

معرفی اولین مورد سندرم "Jarcho-Levin" از ایران

دکتر محبوبه دلیرروی فرد^{*}، دکتر منصور صادق زاده^{**}، دکتر علی ارجمندشبهستری^{***}

نویسنده مسئول: زنجان، مرکز آموزشی درمانی ولی عصر (عج) aliarjmand1@yahoo.com

پذیرش: ۸۶/۹/۵

دریافت: ۸۶/۲/۲۲

چکیده

سندرم Jarcho-Levin یک اختلال نادر سیستم اسکلتی مرکزی است که مهره‌ها و دنده‌ها را درگیر کرده و با قد کوتاه و ناهنجاری‌های ارگان‌های دیگر همراه است. یکی از مشکلات این بیماران ناهنجاری‌های تنفسی است که میزان بروز آن در بیماران متفاوت می‌باشد. مبنای تشخیص اولیه بر اساس رادیوگرافی قفسه‌ی سینه است، اما سی تی اسکن ماریجی سه‌بعدی در تعیین وضعیت دقیق دنده‌ها بسیار کمک‌کننده می‌باشد. از اختلالات دیگری که در این سندرم دیده می‌شود، اختلالات قلبی است. گزارش ما مربوط به پسر شیرخوار ۹ ماهه‌ای است که دچار سندرم فوق همراه با نارسایی قلب راست بود.

واژگان کلیدی: سندرم جارکو-لوین، دیسپلازی اسپوندیلوکوستال، دیسوستوزیس، آژنزی دنده، کوتاه قدی تنه‌ای

مقدمه

به علت وجود اختلالات آناتومیک قفسه‌ی سینه، این افراد دچار مشکلات تنفسی می‌شوند که می‌تواند از نوع کاملاً خفیف با تشخیص دیررس در سنین بالاتر تا بروز حاد و زودرس دیسترس تنفسی در نوزادان متغیر باشد (۲). در حدود ۳۰ درصد موارد می‌تواند همراه با ناهنجاری‌های ارگان‌های دیگر باشد. یکی از ناهنجاری‌های مهم همراه این سندرم نقایص قلبی است که در وضعیت بالینی بیماران دارای اهمیت خاصی می‌باشد (۳). جهت تشخیص این سندرم

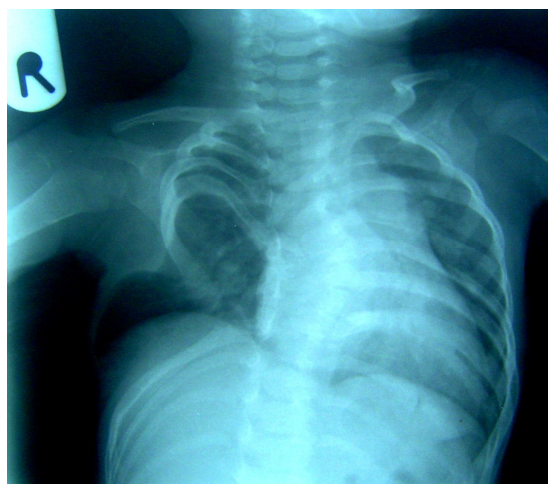
سندرم Jarcho-Levin یک اختلال مادرزادی نادر است که با مجموعه‌ای از چند مشخصه‌ی زیر شناخته می‌شود: کوتاهی قد تنه‌ای (Short Trunk Dwarfism)، ناهنجاری‌های مهره‌ها و دنده‌ها و مشکلات تنفسی ناشی از ناهنجاری‌های قفسه‌ی سینه. این سندرم به دو زیر گروه تقسیم می‌شود: اسپوندیلوکوستال دیسوستوزیس [Spondylocostal Dysostosis (SCD)] و اسپوندیلوتوراسیک دیسپلازی [Spondylthoracics Dysplasia (STD)] (۱).

