

سندرم

دکتر نعمت ا... مختاری امیرمجدی^۱، دکتر سعدا... توکلی بزّاز^۲
دکتر جواد توکلی بزّاز

(۱) استاد و مدیر گروه آموزشی بیماریهای گوش، حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مشهد
(۲) متخصص بیماریهای داخلی

«مقدمه»:

وجود مجموعه علائم و سندرمهای مختلف و متنوع در عرصه طب بالینی از یک سو، و برخورد زیاد با اصطلاح "سندرم" در کتابهای علمی و مرجع پزشکی از سوی دیگر، تحقیق در جهت درک صحیحی از مفهوم این اصطلاح را ضرورت می بخشد.

شاید همه ما در ابتدا، وجود و حضور همزمان چند ناهنجاری یا اختلال در نزد یک بیمار را مساوی با یک سندرم بدانیم. هر چند که نام آن سندرم را هم ندانیم! "سندرم" (Syndrome)، یک کلمه مشتق شده یونانی است که از نظر لغوی به معنی "با هم موجود بودن" می باشد. "سندرم"، هر چند به عنوان یک مجموعه از ناهنجاریها تعریف می گردد، ولی در مورد یک بیماری که نمونه منحصر به فردی از چند ناهنجاری است، نباید بکار رود. به عبارت دیگر، صرف وجود چند مورد ناهنجاری، در نزد یک بیمار نمی تواند نمایانگر یک سندرم باشد. بلکه باید جهت اطلاق "سندرم" بر این مجموعه ناهنجاریها، این تابلوی بالینی حتماً در نزد یک یا چند بیمار دیگر نیز مشاهده گردند.

«تقسیم بندی سندرم»:

سندرم را می توان مطابق با دو شیوه مختلف، تقسیم بندی و تعریف نمود: کلاسهای I و II.

* - مقطع "A" (سندرمهای با علت ناشناخته)
A1- سندرمهایی که احتمالاً منحصر به فرد هستند.
A2- سندرمهایی که در نزد بیش از یک بیمار مشاهده می شوند.
** - مقطع "B" (سندرمهای با علت شناخته شده)
B1- سندرمهای از نوع "Pedigree"
B2- سندرمهای ناشی از اختلال کروموزومی.
B3- سندرمهای ناشی از نقص بیوشیمیایی.
B4- سندرمهای ناشی از تأثیر عوامل محیطی.

تقسیم بندی انواع سندرم (کلاس I)

- کلاس I: در این رده، سندرم قابل تقسیم به دو مقطع "B" و "A" است:

- مقطع "A" (سندرمهای با علت ناشناخته):

* در رده "A1"، دو یا چند ناهنجاری در نزد یک بیمار مشاهده می شوند، ولی پزشک نمی تواند طرح کلی این ناهنجاریها را نه با استفاده از تجربه بالینی و نه با تحقیقات مطالعاتی و بهره گیری از منابع و یا مشورت با خبره ترین همکاران، باز شناسد. برای مثال، یک کودک بیمار با مجموعه



می کند که پاتوژن این موارد نیز مشابه هم است. اما این نکته را اثبات نمی کند. در این رده، علت و نحوه ایجاد بیماری، هنوز هم ناشناخته است. ارزش و اعتبار فرضیه "پاتوژن مشابه" برای "بیماریهای با مجموعه ناهنجاریها و علائم مشابه"، با فزونی تعداد ناهنجاریها در هر سندرم و فزونی تعداد بیماران، بیشتر می شود.

... خلاصه آنکه: در مرحله "A1"، با دیدن مجموعه علائم خاص بنا را بر آن می گذاریم که "علت" آن مجموعه علائم و ناهنجاریها، "مشترک" است. در مرحله "A2"، با دیدن مجموعه علائم مشابه در دو یا چند بیمار، بنا را بر آن می گذاریم که "پاتوژن" آنها نیز "شبه" به هم است و در نهایت با فراوانی بیماران مشابه و در نتیجه وجود علل مشابه، احتمال کشف علت بیماری به دنبال تحقیقات وسیعتری که بر روی بیماران متعدد صورت می گیرد، بیشتر خواهد شد و حال اگر این علت کشف شود، سندرم وارد رده عالی تر یا مقطع "B" می شود.

