

نخستین مورد سندرم هولت - اورام (Holt-Oram Syndrome)

دکتر احمد بهواد*، دکتر پروانه وصال**، دکتر مرتضی لسانی***

مقدمه

این سندرم از ناهنجاریهای اسکلتی اندامهای فوقانی و قلبی - عروقی بویژه ارتباط بین دو دهلیز از نوع ثانویه تشکیل می‌شود. این عارضه یکی از بیماریهای ژنتیکی است که به طریق اتوزومال غالب منتقل می‌شود. نخستین مورد آن در سال ۱۹۶۰ توسط هولت-اورام گزارش شده است. ارتباط بین دو دهلیز از نوع ثانویه - که در این بیماری شایعترین ناهنجاری مادرزادی قلبی می‌باشد - به تنهایی منورژنیک نبوده، بلکه معمولاً" به طریق توارث چند

عاملی منتقل می‌شود.

گزارش بیمار

م.ص، هفت ماهه، پسر، به علت سرفه و تب در تاریخ ۷۱/۹/۱۹ در بخش کودکان بیمارستان لقمان حکیم بستری می‌شود. ناراحتی بیمار از یک هفته قبل شروع شده و گه‌گاه با مختصر سیانوز لبها همراه بوده است. بعلاوه یک بار در روز استفراغ می‌کرده که محتوی شیر است. نوزاد در روز قبل از بستری شدن خوب شیر نمی‌خورده است. هنگام شیر خوردن نیز خسته می‌شده و سیانوز بروز می‌کرده است. در این مدت پزشک برای بیمار شربت سرفه، آموکسی سیلین و استامینوفن تجویز کرده که تاثیر چندانی نداشته است.

بیمار، فرزند دوم خانواده بوده، حاصل زایمان طبیعی و با آپگار خوب متولد شده است. واکسیناسیون کامل می‌باشد. در روز پنجم بعد از تولد به علت کوتاهی

* استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(مرکز پزشکی لقمان حکیم)

** استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(مرکز پزشکی لقمان حکیم)

*** دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(مرکز پزشکی لقمان حکیم)

به چشم می‌خورد. استخوان بازو بسیار کوچک و هیپوپلازیک می‌باشد. مچ هر دو دست حالت فلکسیون دارد. شست هر دو دست به طرف داخل انحراف داشته، به نظر می‌رسد سه بند داشته باشد. اندام تحتانی طبیعی به نظر می‌رسد.

نتایج آزمونهای پاراکلینیک

در پرتونگاری قفسه سینه، پهنای آن بویژه در ناحیه قلب به طور چشمگیری افزایش یافته است. قلب به طور کامل بزرگ است و با توجه به بالا زدن نوک آن بیشتر هیپرتروفی سمت راست دارد. تراشه در خط وسط می‌باشد. هیپودانسیته هوایی در همی تراکس راست بیشتر است. سینوس کوستوفرنیک و کاردیوفرنیک باز بوده، دنده‌ها طبیعی می‌باشند. پهنای شانه کم شده، استخوان بازو از حدمعمول بسیار کوچکتر است. استخوانهای زند زیرین و زبرین در انتهای فوقانی سینوستوز نشان می‌دهند. کلاویکولها شکل عادی دارند. استخوانهای مچ دست هنوز ظاهر نشده‌اند. پنج استخوان متاکارپ طبیعی می‌باشند. بندهای انگشت شست نامتساری به نظر می‌رسند که به احتمال سه فالانژی است. در پرتونگاری لگن استخوانهای ایلیاک، ایسکیوم و پویس کاملاً طبیعی می‌باشند. پرتونگاریهای جمجمه و ستون فقرات طبیعی است.

در C.B.C انجام شده: هموگلوبولین ۱۰/۳ گرم در صد، هماتوکریت ۳۲/۲ درصد، $MCV=79/2$ ، $MCH=25/4$ و $MCHC=32$ و پلاکت 36000 است. قند، اوره، کراتینین، کلسیم، فسفر، الکترولیت‌ها و بررسی گازهای خون طبیعی هستند. در الکتروکاردیوگرافی ریتم سینوسی ۱۰۰ در دقیقه، بزرگترین ارتفاع در مشتق AVR است. بنابراین محور قلب موازی آن یعنی $180+30=210$ درجه است که مشخصه Right axial deviation بسیار شدید

بازوها نزد پزشک برده می‌شود و با احتمال PDA تحت نظر قرار می‌گیرد و جهت عمل در نوبت گذاشته می‌شود. در پنج ماهگی به دنبال URI دچار پنومونی شده که تاکنون سه بار تکرار شده، با توجه به بیماری مادرزادی قلب روزی پنج قطره دیگوکسین مصرف می‌کند.