^{*} فوق تخصص قلب اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^{**} متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^{***} دستیار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

قلب P₂ بلند شنیده شد. اختلال واضح در اندام‌ها و سایر نقاط نداشت. نمو بیمار تقریباً طبیعی بود. در آزمایشات انجام شده شمارش کامل سلول‌های خون، اوره، کراتینین، قند، سدیم، پتاسیم و کلسیم طبیعی داشت. آزمایش کامل ادراری نیز نرمال بود. در بررسی گازهای خون شریانی، اسیدوز تنفسی مزمن با جبران متابولیک داشت. در گرافی قفسه‌ی سینه آژنزی قوس دنده‌ای در دنده‌های ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ سمت راست و بدشکلی مهره‌ای به صورت آژنزی و همی‌ورترا و اسکولیوز در مهره‌های پشتی ۴ تا ۸ داشت. در گرافی اندام‌ها فقط نیمه‌دررفتگی هیپ چپ وجود داشت. سن استخوانی طبیعی بود، ولی همه‌ی استخوان‌ها استئوپنیک بودند (شکل ۱).



شکل ۱: گرافی قفسه‌ی سینه که آژنزی دنده‌های سمت راست و بدشکلی مهره‌های پشتی را نشان می‌دهد.

در اکوکاردیوگرافی بزرگی دهلیز و بطن راست و کاهش خفیف تا متوسط در حجم‌ضربه‌ای (Ejection Fraction) بطن راست و حجم‌ضربه‌ای طبیعی بطن چپ داشت. اختلال آناتومیک در قلب دیده نشد (شکل ۲). در سونوگرافی شکم و لگن، مثانه حاوی تراکولاسیون جداری همراه دبری (Debri) نسبتاً غلیظ با احتمال مثانه نروژنیک مشاهده شد.

گرفتن رادیوگرافی قفسه‌ی سینه الزامی است و تصویربرداری CT اسکن مارپیچی سه بعدی نیز در بررسی وضعیت قفسه‌ی سینه کمک‌کننده است (۲). نحوه‌ی توارث این سندرم به صورت اتوزوم مغلوب است ولی به ندرت به صورت اتوزوم غالب نیز بروز می‌نماید. در این سندرم موتاسیون ژنی روی کروموزوم ۱۹ (۱۳ q ۱۹) به وقوع می‌پیوندد. در خصوص درمان این بیماران باید به نحوه‌ی استفاده از ونتیلاسیون مکانیکی، نحوه‌ی تغذیه، درمان عفونت‌های تنفسی و جراحی‌های ترمیمی توجه نمود.

گزارش بیمار

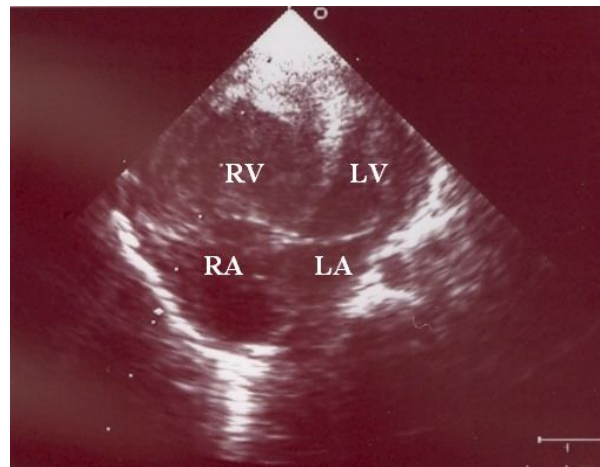
بیمار شیرخوار ۹ ماهه‌ای بود که به صورت زایمان طبیعی متولد شده بود. طول عمر حاملگی وی کامل و وزن هنگام تولدش ۳۳۰۰ گرم بود. علی‌رغم تغذیه با شیر مادر، از بدو تولد دچار افزایش نامناسب وزن و رشد قندی به صورت کاملاً واضح (از صدک ۵۰ به زیر صدک ۳) و کاهش دورسر (از صدک ۵۰ به ۲۵) شده بود. بیمار سابقه‌ی بستری نداشت، ولی به زردی نوزادی مبتلا شده بود. والدین نسبت فامیلی نداشتند. مادر بیمار سابقه‌ی یک‌بار سقط داشته و ۶ ماه پس از سقط، با مصرف داروی کلومیفن بارداری شده بود که بیمار فوق حاصل آن بود. سابقه‌ی مشکل مشابه در خانواده وجود نداشت. هم‌چنین مادر بیمار در طی حاملگی دارویی مصرف نکرده بود. شیرخوار تنها جهت بررسی (Failure To Thrive [FTT]) مراجعه و بستری شده بود. سه روز بعد از بستری دچار سرفه، دیسترس تنفسی و سیانوز شد. در زمان مراجعه وزن ۵۸۰۰ گرم، قد ۶۱ و دور سر ۴۴ سانتی‌متر داشت. فوتانتل قدامی به اندازه‌ی ۱/۵×۱ سانتی‌متر مربع باز بود. بدشکلی مختصر به صورت تورفتگی مختصر در سمت راست قفسه‌ی سینه مشهود بود. حرکات عضلات بین‌دنده‌ای راست به صورت پارادوکس بود. در معاینه‌ی فیزیکی ریه‌ها کراکل دوطرفه سمع شد. در سمع

