

یک مورد راشیتیس مقاوم به ویتامین D همراه با آلوپسی مادرزادی

دکتر احمد بهواد**، دکتر پروانه وصال***، دکتر عبدالرحیم ناصری***، دکتر ابوالفضل سلطان آبادی***

خلاصه

آلوپسی توام با راشیتیس مقاوم بیماری نسبتاً نادری است که بوسیله ژن اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد و احتمالاً ناشی از نوعی اختلال متابولیسم ویتامین D است. نقص گیرنده‌های پروتوپلاسمی و هسته‌ای سلولهای هدف در روده و استخوان مکانیسم موجهی در این زمینه تلقی شده است و افزایش مرمی این متابولیت نیز نتیجه همین اختلال است و آلوپسی - که گاه قبل از راشیتیس مقاوم به ویتامین D بروز می‌کند - احتمالاً در اثر حساسیت زیاد نسبت به این ویتامین است؛ و نظیر همان ریزش مو است که در مسمومیت با ویتامین D پیش می‌آید، گرچه مکانیسم واقعی آن هنوز روشن نیست. همان‌گونه که آمار نشان می‌دهد انواع راشیتیس‌های ناشی از کمبود ویتامین D با اصلاح رژیم غذایی کودکان در کشورهای پیشرفته روز بروز رو به کاهش می‌رود و گونه‌های متابولیکی آن هرچه بیشتر مورد نظر قرار می‌گیرد. بیمار ما که به اختلالات متابولیسمی یاد شده شباهت زیادی داشت چنانچه با اندازه‌گیریهای متابولیت‌های سرم همراه می‌گردید مسلماً مورد دیگری از این بیماری به موارد گزارش شده قبلی اضافه می‌شد.

مقدمه

راشیتیس مقاوم به ویتامین D همراه با آلوپسی نوعی اختلال متابولیکی و ژنتیکی است که به طریق اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد. تاکنون اساس مولکولی این بیماری روشن نشده است. گویچه عدم پاسخ روده نسبت به تجویز مقادیر خیلی زیاد ۱، ۲۵

کوله کلسیفرول به‌عنوان زمینه بیماریزایی مطرح شده است، بعلاوه، جواب ندادن بافت استخوان به این متابولیت - علی‌رغم افزایش پاراتورمون و طبیعی شدن کلسیم سرم - تا حدودی این تغییرات استخوانی را توجیه می‌نماید. اخیراً نقص گیرنده‌های پروتوپلاسم و هسته‌ای روده و استخوان در این مورد مکانیسم موجهی تلقی شده است.

بیماری که گزارش می‌شود شیرخوار ۱۶ ماهه‌ای است که به علت عدم توانایی در ایستادن و راه رفتن همراه با تغییرات استخوانی واضح راشیتیس توام با آلوپسی کامل که از بدو تولد

* استاد بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** متخصصان بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در بررسی ایمونوالکتروفورز میزان IgG و IgA طبیعی ولیکن IgM افزایش مختصری را نشان می‌داد. پرتونگاریهای استخوان علایم مشخص راشیتیسیم پیشرفته را نشان داد. بیمار تحت درمان با مقادیر زیاد ویتامین D (هزار واحد روزانه علاوه بر دو آمپول ویتامین D ۳۳۰ هزار واحدی به فاصله یک هفته) همراه با کلسیم قرار گرفت، ولی در آخرین پرتونگاری بهبودی استخوانی مشاهده نگردید.