- مقطع "B" (سندرمهای با علت شناخته شده):

این گروه، شامل مجموعه سندرمهایی است که علت ایجادکننده آنها شناخته شده و بر حسب علت به انواع ذیل تقسیم می شود:

* رده "B1" - سندرمهای از نوع "Pedigree"، که شامل سندرمهایی با علائم و تابلوی بالینی مشابه هم، با وقوع در خانواده های فامیل و گاه در خانواده های غیر وابسته است که

علائمی چون: "کرانیوسین استوز" (در ناحیه سوتور سائیتال)، "وریدهای برجسته"، "استرایسیم"، "میکروگناتیا"، "فتق نافی" و... را در نظر بگیرید. بدو چنین تصور می شود که علت این مجموعه ناهنجاریها، عامل مشترک و واحدی باشد؛ تا آنکه عوامل مختلف و متعددی که مستقل و جدا از هم اثر می کنند. هر چند که تا به اینجا، ما هنوز علت ایجاد این مجموعه ناهنجاریها را نمی دانیم.

به دیگر سخن؛ با مشاهده مجموعه علائم و ناهنجاری در نزد یک بیمار، ابتدا اساس را بر این می گذاریم که این ناهنجاریها علت "مشترکی" دارند، مگر خلافش ثابت شود. زیرا این حدس و حالت، هم "محتمل تر" است و هم جهت نظم بخشیدن، طبقه بندی کردن اطلاعات و کشف علت بیماری، ساده تر و سودمندتر است.

نکته دیگر اینکه، همانطور که از عنوان این دسته از سندرمها برمی آید، این رده (A1)، شامل بیماریهایی با مجموعه علائم و ناهنجاریهای "خاص" است که در یک فرد "خاص" دیده شده و منحصر به فرد هستند. و تا به حال، تنها یک مورد از آن گزارش شده و به ثبت رسیده است. هر چند احتمال وجود این مجموعه ناهنجاریها در نزد بیمار یا بیماران دیگر در همان زمان نیز وجود داشته باشد. و احتمال آنکه این مجموعه علائم با تحقیق بیشتر و با گذشت زمان، در نزد فرد و یا افراد دیگری هم کشف شود، وجود دارد. که در صورت اخیر، این مجموعه علائم وارد رده بعدی یعنی "A2" می شود.

اگر قرار بود این مجموعه علائم بطور قطع و برای همیشه، تنها در نزد یک فرد! دیده شود، طبق همان تعریفی که برای سندرم در مقدمه ذکر کردیم؛ دیگر جزو سندرمها قرار نمی گرفت و اعتبار اطلاق واژه "سندرم" بر این دسته از بیماریهای منحصر به فرد، با تکیه بر «محتمل» بودن کشف بیمار یا بیمارانی مشابه بیمار اوکی، استوار است.

** در رده "A2"، مجموعه ای از اختلالات و ناهنجاریهای مشابه داریم که در دو یا چند بیمار مشاهده شده است. احتمال آنکه این مجموعه علائم همسان، در بیمار دوم بطور اتفاقی جمع شده باشد، بسیار ضعیف است. وجود مجموعه ناهنجاریهای مشابه و همسان در دو یا چند بیمار، پیشنهاد

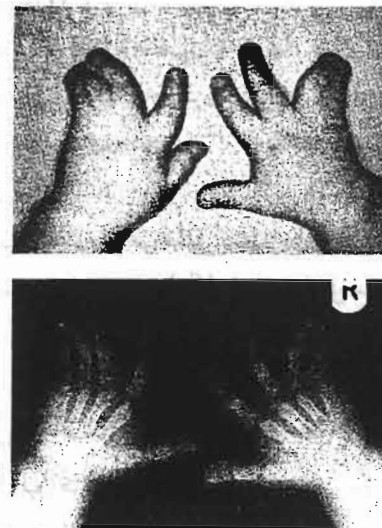
عوامل ژنتیکی و وراثت در ایجاد آن نقش دارند. مکانیزم ایجاد و "ژنز" این سندرم، بر اساس شواهد و علائم تا حدودی شناخته شده و مشخص است. علیرغم آنکه می دانیم این سندرم بیانگر یک عارضه "مونوژنیک" است؛ ولی علت اصلی و دقیق خود سندرم، نامشخص است. سندرم "مکل" عوامل ژنتیکی و وراثت در ایجاد آن نقش دارند.

