

# کوندرو دیسپلازی متافیزیال معرفی دو بیمار مبتلاء به نوع Schmid

دکتر تق بغدادی، عضو هیأت علمی گروه ارتوپدی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر رامین اسپندار، دستیار ارتوپدی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Schmid's Metaphyseal Chondrodysplasia Case Report

### ABSTRACT

Metaphyseal chondrodysplasias (MCD) are a group of rare musculoskeletal disorders with various forms of inheritance. Their major clinical presentation due to the primary involvement of proliferative and hypertrophic zones of physis is disproportionate dwarfism and deformities of metaphyseal area of long bones. Schmid Type is the most common, which its radiological differentiation from vitamin D resistant rickets may be difficult.

We present two cases of Schmid type metaphyseal chondrodysplasia in a family, in which primarily were managed as vitamin D resistant rickets.

**Key Words:** Bone dysplasia; Metaphyseal chondrodysplasia (MCD); Schmid type; Vitamin D resistant rickets.

### چکیده

بررسی اولیه با مشکل تشخیصی، مواجه بوده‌اند با این گروه از بیماریها بیشتر آشنا می‌شویم.

### مقدمه

کوندرو دیسپلازی متافیزی (MCD) شامل انواع مختلفی نظیر Schmid (شایعترین) و McKusick تا فرم‌های بسیار نادر که Jansen (شدیدترین فرم) و Pena, Spahr و دیگران شرح داده‌اند می‌شود. توصیه شده که در توصیف این گروه از بیماریها از واژه Metaphyseal dysostosis استفاده نشود زیرا از نظر هیستولوژیک محل اصلی گرفتاری استخوان در این بیماران متافیز نمی‌باشد. تشخیص فرم Schmid بر اساس تغییرات رادیوگرافیک و تظاهرات بالینی است و روش

کوندرو دیسپلازی متافیزی (MCD) گروهی نادر از بیماری‌های سیستم اسکلتی هستند که کوتاهی قد یکی از تظاهرات اصلی آنها می‌باشد. در تمامی فرم‌های این گروه از دیسپلازی‌ها، مشکل اصلی در مناطق پرولیفراتیو و هیپرتروفیک صفحات رشد می‌باشد و در نتیجه درگیری استخوان‌های توبولر کوتاه و بلند وجود دارد. شایعترین فرم آن نوع Schmid می‌باشد.

با توجه به شیوع بسیار کم این گروه از بیماری‌ها و امکان اشتباه آن با ریکتر مقاوم به ویتامین D در مقاله حاضر ضمن معرفی دو بیمار از یک خانواده مبتلا به فرم Schmid که تغییر شکل اصلی اسکلتی آنها کوتاهی قد، تغییرات متافیز استخوان‌های توبولر، کوکسوارا و ژنوالگوم است و در

دفورمیتی‌های اسکلتی، بیمار تحت بررسی‌های بیشتر از نظر وجود بیماری‌های متابولیک (از قبیل RTA) و سایر بیماری‌های غدد مترشحه داخلی قرار می‌گیرد، نهایتاً تشخیص خاصی جهت بیمار مطرح نمی‌گردد. بیمار در سن ۶ سالگی به علت تغییر شکل شدید هر دو اندام تحتانی و بد راه رفتن پس از مراجعه به درمانگاه ارتوپدی این مرکز با توجه به تظاهرات بالینی و رادیوگرافیک و وجود مورد مشابه در خانواده، تشخیص کندرو دیسپلازی متافیزی (MCD) از نوع Schmid برای هر دو بیمار مطرح گردید. عمده تغییرات رادیوگرافیک در بیمار دوم شامل بزرگ بودن متافیزها، پهن بودن فیزهای رشد و Cupping متافیزی همراه با کوکسوارا و ژنوالگوم است. تغییرات اسکلتی در بیمار دوم از برادر خود شدیدتر می‌باشد و نیز شدت درگیری اندام تحتانی از اندام فوقانی بیشتر است (شکل ۲). جهت این بیمار در سنین ۷ و ۸ سالگی استئوتومی سوپراکندیلار فمور همراه با والگوس استئوتومی پروگزیمال فمور (ساب تروکانتریک) برای هر اندام در یک جلسه انجام شد. بعد از عمل مشکلی از نظر Healing در محل استئوتومی وجود نداشت و در حال حاضر Alignment اندام در وضعیت مطلوب قرار دارد و نحوه راه رفتن بیمار به طور قابل توجهی بهبود یافته است (شکل ۳).

