



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

۱۳۷۸ / ۲ / ۲۰



پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترا

موضوع

گزارش دو مورد استئوژنز ایمپرکتا

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر پرویز غفاری

نگارش

افشار مرداویج

شهریور ۱۳۷۶

۱۳۸۸/۲

تقدیم به استاد عزیز و گرانقدر جناب آقای دکتر پرویز غفاری

که در طول نگارش این پایان نامه با راهنمایی های ارزنده شان مرا یاری فرمودند

تقدیم به روح بزرگ پدرم

که همواره در راه تحصیل علم مشوق من بود

و چون شمع سوخت تا روشنایی فرا راه من باشد

تقدیم به مادر عزیزم

که از هیچ کوششی در به ثمر رسانیدن

تلاشهای من دریغ نکرد

تقدیم به برادران عزیزم

بالاخص برادر عزیزم جناب آقای دکتر رهبر که همیشه با تشویقات و

راهنمایی خویش مرا در طی نمودن این راه دشوار مشوق بودند

تقدیم به خواهران عزیزم

فرشتگان پر عفویتی که وجود گوهر بارشان سرشار از مهر و محبت و قلبشان

آکنده از احساس است .

فهرست

- ۱ - مقدمه
- ۲ - چکیده
- ۳ - ناخن‌جاری‌های دانسیته و شکل بندی اسکلت بدن و یافت کلاژن
- ۳ - استرپتوکوک ارثی
- ۳ - استرپتوکوک ایمپرفکتا
- ۴ - دسته بندی و توارث
- ۸ - انسیدانس
- ۹ - پاتولوژی
- ۱۱ - علامت بالینی
- ۲۳ - یافته های رادیولوژی
- ۲۸ - تشکیل کالوس هیپرپلاستیک
- ۲۹ - یافته های آزمایشگاهی
- ۲۹ - تشخیص افتراقی
- ۳۱ - درمان
- ۳۶ - ملاحظات تکنیکی
- ۴۳ - مشکلات و عوارض
- ۴۳ - کیفیت و اسکومپوز
- ۴۳ - پروگنوز
- ۴۵ - سدرسه رفتن و آموزش
- ۴۶ - معرفی بیماران
- ۵۲ - بحث و نتیجه گیری
- ۵۳ - رفرنس

مقدمه

O.I یک اختلال بافت همبندی بوده که با توجه به گرفتاری فراوان در خانواده هاییکه صفت مربوطه را از لحاظ ژنتیک منتقل می نمایند حائز اهمیت می باشد . بیماری مربوطه بعلت شکستگی های متعدد در استخوانهای سراسر بدن و تشخیص افتراقی های فراوان و مشکل آن و ناتوانیهایی که برای بیماران ایجاد می نماید از اهمیت ویژه ای برخوردار است . روش تشخیص آن که بیشتر بر ساس کلینیک و رادیوگرافی می باشد و کارهای فراوانی که همه روزه در مقالات مختلف جهت بهبود وضع این بیماران ارائه می گردد به تفصیل در بررسی ۲ مورد بیمار مبتلا به O.I از یک خانواده در این پایان نامه مورد بحث قرار گرفته است لذا توجه متخصصین محترم اطفال و ارتوپدی را به روشهای جدید تشخیص و درمان این بیماری جلب نموده و امیدوارم در بهبود روشهای تشخیص و درمانهای موجود مؤثر باشد .

والسلام

افشار مرداویج

چکیده:

در این پایان نامه ۲ بیمار مبتلا به O.I از یک خانواده با مشخصات زیر در حین پذیرش در بیمارستان طالقانی کرمانشاه مورد بررسی قرار گرفته اند .