اختلال خاصی در یک آنزیم و یا ساختمان یک پروتئین همراه است. نقص یک آنزیم خاص به عنوان یک سندرم مغلوب و نقص در ساخت پروتئین های ساختمانی در برخی از سندرم های غالب نشان داده شده است. برای مثال می توان به سندرم "لش-نیهان" اشاره کرد که با کمبود آنزیم "هیپوگزانتین - گوانین - فسفوریبوزیل - ترانسفراز" شناخته می شود و یک سندرم مغلوب وابسته به کروموزوم "X" است.

***رده "B4" - سندرمهای ناشی از تأثیر عوامل محیطی، که علت این رده از سندرمها، عوامل محیطی و یا "تراژون" می باشند. برای نمونه، نوزادی که از یک مادر با اعتیاد مزمن به الکل بدنیا می آید؛ خطر اختلالات رشدی و تکاملی در نزد او چه در زندگی جنینی و چه در زندگی پس از تولد، بیشتر است. شایعترین اشکال این ناهنجاریها شامل: "میکروسفالی"، "متال دیفشنسی"، "هیپوپلازی خفیف فک فوقانی، بینی کوتاه و ناهنجاریهای قلبی می باشند.

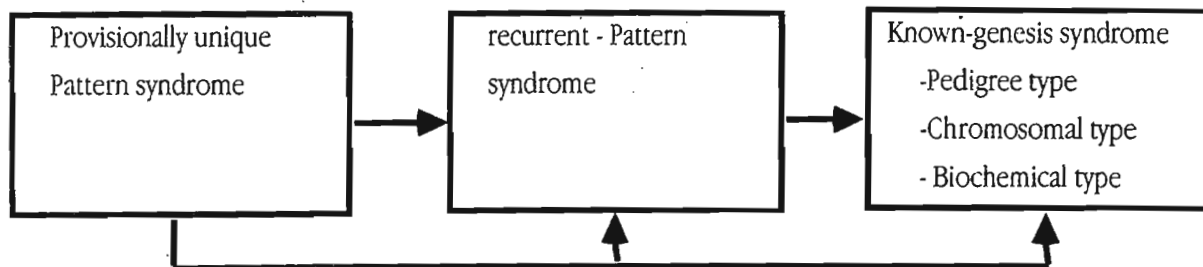
- نتیجه آنکه، این تقسیم بندی (Class I)، بیانگر چگونگی کشف و شناخت یک سندرم جدید- از ابتدایی ترین مرحله یعنی مشاهده یک نوع سندرم خاص، در یک مقطع زمانی خاص و توسط معاینه کننده خاص: "A1"؛ تا عالی ترین مراحل یعنی شناخت دقیق علت بوجود آورنده سندرم- می باشد. شکل ذیل به درک این توالی کمک می کند:

- کلاس II: در این تقسیم بندی، سندرمها از نظر "بیولوژیکی" بررسی شده و تقسیم می گردند:
 "A" - سندرم "دیس متابولیک" (اختلال در متابولیسم): که در تقسیم بندی کلاس I شرح داده شد.
 "B" - سندرم "دیس هیستوژنتیک" (اختلال در تشکیل



مثال خوبی برای این رده است: یک سندرم اتوزومال رسیسوی که با "انسفالوسل اکسیپیتال"، "پلی داکتیلی"، "کلیه پلی کیستیک" و ... شناخته می شود.

** رده "B2" - سندرمهای ناشی از اختلال کروموزومی، که از نظر ژنتیک سلولی، مورد بررسی قرار گرفته و تعریف شده اند. نمونه خوب این رده، سندرم "تریزومی ۱۳" است که با علائمی چون "هولوپروزنسفالی"، "میکروفتالمی"، همانزیم پیشانی، شکاف صورتی-دهانی و "پلی داکتیلی" شناخته می شود.



بافتها): که بر حسب وسعت ضایعه به دو نوع تقسیم

***رده "B3" - سندرمهای ناشی از نقص بیوشیمیایی، که با

می شود:

* "B1" - سندرم "دیس هیستوژنتیک ساده"، که در آن یک "لایه زایگر" (Germ layer) درگیر است و می تواند غالب و یا مغلوب باشد. مثل: سندرم "مارفان" (درگیری مزودرم).

** "B2" - سندرم "هامارتوئوپلاستیک"، که در آن دو و یا هر سه "لایه زایگر" درگیر بوده و بصورت غالب است. مثل: سندرم "گاردنر".