## بحث

کندرو دیسپلازی متافیزی (MCD) گروهی هتروژن از دیسپلازی‌های استخوانی می‌باشند که با توجه به تغییرات رادیوگرافیک در متافیز استخوان‌های توبولر و طبیعی بدن، اپی‌فیزها و در بعضی از انواع وجود اختلالات همراه نظیر نوتروپنی، لنفوپنی، نقص ایمنی (نوع Mckusick) یا exocrine deficiency Pancreatic (Shwachman syndrome) قابل تشخیص می‌باشند. مشکل اصلی در تمامی این گروه از بیماریها در مناطق پرولیفراتیو و هیپرتروفیک صفحه رشد می‌باشد (۲).

در مورد Schmid type اخیراً مشخص گردیده که این نوع از MCD در اثر نقص در کلاژن نوع X که کلاژنی هموتریمیک با زنجیره کوتاه می‌باشد و بیشتر در منطقه هیپرتروفیک صفحه رشد وجود دارد ایجاد می‌شود (۳). در حال حاضر موتاسیون در ناحیه COL 10 A1 در Carboxy-terminal ژن مسؤؤل ساخت کلاژن X شناخته شده است. این ناحیه مسؤؤل شروع

اختصاصی جهت تشخیص آن وجود ندارد ولی اخیراً مطالعاتی جهت امکان تشخیص قبل از تولد آن صورت گرفته است (۲،۱).

## معرفی بیمار

بیماران مورد بررسی، فرزندان پسر و دختر (بچه‌های دوم و سوم) از یک خانواده پنج نفره هستند که پدر و مادر خانواده، پسر دایی و دختر عمه می‌باشند. فرزند اول این خانواده که پسر است و نیز پدر و مادر خانواده از نظر بالینی و رادیوگرافیک هیچگونه تغییر شکل واضحی در سیستم موسکولواسکلتال ندارند و سابقه‌ای از بیماری مشابه شناخته شده در سایر بستگان و اجداد خود را ذکر نمی‌کنند.

بیمار اول (پسر) که فرزند دوم خانواده و اکنون ۱۲ ساله است برای اولین بار در سن ۳ سالگی به علت کوتاهی قد و بد راه رفتن به مرکز دیگری مراجعه پزشکی داشته است. ظاهراً به علت ژنوالگوم و کوکسوارا، همراه با تغییرات متافیز دیستال استخوان‌های رادیوس و اولنا جهت بیمار تشخیص ریکتز ناشی از کمبود ویتامین D مطرح و بیمار تحت درمان دارویی مناسب برای این بیماری قرار می‌گیرد. با توجه به عدم پاسخ به درمان بررسی‌های آزمایشگاهی و اندوکریبولوژیک بیشتر انجام گرفته و نهایتاً با تشخیص احتمالی ریکتز مقاوم به ویتامین D درمان دارویی ادامه می‌یابد ولی به دلیل پیشرفت تغییر شکل اندامها خصوصاً ژنوالگوم در ۵ سالگی در مرکز دیگری تحت عمل جراحی استئوتومی اصلاحی هر دو فمور و اداکتورتانومی دوطرفه قرار می‌گیرد. در حال حاضر بیمار کوتاهی قد از نوع نامتناسب دارد و طول قد او کمتر از ۳ پرستایل برای سن و جنس است ولی از درد مفاصل لگنی یا زانو شکایتی ندارد و alignment اندام از نظر کلینیکی مناسب می‌باشد.

بیمار دوم (دختر) و فرزند سوم خانواده که اکنون ۹ ساله می‌باشد نیز از بیماری مشابهی رنج می‌برد. بنابه اظهار والدین بعد از دو سالگی به تدریج و به طور پیشرونده، تغییر شکل ظاهری در اندام‌های تحتانی به صورت ژنوالگوم و خمیدگی (bowing) هر دو فمور همراه با کوتاهی قد ایجاد می‌شود. مجدداً با توجه به تغییرات رادیوگرافیک در متافیز دیستال اولنا و رادیوس در اولین مراجعه پزشکی بیمار با تشخیص ریکتز تحت درمان دارویی با کلسیم و ویتامین D قرار می‌گیرد (شکل ۱).

به علت عدم پاسخ به درمان دارویی و پیشرفت

بیماران می‌کنند که نقص ایمنی را اصلاح می‌کند ولی تأثیری روی اختلال کندروسیت‌ها ندارد.