شرح بیماری

راشیتیسیم همراه با آلپسی (۱) از سندرمهای نسبتاً نادری است که به طریق اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد و نسبت به مقادیر فارماکولوژیکی و فیزیولوژیکی ویتامین D مقاوم است. بررسیهای متابولیکی که در چند بیمار مبتلا به این راشیتیسیم به عمل آمده (دو خواهر ۲ و ۷ ساله که از یک سالگی مبتلا به راشیتیسیم بوده‌اند) نتایج یکسانی نشان داده است. میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بازال و ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D هر دو بالا بوده و علیرغم ویتامین درمانی چندساله و با وجود افزایش دو متابولیت مذکور نشانه‌ای از وجود پادتن اکتسابی و یا وجود نوعی پروتئین غیر عادی حمل‌کننده (Binding transport protein) برای این متابولیتها دیده نشد (۲). احتمال دارد که افزایش میزان ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D تا حدودی ناشی از هیپرپاراتیروئیدی ثانوی باشد. زیرا با امتحانات Radioligandin غلظت سرمی ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D در بزرگسالان مبتلا به هیپرپاراتیروئیدی اولیه 54 ± 4 پیکوگرم در سانتیمتر مکعب بوده است. طبق این روش، غلظت طبیعی آن در سرم شخص بالغ 29 ± 3 پیکوگرم در سانتیمتر مکعب می‌باشد. علاوه بر این، کاهش مقدار کلسیم و فسفر غذا در حیوانات آزمایشگاهی باعث می‌شود که غلظت ۲۵،۱ - دی هیدروکسی ویتامین D پنج برابر گردد. توازن منفی کلسیم و فسفر احتمالاً مسؤول افزایش شدید این ماده است. بدین جهت هماهنگ‌کننده‌های ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D از نظر زیست‌شناختی (بیوزنز) همه باهم در تولید این هورمون به کار می‌آیند.

در بیماران ۳ و ۷ ساله مذکور میزان سرمی این ماده که باعث هیپرکلسمی گردد به ۱۵۰ پیکوگرم در سانتیمتر مکعب و یا بیشتر خواهد رسید. علاوه بر این بسیار غیر محتمل است که قسمتی از پاراتورمون غیر فعال باشد زیرا در بررسی رادیو ایمونواسی PTH قسمتهای کربوکسیل و آمینو ترمینالهای پپتید (Amino Terminal end) اندازه‌گیری شده است. با توجه به سطح بالای ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D سرم و ترشح پاراتورمون که از نظر زیست‌شناختی فعال است، انتظار می‌رود که هیپر

وجود داشته، بستری می‌شود. ویژگیهای کامل راشیتیسیم در امتحانات خون و پرتونگاریهای استخوان وجود داشت. کلسیم و فسفر ۲۴ ساعته ادرار طبیعی بود؛ وضع استخوانی بیمار با وجود تجویز ویتامین D به مقدار زیاد توام با کلسیم در مدت بستری شدن بهبودی نشان نداد.

شرح حال بیمار

الف.س. ۱۶ ماهه به علت ناتوانی در ایستادن و نیز راه رفتن در بخش کودکان بیمارستان لقمان حکیم بستری گردید. بنابه اظهار والدین از یک سالگی خوب راه می‌رفته و برآمدگی قوزمانندی در ناحیه کمر داشته است. سر و تمامی بدن از بدو تولد بدون مو بوده است. بیمار فرزند دوم خانواده است؛ فرزند اول پسر و سالم می‌باشد. زایمان مادر طبیعی و کودک مایه کوبی نشده بود. پدر ۲۵ ساله و مادر ۲۲ ساله که دختر دایی و پسرعمه هستند؛ تغذیه با شیر پاستوریزه و شرایط زندگی از نظر نور آفتاب و مواد غذایی، ظاهراً در ایجاد راشیتیسیم دخالت نداشته‌اند. بیمار آلپسی کامل داشت به طوری که سر و ابرو فاقد مو و مژه‌ها کم مو بودند.