بیمار اول پسر بچه ای ۴ ساله که بعلت شکستگی ران راست (فemor) مراجعه کرده که در حین راه رفتن معمولی ناگهان دچار درد مختصر ناحیه ران راست و عدم توانایی در حرکت کردن شده و پس از بررسی بالینی و گرافی از بیمار تشخیص شکستگی پاتولوژیک در بیمار داده شد و بیمار سابقه شکستگی های مشابه به تعداد ۳ بار در همین ناحیه femor راست و یکبار در ساعد چپ بدون سابقه ای از ضربه را میدهد و در معاینه بعمل آمده استخوانهای پارتیال بر آمده و صورت نسبتاً مثلثی شکل و پیشانی پهن ، گوشها پایین تر از محل نرمال و اسکرای آبی رنگ واضحی داشت در رادیوگرافی بعمل آمده استنوپنی منتشر همراه با کاهش ضخامت کورتکس استخوانها بوضوح دیده می شد . برای بیمار مربوطه کچ گیری اسپایکا انجام شد و به پدر و مادر بیمار توصیه شد که از صدمات و حرکات خشن جهت جلوگیری از شکستگی های متعدد بعدی پرهیز نمایند . بیمار بدون هیچ گونه عارضه ای از بیمارستان ترخیص و در پی گیری ، بیمار در عرض یکماه بهبود پیدا کرد . بیمار دوم پسر بچه ای ۶/۵ ساله که بدنبال پرش از ارتفاع یک متری دچار درد مختصر و محدودیت حرکتی در ناحیه ساق پای چپ (تیبیا) شده که بعد از بررسی و گرافی انجام شده دچار شکستگی تیبیای چپ بوده است . بیمار سابقه ۳ بار شکستگی قبلی در همین ناحیه در حین فعالیت می دهد . در گرافی بعمل آمده استنوپنی همراه با نازکی کورتکس استخوانها مشهود است . برای بیمار کچ گیری بلند بمدت کوتاه ۳ هفته انجام شد و بعد از باز کردن کچ هر چه سریعتر حرکات اکتیو اندام شروع شد که هم اکنون بیمار بهبود یافته و هیچ گونه عارضه ای باقی نمانده است . ما توصیه می کنیم که بیماران مربوطه از حرکات خشن و تروما به استخوانهایشان پرهیز نمایند و جراحان محترم ارتوپد بایستی توجه خود را به این نکته مبذول داشته که از بی حرکت کردن طولانی مدت این بیماران پرهیز نمایند زیرا باعث افزایش استنوپنی و استعداد به شکستگی در آنها افزایش می یابد و در هر بار شکستگی با کچ گیری موقت و بکارگیری هر چه زودتر عضو شکسته و حرکت دادن آن ، این بیماران را درمان نمایند .

ناهنجاریهای دانسته و شکل بندی اسکلت بدن و بافت کلاژن

این گروه از دیسپلازیهای ژنتیکی عبارتند از: اختلالات ارثی همراه با استئوپروز (استخوان کاهش یافته یا شکننده)، استئوپتروز و هیپرستوز یا هیپرپلازی استخوان که به شکل غیر طبیعی حجیم، استخوانهای بلند یا اسکلت محوری بدن منجر می شود (۲).

استئوپروز ارثی:

استئوپنی (نارسایی استخوان) علامت رادیوگرافیک تعدادی از اختلالات ارثی و اکتسابی دوران کودکی است که در اثر کاهش تولید یا افزایش تخریب استخوان و یا هر دو عامل بوجود می آید. از مشخصات استئوپروز (سندرم کلینیکی که در اثر استئوپنی پدید می آید) استعداد شکستگی مخصوصاً شکستگی مهره ها از نوع خرد شدگی است. استئوزنز ایمپرفکتا سندروم استئوپروز در کودکی است (۲).

استئوزنز ایمپرفکتا (O.I)

این بیماری یک اختلال بافت همبندی است که از لحاظ ژنتیکی هتروژن می باشد و شامل تعدادی از سندرمهای واضح (از نظر بالینی) می باشد. که بعضی بصورت اتوزوم غالب و برخی دیگر بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند و گروهی دیگر از این دسته بیماری بصورت موناسیونهای خودبخودی رخ می دهند. تظاهرات بالینی این سندرم تنوع زیادی دارد، که عبارتند از: استئوپروز ژنرالیزه، که یک یافته غیر اختصاصی است که بطور بالینی ممکن است در یک طرف طیف بدون علامت و یا ممکن است با کمائی شدن، شکنندگی استخوانهای بلند با تمایل به شکستگی در طرف دیگر طیف باشد.

سایر نشانه ها عبارتند از دنتین سازی ناقص (Dentinogenesis imperfecta) اسکلرای آبی رنگ، کری، شلی بیش از حد لیگامانها، هرنی، به آسانی کبود شدن پوست و تعریق فراوان، در نوشته های قدیمی تر این بیماری با اصطلاحاتی شامل استخوان شکننده (fragilis ossium)، استئوساتیروس ایدیوپاتیکا (Osteopsathyrosis idio pathica) استخوان بریتل (Brittle Bonw)، بیماری لوبشتاین (Lobstein's disease) و بیماری رولیک (vrolik's disease) بکار می رفت (۱).