دو شاخه یا عدم وجود دنده، دنده‌ی چسبیده و قد کوتاه در اثر تنه‌ی کوتاه می‌باشد (۶، ۷). بیمار گزارش شده نیز اختلالاتی به صورت آژنزی دنده‌ها و همی‌ورتبرا در ناحیه‌ی توراسیک داشت.

تمام مهره‌های گردنی، توراسیک و کمری می‌توانند درگیر شوند ولی در ناحیه‌ی ساکروکوکسیژیال ناهنجاری گزارش نشده است (۸). شکل مشخص مهره‌ها به صورت کاهش قطر قدامی - خلفی و افزایش طول جانبی است که شکلی شبیه به داس را در مهره ایجاد می‌نماید. قطر کانال عصبی حدود ۲/۴ برابر نسبت به حالت طبیعی افزایش یافته است (۸).

مشکلات ریوی در این بیماران شایع می‌باشد و می‌تواند در حوالی تولد با دیسترس شدید تنفسی و نیاز به تهویه‌ی مکانیکی بروز نماید و یا در صورت درگیری مختصر تا حوالی بلوغ با علایم محدودی همراه باشد (۹، ۱۰). در مورد این بیمار نیز اسیدوز تنفسی مزمن وجود داشت که با اضافه شدن دیسترس تنفسی شدید منجر به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شد.

تشخیص میزان درگیری تنفسی در این بیماران مهم است، زیرا وضعیت بالینی آینده را تعیین می‌کند. یافته‌های رادیولوژیک در رادیوگرافی قفسه‌ی سینه فقط ناهنجاری‌های دنده را مشخص می‌نماید و نمی‌تواند میزان درگیری تنفسی را نشان دهد (۱۰). هم‌چنین در این افراد حرکات پارادوکسیکال قفسه‌ی سینه، فتقریه‌ها و دیافراگم از طریق نقص موجود و عفونت‌های ریوی تکرار شونده دیده می‌شود که می‌تواند به سمت نارسایی تنفسی پیشرفت نماید (۲). بیمار ما نیز حرکات پارادوکسیکال در قفسه‌ی سینه داشت. در بررسی تست‌های تنفسی (Pulmonary Function Test) وضعیت Restrictive دیده می‌شود. [(Forced Vital Capacity [FVC] و (Forced Expiratory Volume in 1st Second [FEV1]) کاهش یافته‌اند و نسبت FEV1/FVC به صورت متوسط حدود ۹۰ درصد می‌باشد (۸). در حدود ۳۰ درصد بیماران



شکل ۲: اکوکاردیوگرافی نشان‌دهنده‌ی بزرگی واضح دهلیز و بطن راست نسبت به دهلیز و بطن چپ می‌باشد.