در معاینه، حال عمومی نسبتاً خوب و بیمار هوشیار است. رنگ پوست کهربایی و در موقع گریه کردن اشک خارج نمی‌شود. شکل جمجمه به ظاهر طبیعی است. فونتانل قدامی به طول ۱۲ و پهنای ۶ سانتیمتر، باز است. نرمی جمجمه (کرنیوتابس) محسوس است. منظره صورت و چشم طبیعی است و در ضمن بیمار هنوز دندان در نیاورده بود. قفسه سینه کاملاً باریک شده و برجستگیهای دانه تسبیح شکل راشیتیسیم به وضوح روی آن مشهود می‌باشد. در قسمت عقب دنده‌ها فرورفتگی عرضی وجود دارد. شیارهای رسن محسوس نیست و جناغ سینه برآمده است. هیپوتونی واضح بوده و هنگام نشستن برآمدگی قوزمانندی در ناحیه کمر دیده می‌شد. دور سر ۴۲، دور سینه ۳۹/۵ و قد ۷۰ سانتیمتر بود. دمای بدن ۳۷/۵ درجه سانتیگراد و وزن ۷/۵ کیلوگرم بود.

امتحانات آزمایشگاهی: شمارش گویچه‌های سفید ۱۴۴۰، سگمانته ۴۷ و لنفوسیت ۵۸ درصد که ۲۳ درصد از نوع لنفوسیت (EAC)B و ۲۳ درصد لنفوسیت (ET)T بود. هموگلوبین ۱۱/۹ گرم درصد، هماتوکریت ۳۷/۱، $MCV = 79$ ، $MCHC = 32$ و $MCH = 25/4$ هزار، کلسیم ۶/۸ و فسفر ۱/۶ میلی‌گرم درصد. آلکالین فسفاتاز ۴۴۰ واحد (طبیعی ۱۵-۶۶) قند خون، اوره و کراتینین طبیعی است. کلسیم ادرار ۲۵ و فسفر ۳۳ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت گزارش گردید (حجم ادرار ۲۵۰ سانتیمتر مکعب). کشت ادرار و مدفوع منفی بود.

ولیکن در دو بیمار اول ضمن درمان افزایش یافته است. این نتایج حاکی از آن است که در این دو بیمار فعالیت هیدروکسیلازها از طریق گیرنده سیستم ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D تحت اثر درمان با ۱-دی هیدروکسی D₃ تحریک شده است (۱۲۱).