دسته بندی و توارث Classificational heredity

در سال ۱۹۰۶ لوسر (Looser) استئوزنر ایمپرکتا را به دو نوع دسته بندی کرد: نوع اول؛ مادر زادی، که با شکستگی های متعدد در بدو تولد مشخص میشود نوع دوم؛ استئوزنر ایمپرکتا تأخیری (Tarda) که در آن شکستگی یا شکستگی ها بعد از دوران پری ناتال رخ می دهند. در نوشتجات قدیمی نوع اولی را اصطلاحاً به بیماری رولیک (Rrolik) معروف بود در حالیکه نوع دومی را اصطلاحاً بیماری لوبشتین، بیماری اکمان لوبشتین (Ekaman Lobstein) یا اوستنوی تیروزیس ایدیوپاتیک می نامیدند. پیش آگهی نوع مادرزادی بد، همراه با میزان بالایی از مرگ و میر به علت خونریزیهای اینتراکرورال (خونریزی داخل ساق یا ران) در بدو تولد یا عفونت تنفسی عودکننده در شیر خواران است. در سال ۱۹۴۹ سیدورف (Seedorff) تاردا (تأخیری) را به دو زیر گروه تقسیم کرد:

تاردا گراویس (gravis): که در آن اولین شکستگی در اولین سال زندگی رخ میدهد (در نتیجه این بچه ها دفورمیتی های شدید استخوانهای بلند و ستون فقرات مبتلا می شوند).

تاردا لوپس (Levis): که در آن اولین شکستگی بعد از اولین سال تولد رخ می دهد و دفورمیتی و ناتوانی خیلی شدید نیست.

در نوع تاردا سن همیشه با شدت بیماری ارتباط ندارد. بنابراین فالوو (Falvo) و همکارانش بر اساس وجود کمائی شدن استخوانهای بلند، این دسته بزرگ و از نظر بالینی متغیر گروه تاردا را به زیر گروههایی تقسیم کردند؛ آن مواردیکه همراه با کمائی شدن استخوانهای بلند بود به تاردا نوع I و مواردیکه بدون کمائی شدن استخوانهای بلند بود به تاردا نوع II تقسیم کرد. کمائی شدن استخوانهای بلند یک معیار خوب برای شدت بیماری است چون این کمائی شدن ارتباط خوبی با تعداد شکستگی ها و شدت دفورمیتی دارد. این تقسیم بندی اهمیت درمانی دارد چون نیاز احتمالی به جراحی را برای درمان تاردا نوع I را مشخص می کند. سیلنس و دانلس (Sillence and Danles) در یک مطالعه وسیع در ویکتوریا، استرالیا حداقل چهار نوع ژنتیکی مجزا از یکدیگر را برای استئوزنر ایمپرکتا

مشخص کردند ، دو نوع آنها بصورت اتوزوم غالب و دو نوع دیگر بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند .
تنوع در ناهنجاریهای دندانی در شجره نامه هایی که به صورت غالب به ارث رسیده اند پیشنهاد کننده
هتروژنی بیشتری در استئوزنز ایمپرفکتا هستند . چون اصطلاحات توصیفی برای سندرومهای متفاوت
استئوزنز ایمپرفکتا سنگین هستند سیلنس تقسیم بندی عددی را پیشنهاد کرد (۱) (جدول ۴-۳)

جدول ۴-۳ دسته بندی سدرهای استوژنر ایمر فکتا (طبق دسته بندی سیلنس (۱))

کاهش شنوایی قبل از پیروی (درصد)	تاخیر رشد	دفورمیتی	شکندگی استخوانی	دندانها	توارث	نوع
۴۰	قد کوتاه ۲-۳ درصد زیر متوسط	متوسط	متغیر - باشدت کمتر از سایر انواع	نرمال	اتوزوم غالب	I _A
۴۰	قد کوتاه ۲-۳ درصد زیر متوسط	متوسط	متغیر - باشدت کمتر از سایر موارد	دندین سازی ناقص	اتوزوم غالب	I _B
	نامعلوم بعلت مرگ پری ناتال	استخوان خرد شده (فمور آکوردئون)	خیلی زیاد	نامعلوم بعلت مرگ پری ناتال	اتوزوم مغلوب	II
	شدید (از همه بیماران مبتلا کوچکترند)	شدید - کمائی شدن پیشرفته استخوانهای بلند و ستون فقرات	شدید	دندین سازی نقص	اتوزوم مغلوب	III
فرکانسهای پایین	قد کوتاه	متوسط	متوسط	نرمال	اتوزوم غالب	IV _A
فرکانسهای پایین	قد کوتاه	متوسط	متوسط	دندین سازی ناقص	اتوزوم غالب	IV _B

ادامه جدول (۴-۳)