بحث

سندرم Jarcho-Levin به نام‌های مختلفی از جمله SCD، STD، ناهنجاری‌های مادرزادی جسم مهره‌ای و سندرم مهره‌های عجیب شناخته می‌شود. در سال ۱۹۳۸ جارکو و لوین اولین کودک را با این ناهنجاری توصیف کردند که دارای ناهنجاری‌های متعدد ستون فقرات بود. از آن زمان تا به حال کم‌تر از ۱۰۰ مورد از این بیماری گزارش شده است (۴).

هیل برونر و رنشو در سال ۱۹۸۴ گزارش کردند که این ناهنجاری در ساکین پورتوریکو بیشتر دیده می‌شود. در مطالعه‌ی دیگری این بیماری در اسپانیایی‌تبارها بیشتر از دیگر ملل دیده شده است (۵، ۱). تا کنون موردی از این سندرم در ایران گزارش نشده است.

این بیماری پیش از تولد از طریق انجام سونوگرافی قابل تشخیص است (۴). در مورد این بیمار سونوگرافی پیش از تولد نتوانسته بود تشخیص‌دهنده باشد.

این بیماری مادرزادی عمدتاً با اختلال در سگمانتاسیون مهره‌ها و ناهنجاری در دنده‌ها شناخته می‌شود که شامل شکاف در مهره‌ها، همی‌ورتبرا، مهره‌ی پروانه‌ای شکل، دنده‌ی

مبتلا این سندرم می‌تواند با ناهنجاری ارگان‌های دیگر از جمله مشکلات مادرزادی قلب، دستگاه ادراری، دستگاه عصبی، کاهش تونوس عضلات شکم و فتق شکمی، دیورتیکول مکل، سین‌داکتیلی، پلی‌داکتیلی و آنوس سوراخ نشده همراه باشد (۱۱). در بیمار ما به‌جز مثانه‌ی نروژنیک هیچ‌یک از این موارد دیده نشد.

شایع‌ترین مشکلات قلبی در این سندرم عبارتست از: VSD, ASD, PDA و Dextroposition قلب، ولی مشکلات پیچیده‌ی قلبی نادر است (۱۲). در مورد این بیمار مشکلات ساختمانی قلب دیده نشد ولی نارسایی قلبی سمت راست وجود داشت. تورپنی و همکارانش موتاسیون‌های جدید را در ژن $\Delta LL3$ (Delta like 3) که روی کروموزوم ۱۹ (۱۳ q ۱۹) قرارگرفته گزارش کردند. به صورت کلی ۱۷ موتاسیون در بررسی نوع هموزیگوت و هتروزیگوت تشخیص داده شده است (۱۳). هم‌چنین در مطالعات Linkage Analysis یک اتیولوژی مولکولی مجزا بر روی

کروموزوم ۲۲/۱ q ۲ مشخص شده است (۸). در درمان این بیماران چند نکته‌ی مهم وجود دارد:

۱- به علت اختلالات آناتومیک قفسه‌ی سینه و محدودیت آن، در صورت نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی باید از فشار زیاد پرهیز شود.

۲- نوزادان مبتلا به این سندرم باید به جای تغذیه‌ی متناوب، تغذیه‌ی مداوم با مقادیر محدود داشته باشند تا از فشار بیش از حد و اتساع معده که می‌تواند منجر به فشار به دیافراگم و افزایش مشکل تنفسی شود، جلوگیری کرد.

۳- در تمام سنین باید عفونت‌های تنفسی را با دقت و شدت بیشتری درمان کرد.

۴- در موارد خاصی استفاده از جراحی می‌تواند کمک‌کننده باشد (۱).

جراحی ترمیمی در مورد یک بیمار و استفاده از فلاپ عضله لاتیس‌موس‌دورسی در یک شیرخوار ۶ ماهه در بهبود وضعیت تنفسی موفقیت‌آمیز بوده است (۱۴، ۱۵).