مراجع

- Rosen J F, Fleischer A R, Finberg L et al: Rickets with alopecia an inborn error of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 96:701, 1979
 - Linda V, Spencer Jeffrey P, Callen: Hair loss in systemic disease. *Dermatologic Clinic*, WB Saunders, Phil, 1987, P568
 - Hirst M A, Hochman H I, Feldman D: Vitamin D resistance and alopecia. *Clin Endocrinol Metab* 60: 490, 1985
 - Rasmussen H, Anast C: Familial hypophosphatemic rickets and vitamin D resistant rickets. *Metabolic basis of inherited diseases*, McGraw hill, 1983, P 1549
 - Kudoh T, Kumagai T, Uetsuji N, et al: Vitamin D dependent rickets decrease sensitivity to 1,25 - dehydroxy vitamin D. *Eur J Pediatr* 137: 307, 1981
 - Liberman U A, Eil C, Holst P, et al: Hereditary resistance to 1,25 - dehydroxy vitamin D, defective function of receptors for 1,25 dehydroxy vitamin D in cell cultured from bone. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 958, 1983
 - Eil C, Liberman, Rosen J F, et al: A cellular defect in hereditary Vitamin dependent rickets type. *N Engl J Med* 304: 1588, 1981
 - Brook M H, Bell N H, Love L, et al: Vitamin D dependent rickets type resistance of target organs to 1,25 dehydroxy vitamin D. *N Engl J Med* 298: 996, 1983
 - Balsam S, Garafeldian M, Liberman U A, et al: Rickets and alopecia with resistance to 1,25 dehydroxy vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 803, 1985
 - Feldman D, Chen T, Cone U, et al: Vitamin D resistant rickets with alopecia. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 1020, 1982
- کلسمی در بیماران وجود داشته باشد. بدین جهت عدم پاسخ عضو نهایی روده و اسکلت به افزایش ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D در هر دو بیمار وجود داشته است (۱۲۱). گرچه اساس مولکولی این بیماری هنوز شناخته نشده ولی مؤلفان قدیمی نوعی حساسیت فوق العاده نسبت به ویتامین D را در این بیماران مطرح ساخته اند. جالبتر آنکه از زمانی که پروتئینهای اختصاصی و گیرنده های سیتوزولی ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D شناخته شد اختلال این نوع راشیتیس را می توان به عدم وجود گیرنده های این متابولیت در هسته سلولهای استخوانی و روده مربوط دانست.
- از پدیده های دقیق و جالب هسته سلول که باعث پاسخ عضو هدف نسبت به این هورمون می گردد تا کنون اطلاعات درستی در دست نیست؛ از طرف دیگر ممکن است نوعی اختلال ناشناخته فرآیندهای هسته ای - که سرانجام واکنش سلولهای استخوانی و روده ای را نسبت به ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D میسر می سازد - در اینجا مطرح باشد.
- تجویز خوراکی ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D به مقادیر فیزیولوژیکی تأثیری در بهبود این بیماری ندارد، ولی افزودن فسفر به رژیم بیمار تابلوی بالینی و پرتوشناختی را به طور چشمگیری بهتر می سازد. آلوپسی که در هر دو بیمار وجود داشته، شاید ناشی از حساسیت زیاد نسبت به ویتامین D باشد زیرا در مسمومیت با ویتامین D چنین تابلویی مشاهده شده است ولی رویه مرفته مکانیسم اصلی آن روشن نیست. طبق گزارشها، آلوپسی در ماه نخست زندگی بروز کرده و قبل از ظهور نشانه های راشیتیس مقاوم به ویتامین D بوده است؛ آلوپسی ممکن است ظرف چند سال کامل شده و با ناهنجاریهای دندانی نیز همراه گردد.
- در مقالاتی که چند سال بعد (حدود ۸ سال) پیرامون راشیتیس مقاوم همراه با آلوپسی ارائه شده نقص گیرنده های ویتامین D تا حدود زیادی روشن شده است (۱۵). در یک بررسی شامل سه بیمار که راشیتیس وابسته به ویتامین D همراه با آلوپسی داشتند نقص گیرنده های ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D به اثبات رسیده است (۱۱ و ۱۵). این راشیتیس که نسبت به آنالوگهای کالسیفرول مقاوم است با تجویز مقادیر بالای آلفا - ۱- هیدروکسی ویتامین D₃ و ۲ گرم کلسیم لاکتات درمان شده است و کلیه اختلالات بیمار - غیر از آلوپسی - بهبود یافته است. در دو بیمار با تجویز ۳ میلیگرم بر حسب کیلو گرم در شبانه روز آلفا - ۱- هیدروکسی D₃ و در بیمار سوم که بیماری به شدیدترین وضع بروز کرده بود با ۶ میلیگرم بر حسب کیلوگرم وزن در شبانه روز درمان گردیدند. غلظت سرمی ۲۴-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D هر سه بیمار قبل از درمان پایین بوده

- 12) Hirst M A, Hochman H J, Felman: Vitamin D resistance and alopecia. J Clin Endocrinol Metab 60: 490, 1985
- 13) Liberman U A, Samuel R, Halbe A, et al: End - organ resistance to 1,25 - dehydroxy vitamin D. Lancet 1: 504, 1980
- 14) Hochberg Z, Benderli A, Levy J, et al: 1,25 - dehydroxy vitamin D resistance rickets and alopecia. Am J Med 77: 805, 1984
- 15) Ysuchya Y, Masuo N, Cho H, et al: An unusual form of vitamin D dependent rickets in child. J Clin Endocrinol Metab 51: 685, 1980