انسدانس	سایر نقاط بدن	جمجمه	ستون فقرات	اسکلا	پروگنوز	نوع
۳۰/۰۰۰	قوس پیری زودرس	استخوانهای کرمی شکل در گرافی	۲۰٪ اسکولوزیوز و کیفوز	بطور واضح اسکلرای آبی رنگ در طول زندگی	نسبتاً خوب	I _A
۳۰/۰۰۰	قوس پیری زودرس	استخوانهای کرمی شکل در گرافی	۲۰٪ اسکولوزیوز و کیفوز	بطور واضح اسکلرای آبی رنگ در طول زندگی	نسبتاً خوب	I _B
۳۷/۰۰۰ تولد نوزاد	-	عدم استخوانسازی بطور واضح استخوانهای کرمی شکل	-	آبی	مرگ پری ناتال	II
خیلی نادر	-	هیپوپلاستیک ، استخوانسازی نسبت به نوع II بیشتر است ، استخوانهای کرمی شکل	کیفواسکولوزیوز	در بدو تولد آبی رنگ و با افزایش سن کم رنگ تر شده ، در زمان بلوغ سفید می شود		III
نامعلوم	-	هیپوپلاستیک ، استخوانهای کرمی شکل	کیفواسکولوزیوز	نرمال	نسبتاً خوب	IV _A
نامعلوم	-	هیپوپلاستیک ، استخوانهای کرمی شکل	کیفواسکولوزیوز	نرمال	نسبتاً خوب	IV _B

O.I نوع I: با استئوپروزیس وسیع (عمومی) همراه با شکنندگی استخوانی غیر طبیعی، اسکلرای آبی رنگ واضح در تمام طول عمر و کاهش شنوایی انتقالی قبل از دوران پیری مشخص می شود. مطالعات ژنتیک نشان داده که به صورت اتوزوم غالب به ارث می رسد. دنتین سازی ناقص (دنتینوژنزیس ایمپرفکتا) در تمام بیماران وجود ندارد. در آنهایی که دنتین سازی ناقص ندارند بیمار بصورت زیر گروه O.I نوع IA و آنهایی که همراه با دندانسازی ناقص هستند بصورت O.I نوع IB دسته بندی میشوند در غیر اینصورت، این دو زیر گروه از نظر بالینی و رادیولوژیک از یکدیگر غیر قابل افتراق اند.

O.I نوع II: نوع دو با شکنندگی استخوانی فراوانی همراه است که منجر به مرگ در دوره پری ناتال یا اوتال نوزادی می گردد. استخوانهای بلند خرد شده (اکوردئون فمورا = استخوان فمور به شکل آکوردیون در آمده) و استخوانسازی مجمله بطور واضحی تأخیر دارد بطوریکه در لمس مجمله صفحات کوچک استخوانی زیادی احساس می شوند. نحوه انتقال توارثی آن بصورت اتوزوم مغلوب است (۱) بعلت هتروزیگوسیتی برای یک موتاسیون جدید در کلاژن نوع I، اکثراً اسپورادیک می باشد. (۳)

O.I نوع III: این شکل نادر از O.I بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. مشخصات آن عبارتند از: شکنندگی شدید استخوانی، شکستگی های متعدد و دفورمیتی واضح پیشرفته استخوانهای بلند و تأخیر رشد شدید. اسکلرا در بدو تولد آبی است ولی با افزایش سن کم رنگ تر میشود. در نوجوانی اسکلرا رنگ طبیعی دارد. (۱)

O.I نوع IV: این نوع از O.I بصورت اتوزوم غالب به ارث می رسد. در بدو تولد اسکلرا رنگ نرمال دارد. اگر اسکلرا از بدو تولد آبی رنگ باشد بطور پیشرونده ای کمرنگ تر شده بطوریکه در نوجوانی رنگ طبیعی دارند. استئوپروزیس، شکنندگی استخوانی و دفورمیتی استخوانهای بلند با شدتهای متغیری در اینجا وجود دارند. عاج دندان کدر و شیری رنگ در تمام بیماران وجود ندارد، که نشانه هتروژنی بیماری است، بیمارانی که دندانهای طبیعی دارند در نوع IVA و کسانی که دنتین سازی ناقص دارند در نوع IVB دسته بندی میشوند. برخی از موارد O.I بصورت موتاسیونهای خودبخودی رخ می دهند (۱)

انسیدانس (شیوع بیماری):

بر اساس تحقیق وین دویس (Wynne - Davies) درجه شیوع احتمالی O.I در جمعیت، ۱۶ مورد در میلیون برای بیماران شناخته است (۳۴ مورد در میلیون شامل افراد مبتلا). O.I را میتوان در بدو تولد تشخیص داد. O.I یک مورد در هر ۲۰/۰۰۰ تولد زنده رخ می دهد. انسیدانس انواع مختلف O.I