والدین بیمار نسبت فامیلی ندارند و از نظر قلبی ظاهراً سالم هستند. دوران بارداری مادر بدون عارضه بوده و داروی خاصی مصرف نکرده و در معرض بیماری سرخچه قرار نگرفته است. فرزنداول خانواده دختری هفت ساله و سالم می‌باشد. عموی کودک عقب ماندگی ذهنی دارد؛ دختر عموی وی به علت بزرگی سر در بیمارستان فوت کرده و پسرخاله کودک به علت VSD در سه ماهگی فوت می‌کند.

معاینات بالینی

وزن ۴۷۰۰ گرم، فشارخون ۱۱۰/۶۰ میلیمترجیوه، درجه حرارت زیر بغل ۳۹/۱ درجه سانتیگراد، تعداد تنفس ۵۰ در دقیقه، ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه، دور سر ۴۱/۵، فونتائل قدامی ۸/۸ × ۵/۵ سانتیمتر باز و فونتائل خلفی و سوچورها بسته است. شکل سر، فاصله بین دو چشم، و قرار گرفتن گوشها طبیعی است. ملتحمه چشم اندکی رنگ پریده است و در حلق ترشح وجود دارد. آدنوپاتی در گردن حس نمی‌شود. قفسه صدی بویژه در ناحیه پریکوردیال برآمده می‌باشد. در معاینه ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه، ریتم سینوسی، سوفل سیستولیک $\frac{II,III}{VI}$ که بیشتر در فضای ۴-۵ بین دنده‌ای شنیده می‌شود. تریل-سیستولیک واضحی دارد. صدای دوم تشدید نشده و دو تا شدن آن محسوس نیست. شکم نرم می‌باشد. کبد و طحال بزرگ نیست و دستگاه تناسلی طبیعی و پسرانه است.

معاینه اندام فوقانی. ناهنجاری در هر دو اندام فوقانی

غیر ژنتیکی است و گه‌گاه بروز می‌کند ولی وقوع آن در برخی خانواده‌ها حاکی از وجود یک ژن موتانت می‌باشد. ASD شایعترین ناهنجاری قلبی مبتلا شدگان که غالباً "همراه با یک یا دو ناهنجاری ECG مانند بلوک درجه یک آتریوونتری‌کولر RBBB یا برادیکاردی می‌باشد (۱ و ۲).

VSD دومین ناهنجاری مادرزادی شایع است. گرچه هر نوع ناهنجاری مادرزادی در این سندرم گزارش شده اما معمولاً "مبتلایان ASD و یا VSD دارند. ASD از نوع سینوس کرونی، پنتالوژی فالوپ، تنگی سرخرگ ریوی همراه با ASD و VSD، تترالوژی فالووهیپوپلازی شریان ریوی از جمله ناهنجاریها گزارش شده است.

در گزارشی از این سندرم در یک مادر و دو دختر علاوه بر ناهنجاریهای اندام فوقانی و ASD از نوع سکندوم در یکی از دخترها پا برجا ماندن سیاهرگ اجوف فوقانی چپ نیز وجود داشت. یک مورد از هیپوپلازی قلب چپ در سندرم مذکور مشاهده شده است (۸، ۲ و ۶).

در بررسی دیگری که در سه نسل و با شش مبتلا به عمل آمده، ناهنجاری برگشت خون وریدی زیر دیافراگمی همراه با انسداد در یک کودک دیده شده است. به طور کلی مجموعه‌ای از ASD، VSD و باقیماندن ورید اجوف فوقانی چپ و آریتمیهای عجیب و غریب شایع است (۱۷).

در یک بیمار آراکنوداکتیلی با نقص شدید سقف دهان، اسکولیوز مهره‌های قفسه صدری، هیپوپلازی شریان رادیال چپ مشاهده گردیده و در دیگری پلی‌داکتیلی همراه با ASD از نوع پریموم و نیز در موردی براکسی داکتیلی نوع II گزارش شده است (۱۵). انواع تغییر شکل‌های اندام فوقانی در این سندرم مشاهده شده است. این ناهنجاریها معمولاً "دو طرفه و

می‌باشد. سایر علائم هیپرتروفی قلب راست در مشتقهای استاندارد پریکاردیال به چشم می‌خورد. مهمترین علامت در مشتق D₂ است که با طولانی شدن PR انتروال به بیش از ۲۰ صدم ثانیه بلوک درجه یک قلبی را نشان می‌دهد.