منابع

- 1- Cornier AS, Ramirez N, Arroyo S, et al. Phenotype characterization and natural history of spondylothoracic dysplasia syndrome; a series of 27 new cases. *Am J Med genet.* 2004; 128A: 120-6.
- 2- Tamay Z, Guler N, Ones U, Leman OD, Akay A. Thoracic three-dimensional spiral CT finding of an infant with spondylothoracic dysostosis. *Indian J Pediatr.* 2005; 72: 367.
- 3- Hatakayama K, Fuse S, Tomita H, Chiba S. Jarcho-Levin syndrome associated with a complex congenital heart anomaly. *Pediatric Cardiol.* 2003; 24: 86-8.
- 4- Cornier AS, Ramirez N, Carlo S, Reiss A. Controversies surrounding Jarcho-Levin syndrome. *Curr Opin Periatr.* 2003; 15: 614-20.
- 5- Martinez-Frias ML, Bermejo Sanchez E, Martinez Santana S, et al. Sindromes de Jarcho-Levin y Casamassima: diagnostico diferencial y frecuencia en Espana. *An Esp Pediatr.* 1998; 49: 328-32.
- 6- Taybi H, Lachman RS. Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. St Louis: Mosby; 1996, 466-7.

- 7- Kher A, Bhat M, Ratnam KL, Khambadakone S, Bharucha BA , Irani SF. Spondylocostal dysostosis. *Indian J Pediatr*. 1993; 60: 813-8.
- 8- Jarcho-Levin syndrome: [http:// www. Jarcho-levin.com/ documento2004.htm](http://www.Jarcho-levin.com/documento2004.htm)
- 9- Turnpenny PD, Thwwaites RJ, Boulos FN. Evidence for variable gene expression in a large inbred kindred with autosomal recessive spondylocotal dysostosis. *J Med Genet*. 1991; 28: 27-33.
- 10- Dorrepaal PD, Sonderen L, Hennakam RCM. A neonate with multiple segmentation defect. *Pediatric Clin Amsterdam*. 1999; 10: 2.
- 11- Vazquez-Lopez ME, Lopez-Conde MI, Samoza-Rubino C, Perez-Pacin R, Marleo Redondo R, Gonzalez-Gay MA. Anomalies of vertebrae and ribs: Jarcho-Levin syndrome. Description of a case and literature review. *Joint Bone Spine*. 2005; 72: 275-7.
- 12- Aurora P, Wallis CE, Winter RM. The Jarcho-Levin syndrome (spondylocostal dysplasia) and complex congenital heart disease: a case report. *Clin Dysmorphol*. 1996; 5: 165-9.
- 13- Turnpenny PD, Whittock N, Duncan J, et al. Novel mutation in DLL3, a somitogenesis gene encoding a ligand for the Notch signaling pathway, cause a consistent pattern of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. *J Med Genet*. 2003; 40: 333-9.
- 14- Nichter LS, Chapin SD, Wells W, et al. Chest wall reconstruction for spondylocostal dysostosis. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92: 746-9.
- 15- Hosalkar H, Thatte MR, Yagnik MG. Chest wall reconstruction in spondylocostal dysostosis. Rare use of latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110: 537-540.

The Introduction of the First Case of Jarcho- Levin Syndrome from Iran

Dalirrooi Fard M, Sadeghzadeh M, Arjmand Shabestari A

Corresponding Author's Address: Vali-e-Asr Hospital, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran

Email: aliarjmand1@yahoo.com

Jarcho-Levin syndrome is a rare central skeletal system defect with the involvement of ribs and vertebrae and association of short trunk stature and some other organ anomalies. One of the common problems is different rate of respiratory abnormalities. Chest X-Ray is the primary base for the diagnosis, but spiral 3D CT scan give us more accurate evaluation of the ribs situation. There are also cardiac problems associated with this syndrome.

In this case we present a 9- month- old infant who had Jarcho-Levin syndrome with right-sided heart failure.

Key words: *Jarcho-Levin syndrome, Short-trunk dwarfism, Spondylo-costal dysplasia, Dysostosis, Rib agenesis*