هنگام تولد که به آنها توجه نشده باشد در این تشخیص تنها براین پایه ممکن نیست. ولی گرفتاری شدید قسمتهای تحتانی اندامها و مفاصل کوچک دستها و همچنین ظاهر طبیعی زائده ادontoئید در این بیماران با آنچه در SED مادرزادی دیده میشود مقایر است. همچنین بستگی خانوادگی نزدیک بیماران و والدین آنان سلامت پدر و مادر که در توارث مغلوب دیده میشود امکان

## خلاصه:

مطالعات بیشتر از قتلر رادیو لوژی، ڈتیک و بیوشیمی در بیماران دچار دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیز ارثی سبب شناخته شدن بیماریهای مختلفی شده است که از مرض مورکیو متمایز میباشد. در این مقاله خانواده‌ای با پنج بیمار دچار نوعی از این دیسپلازیها گزارش شده است. بیماری در سه چهار سالگی و یا زودتر شروع شده و عالمی شده است. بیماری در سه چهار سالگی و یا زودتر شروع شده و عالمی شده است. عده آن: کندی رشد طولی باشدت بیشتر در ناحیه تنہ همراء پلاتی اسپوندیلی عمومی در رادیو گرافی، پیدایش اسپوندیلو ارتربیت زودرس همراه درد و محدودیت حرکات مفاصل و حجم شدن اپیفیزها و تخریب سطوح مفصلی در رادیو گرافی باشدت بیشتر در مفاصل دیستال اندامها، کوکسا والگا و تغییر شکل لگن و قفسه سینه میباشد. رشد روانی طبیعی است و قسمتهای مختلف چشم سالم میمانند. دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها طبیعی و دفع اسید گلو تامیک در ادرار بیش از طبیعی است. بیماری بشکل اتوزومال مغلوب منتقل میشود. بنظر میرسد که نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیز را تصویر بالینی این بیماران و توارث مغلوب اتوزومی تاکنون گزارش نشده است.

علائم کوتاه قدمی متاتروپیک (Metatropic dwarfism) از بد و تولد بصورت تنہهای مهره‌ای رشد نکرده، متافیزهای پهن و بادبزنی شده و هیپرپلازی تروکاترها وجود دارد و در سالهای بعد تدریجاً سیفو سکلیوز شدید و تغییر شکل لگن بصورت پهن و بادبزنی شدن بالهای ایلیاک پیدا میشوند (۲۲). تغییرات لگن و مهره‌ها و نمای متافیزها در بیماران ماقملایا با آنچه در این بیماری دیده میشود متفاوت است.

بادر قتلر گرفتن نکات تشخیصی شرح داده شده در بالا بمنظور میرسد که بیماری این خانواده نوع تازه‌ای از دیسپلازیهای اسپوندیلو اپیفیز باشد. در غیر اینصورت باید فرض کرد که بیماری نوعی از دیسپلازی اسپوندیلو اپیفیز مادرزادی با ابتلای شدید دیستال اندامها و وراثت اتوزومال مغلوب باشد. با پیدا نشدن عالمی هیستولوژیک تجمع مواد موکوپلی ساکاریدی و طبیعی بودن مقدار دفع آنها احتمال وجود اختلالی در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها بعید بمنظور میرسد.

معهذا اهمیت و توجیه از دیاباد اسید گلو تامیک در ادرار و از دیاباد مواد رنگ گیر با PAS حاکی از وجود آنومالی متابولیک نامعلومی در این بیماری است ولی ارتباط این دو یافته با عالمی بالینی بیماری در حال حاضر بر ما مجھول 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., LENUZZI, 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 (Intrinsic) Diseases of Bones, J. of Ped. 78:177 (1971).
- 7- TELLER, W.M., BURKE F.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 roengenographic 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).