شکل ۱

بحث

سندرم هولت - اورام و یا Heart-hand syndrome از انواع ناهنجاریهای اندام فوقانی به طور قرینه به همراه ناهنجاری مادرزادی قلبی بویژه ASD تشکیل می‌شود. گرچه ASD اکثراً "نقص

است. کلیه افرادی که این ژن را به ارث برده‌اند یک تا دو ناهنجاری بالینی را نشان می‌دهند و آن البته در صورتی است که بررسیهای کامل از قبیل رادیوگرافی مچ دست و الکتروکاردیوگرامهای مختلف به عمل آمده باشند (۱ و ۵).

نفوذ ژن معیوب معمولاً "صددرصد است. گرچه تاکنون مکانیسم عمل ژن موتانت - آن گونه که باید توجیه نشده - ولی احتمالاً" اختلالی در مرحله بحرانی آمبریونی به ظهور رسیده که در به وجود آوردن ناهنجاریهای اندام فوقانی و قلب موثر است (۱ و ۲).

به تازگی بررسیهای دیگری نشان می‌دهد که امکان تشخیص این ناهنجاریها بوسیله اولتراسون در زمان زندگی درون رحمی وجود دارد. در یک جنین مشکوک در هفته ۲۲ که بدین وسیله بررسی شده فقدان رادیوس و Finger digit تشخیص داده شده است (۹ و ۱۶). تغییرات کروموزومی از جمله Deletion کروموزوم ۱۴ نیز گزارش شده است.

میزان شیوع این سندرم در جوامع مختلف روشن نیست. با این وجود احتمالاً" بیش از آن است که تشخیص داده می‌شود. بیشتر آنها را به عنوان ASDهای نوع قلبی شناسایی کرده‌اند. اهمیت تفکیک بیماران مبتلا به سندرم هولت-اورام از موارد ASD تک‌گیر بسیار زیاد است (۱، ۱۹ و ۵). چنانچه بیمار مبتلا به سندرم هولت-اورام باشد ۵۰ درصد بستگان درجه یک گرفتار خواهند بود حال آنکه در ASD اسپورادیک تنها ۳ درصد مبتلا می‌باشند. بدین جهت مشاوره ژنتیکی در دو گروه کاملاً" متفاوت است (۲۰). در بیمار ما علاوه بر ناهنجاری مادرزادی قلب که احتمالاً" از نوع VSD توام با ASD یا PDA است، بلوک درجه یک آتریوونتریکولر همراه با انحراف شدید محور قلب (۲۱۰ درجه) به طرف راست وجود داشت. ابتلا به پنومونیهای مکرر و طولانی بیمار نتیجه شانت‌های چپ به

قرینه بوده ولی همواره شدت یکسانی ندارند و چنانچه غیرقرینه باشند ضایعات اسکلتی سمت چپ شدیدتر است. شایعترین ناهنجاری در انگشت شست بوده که ممکن است وجود نداشته، هیپوپلازیک، سه فالانژی، شبه انگشتی (Finger-like) و یا گاه طبیعی باشد. گاهی ناهنجاری شست بدون ناهنجاری قلبی است. گرچه تغییر شکل انگشت شست شناخته‌ترین جزء سندرم هولت-اورام است ولی در تمام موارد دیده نمی‌شود و حتی پاتوگنومونیک هم نیست؛ به طوری که امکان دارد ناهنجاری دو طرفه آن در سندرم بلاکفان دیده شود (۱، ۳ و ۴).

همچنین در کمخونی فانکونی و آمبریوتاتی تالیدومیدی نیز دیده می‌شود. شایعترین و اختصاصیترین ناهنجاری اندام فوقانی را در استخوان اسکافوئید گزارش کرده‌اند که هیپوپلازی ویژه‌ای را نشان می‌دهد. تغییر شکل سر استخوان بازو واسپکولهای فرعی دور استخوان شانه نیز شایع است. هیپوپلازی و فقدان رادیوس تافوکوملی متغیر است. استخوانهای کارپ ممکن است باریک و اولین و دومین متاکارپ هیپوپلازیک باشد. در نوع کامل سندرم هولت-اورام کلاویکول هیپوپلاستیک و مختصر هیپوپلازی در تمام استخوانهای بلند به چشم می‌خورد (۱، ۴، ۲، ۱۴).

مفاصل رادیوکارپال و رادیواولنار نامنظم می‌باشند. دررفتگی مفصل شانه، حفره گلنوئیدکم عمق واسکولیوز گردن مشاهده شده است (۳، ۴، ۱، ۱۴).