"C" - سندرم "مالفورماسیون" (اختلال در تشکیل ارگانها): که به عنوان یک نقص اولیه ساختمانی، به علت اختلال در "مرفوژنز"، تعریف می شود. "مالفورماسیون" بر حسب نوع اختلال در "مرفوژنز"، خود به سه دسته تقسیم می شود:

* "C1": مرفوژنز ناقص:

(a) آپلازی (نقص کامل در تکامل)، مثل آپلازی

استخوانچه های گوش

(b) هیپوپلازی (نقص نسبی در تکامل)، مثل میکروگناتیا

(c) نقص در جوش خوردن، مثل شکاف کام.

** "C2": مرفوژنز اضافی و زائد: که نادر است، مثل "Ear

tag"

**** "C3": مرفوژنز نابجا: که این هم نادر است، مثل

تیروئید مدیاستینال.

اما از نظر اهمیت بالینی و پزشکی، مالفورماسیون به دو دسته تقسیم می شود:

* "C1": "مینوز": که از نظر طبی و یا جراحی مهم نیستند (مثل دو شاخه بودن زبان کوچک). البته گاهی از نظر زیبایی، تحت عمل جراحی واقع می شوند (مثل گردن پرده دار و پتوزپلک) و ندرتاً ایجاد عارضه می کنند (مثل عفونی شدن فیستول قوس برونشیا).

** "C2": "ماژور": از نظر طبی، جراحی و یا زیبایی مهم بوده و ممکن است به اختلالات فونکسیونل ثانوی منجر شوند. (مثل لب شکری).

بطور کلی حدود ۱۵٪ نوزادان دارای مالفورماسیون مینور، حداکثر ۳٪ دارای مالفورماسیون ماژور و حدود ۱٪ نوزادان نیز دارای مالفورماسیونهای متعدد یا سندرم مالفورماسیون می باشند.

مالفورماسیونهای "مینور" و "ماژور" می توانند به تنهایی دیده شده و یا اینکه بعنوان بخشی از یک سندرم باشند. بعنوان مثال "چین اپی کانتیک" (در پلک ها)، هم می تواند به صورت یک مالفورماسیون مینور باشد و هم بعنوان بخشی از "سندرم داون". - و یا شکاف کام، می تواند هم شکلی از انواع مالفورماسیون ماژور باشد و هم جزئی از "سندرم استیکلر" -.

نکته دیگری که درباره مالفورماسیونها، تذکرش ضروری بنظر می رسد، این است که شروع این عارضه در مرحله "ارگانوژنز" بوده و در ایجاد هر یک از اختلالات و ناهنجاریها، "تقویم جنینی" (Embryonic timing) نقش مهمی دارد: یعنی اینکه در زمان حضور و اثر عامل بیماریزا و یا تراژون، چه بافت و یا عضوی از بدن در حال گذراندن مراحل مختلف "ژنز" می باشد. و این خود، در تشخیص عضو گرفتار و پیش بینی نوع ناهنجاری کمک می کند. همچنین تعیین مدت زمانی که عامل بیماریزا، حضور و تأثیر داشته، در برآورد وسعت ضایعه، کمک زیادی می کند.

"D" - سندرم "دفورماسیون": دفورماسیون به معنی ایجاد تغییرات در شکل یا ساختمان یک "قسمت" (Region) از بدن که قبلاً از نظر شکل و ساختمان طبیعی بوده، می باشد. در اغلب موارد، دفورماسیون در طی زندگی جنینی ایجاد می شود. شایعترین دستگاهی که در طی زندگی داخل رحمی، دفورماسیون پیدا می کند، دستگاه اسکلتی - عضلانی است و مهم ترین عامل مؤثر در ایجاد دفورماسیون داخل رحمی، از بین رفتن حرکت جنین به هر علت است. مایع آمنیوتیک در اینجا نقش بسیار مهمی دارد.