از ناهنجاریهای دیگر ابروان بوته‌ای (Bushy)، برآمدگیهای استخوان پیشانی و میکروگناسی قابل ذکر است (۲۰). بیماران مبتلا به ژن ارثی سندرم هولت-اورام، مانند بسیاری از سندرمهای ارثی اتوزومال غالب درجات مختلفی از تظاهرات بالینی را نشان می‌دهند. تنوعات بین فامیلی مانند تنوعات درون فامیلی

به صورت سه فالانژه دیده می‌شد. استخوانهای زند زیرین و زند زبرین در قسمت فوقانی سینوستوز داشته، استخوانهای کارپ هنوز تشکیل نشده بودند. در معاینه‌ای که از والدین به عمل آمد هیچ یک از ناهنجاریهای اسکلتی و قلبی در آنان مشاهده نشد.

راست بوده است. ناهنجاری اسکلتی فقط در اندامهای فوقانی هر دو طرف با اندکی شدت در طرف چپ وجود داشت. در معاینه، پهنای شانه شدیداً کاهش یافته و استخوان هومروس فوق‌العاده کوچک بود. شست مانند انگشتان دیگر ولی انحراف نشان می‌داد که در رادیوگرافی

مراجع

- 1) Smith W, Davio: Holt Oram Syndrome, Recognizable patterns of Human Malformations. WB Saunders Company 1988, P 272
- 2) Braunwald Eugene, Goldstein J: Holt Oram Syndrome. Braunwald Heart Disease, WB Saunders Company 1984, P 1627
- 3) Edeiken Jack: Holt Oram Syndrome. Ediken Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. Williams & Wilkin 1981, P 1233
- 4) Ronald O Murray: Holt Oram Syndrome. The radiology of skeletal Disorders. Churchill Livingstone 1990, P 1922
- 5) Wu-Jm, Joung-ML et al: Unusual Cardiac Malformations in Holt-Oram Syndrome with pulmonary. Acta paediatr 32(2): 100-4, 1991
- 6) Frontera Izquierdo-P, Cabezuelo-Huerta-G, Severe: Holt-Oram Syndrome with pulmonary Hypertention. Am Heart J 122(1), 1991
- 7) Braulke, Herzog S, et al: Clinical/Genetic, Holt Oram Syndrome in four Haft-Sibling with Unaffected parents. Clinical Genetic AP 39(4): 851, 1991
- 8) Najjar H, Mardini M, Tabbaa R, et al: Variability of Holt Oram Syndrome in Saudi Individuals. Am J Genetic 29(4): 851, 1988
- 9) Brons J, Van Geijn H: Prenatal Ultrasound Diagnosis of the Holt Oram Syndrome. Prenat Diag 8(3): 175, 1988
- 10) Sun q. Zhang K: Holt Oram Syndrome with High Myopia, Unreported Association in a Chinese patient. Am J Med 82(2): 326, 1987
- 11) Cheng T: Holt Oram Syndrome In a puerto Rican Family. Angiology 12: 986, 1987
- 12) Bartolomei B: Holt Oram Syndrome: A case presertation and Review of Management parameters. Arch Phys Med Rehabil 68(1): 41, 1987
- 13) Glauser T, Zackai E: Holt-Oram Associated with Hypoplastic Left Heart Syndrome. Clin Genet 36(1): 69, 1989
- 14) Cox H, Vilpin D: Radial Ray Defects and Associated Anomalies. Clinical Genetic 35(5): 322, 1989
- 15) Kejariwal V, Misra P: Holt Oram Syndrome with polydactyly and Ostium primum Defect. Indian Pediat 26(10): 1064, 1989
- 16) Muller L, Gong G: The Antenatal Ultrasonographic Detection of the Holt Oram Syndrome. Med J 68(5): 313, 1985

A case of Rathke's cleft cyst associated with Diabetes insipidus and Hashimoto's Thyroiditis

Assadian H

Dep. of internal Medicine, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

A 71 - year old woman with symptomatic Rathke's Cleft cyst is reported. She had Visual disturbance, diabetes insipidus and hypopituitarism. Imaging study with computed tomography revealed the presence of

suprasellar mass. After the transsphenoidal surgery and treatment with DDAVP, her symptoms showed an improvement.

A Case of Holt - Oram Syndrome

Behvad A, Vesal P, Lesani M

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

Holt Oram Syndrome consisting of upper limb defects, cardiac anomalies and narrow shoulder, was first described by Holt and Oram in 1960. The inheritance pattern is autosomal dominant and most commonly encountered cardiac anomalies being ASD, although all varieties of C.H.D are reported.

Upper limb anomalies are not specific, although

scaphoid bone deformity is almost characteristic in this syndrome. We reported a 7 months old infant with full-flaged constellations of Holt-Oram Syndrome. It is however of some interest to note that hypoplastic humerous, bilaterally, is rarely reported in literature.