همانطور که می دانیم: مایع آمنیوتیک، جنین را از صدمات و عوارض نیروهای دفورمان خارجی حفظ می کند. بخشی از مایع آمنیوتیک که ماهیت ترانژودایی دارد، با عبور مایع از غشای کیسه آمنیون (ترانژوداسیون) تشکیل می شود. ولی قسمت اعظم مایع آمنیوتیک، در نتیجه ادرار جنین است. لذا هر اختلال در دستگاه ادراری جنین، به نحو مؤثری بر برون ده ادراری جنین اثر گذاشته و موجب کاهش حجم مایع آمنیوتیک می گردد. که نتیجه آن کاهش حرکات جنین و بدنبال آن ایجاد دفورماسیونهای مختلف (از جمله سندرم "Potter") است.

حال اگر بخواهیم علل دفورماسیون را برشمریم، این علل شامل:

A- مالفورماسیونها: که در ۸٪ موارد دفورماسیون ایجاد می کنند (که قبلاً اشاره شد). مثلاً مالفورماسیون "اسپینایفیدا" می تواند پاچنبیری و در رفتگی مفصل ران ایجاد کند.

B- "مکانیکال": مثل کاهش مایع آمنیوتیک.

C- "فونکسیونل": مثل هیپوتونی مادرزادی و انواع مختلف "آرتروگریپوز عصبی-عضلانی".

بر خلاف مالفورماسیونها؛ دفورماسیونها گاهی خودبخود (مثل تورسیون تیال) و گاه باحالت بخشیدن صحیح به عضو دفورمه، اصلاح می شوند.

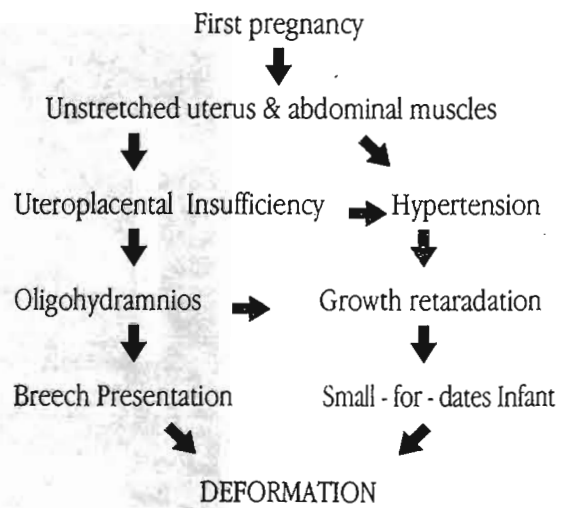
مالفورماسیونها و دفورماسیونها تفاوت هایی با یکدیگر دارند که در جدول ذیل صفحه آمده است.

به موجود بودن دو یا چند دفورماسیون در یک فرد، سندرم دفورماسیون می گویند.

... نکته مهم، توجه به "اورلپ" (Overlap) شدن تابلوی بالینی این دو است. شاید یک دفورماسیون مثل سندرم "Potter" وجود داشته باشد که علتش یک مالفورماسیون مثل آرنزی دو طرفه کلیه باشد و بالاخره آنکه: گاه یک سندرم ممکن است در هر چهار مقطع: متابولیکی، بافتی، ارگانیک و رژیونال دارای اختلال و تظاهر باشد؛ مثل سندرم "Zellweger".

پس مالفورماسیونهایی چون: آرنزی دو طرفه کلیه، کلیه هیپوپلاستیک، کلیه پلی کیستیک و یا آرنزی حالب می توانند ایجاد "اولیگوهیدرآمیوس" و اختلالات ثانوی (دفورماسیون و ...) را بنمایند.

دفورماسیون معمولاً در طی اولین حاملگی دیده می شود و می توان بصورت ذیل آن را نمایش داد:



دفورمیتی های مهم شامل: "پاچنبیری" (Club Foot)، اسکولیوز وضعیتی مادرزادی، در رفتگی مادرزادی مفصل ران (C.D.H) و برخی از حالات "تورتیکولی استرنوماستوئید" است. حداکثر ۲٪ نوزادان دارای دفورمیتی هستند.

"مورد" "مالفورماسیون" "دفورماسیون"

دوره فتال Region	دوره امبریونیک ارگان	زمان وقوع سطح اختلال
-	+	تغییرات ساختمانی
-	+	مورتالیه پری ناتال
+	-	اصلاح خودبخودی
+	-	اصلاح با پاسپر صحیح

"جدول افتراق مالفورماسیون و دفورماسیون"



References:

1- Langman's Medical Embryology, 1990.

2- Genetic in medicine, thompson, 1986.

3- Pediatric otolaryngology, bluestone, 1987.