**تشخیص افتراقی MCD** تشخیص افتراقی عمده ریکتز مقاوم به ویتامین D است (۲). ضمناً از بعضی انواع دیگر دیسپلازی نظیر، Metaphyseal dysplasia (pyle disease) و Craniometaphyseal dysplasia که در واقع جزئی از Sclerosing bone dysplasia محسوب می‌شوند ولی از نظر تظاهرات رادیوگرافیک با MCD متفاوت می‌باشند (۱)؛ همراه با اسپاسم پیشرونده در عضلات و آلویسی و اسهال دارند ولی تغییرات متافیزی به علت اسپاسم عضلانی ایجاد می‌شود و نه به علت اختلال در فیز (۱۲) و نیز نوعی از کندرو دیسپلازی متافیزی بال کشنده که اولین بار صداقیان از شیراز گزارش کرده و اخیراً از انگلستان نیز گزارش شده است باید افتراق داده شود (۱۳، ۱۴).

درمان: برای این بیماران درمان خاصی جز اصلاح دفورمیتی‌های استخوانی در زمان مناسب توصیه نشده است.

### نتیجه گیری

بیماران معرفی شده دو فرزند پسر و دختر از یک خانواده پنج نفره می‌باشد که با توجه به تظاهرات بالینی و رادیوگرافیک با تشخیص بیماری نادر MCD از نوع Schmid در زمان مناسب تحت عمل جراحی استئوتومی اصلاحی قرار گرفته‌اند. سن ایجاد دفورمیتی در هر دو بیمار از دو، سه سالگی و پیشرونده بوده، هر دو بیمار در ابتدا با تشخیص ریکتز ناشی از کمبود ویتامین D و سپس ریکتز مقاوم به ویتامین D تحت درمان قرار گرفته بودند.

لذا توصیه می‌شود در بررسی کودکان مبتلا به تغییرات مشابه ریکتز در متافیز استخوان‌های بلند، دیسپلازی‌های استخوانی بخصوص کندرو دیسپلازی متافیزی را نیز در تشخیص افتراقی انواع مقاوم به ویتامین D مدنظر قرار دهیم.

تریمریزاسیون در بیوستنز کلاژن X بوده (۴) و در کدون ۵۹۷ سیستئین جایگزین تیروزین می‌شود (۵) البته مشابه همین موتاسیون در انواع دیگری از دیسپلازی‌های اسکلتی نظیر Spondylometaphyseal dysplasia که تغییرات در جسم مهره و متافیز استخوان‌های توبولر دیده می‌شود نیز گزارش شده و این بیماران از نظر ظاهری (فنوتیپی) بسیار مشابه بیماران Schmid می‌باشند (۶). در حال حاضر با توجه به شناخت دقیق این موتاسیون امکان تشخیص قبل از تولد این فرم از MCD نیز مطرح گردیده و در نمونه‌های به دست آمده از جفت توانسته‌اند همین ژن موتاسیون یافته را تشخیص دهند ولی این امر هنوز در مراحل تحقیقاتی است (۷).

از نظر بالینی این بیماران مبتلا به کوتاهی قد از نوع نامتناسب و تغییر شکل اندام تحتانی می‌باشند که علت آن را تحمل وزن بدن می‌دانند (۲). در این بیماران تغییرات در استخوان‌های صورت و جمجمه گزارش نشده و تغییرات در ستون فقرات یا وجود ندارد یا خفیف است. این نوع شایعترین فرم MCD می‌باشد ولی شدت آن از فرم Jansen کمتر است. در این بیماران هیچگونه اختلالی در متابولیسم کلسیم و فسفر گزارش نشده است.

Jansen type شدیدترین فرم MCD است. موتاسیون در Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) که تنظیم کننده تمایز کندروسیت‌ها است مسؤول ایجاد این بیماری می‌باشد. همین موتاسیون منجر به بروز هیپرکلسمی در بعضی از این بیماران می‌شود (۸). نحوه توارث این فرم هم اتوزومال غالب است (۹) و از بدو تولد کوتاهی قد و نامتناسب بودن آن جلب توجه می‌کند (۱).

Mckusick type علاوه بر تغییرات استخوانی، هیپوپلازی موهای سر، ابرو و مژه، سوء جذب مگاکولون، استعداد به عفونت‌های ویرال خصوصاً آبله مرغان (به علت اختلال ایمنی سلولی) و ایجاد بدخیمی‌های مختلف و کم‌خونی نیز وجود دارد. نحوه توارث این فرم، اتوزومال مغلوب است و ژن مسؤول آن در قسمت پروگزیمال کروموزم شماره ۹ قرار دارد (۱۰، ۱۱). بعضی‌ها توصیه به انجام پیوند مغز استخوان در این

## منابع

- 1- Tachdjian MO. Pediatric orthopedics. Philadelphia, 1990, WB. Saunders.
- 2- Morrissy RT. Lovell and Winter's pediatric orthopaedics. Philadelphia, 1996. Lippincot-Raven.
- 3- Dublet B, et al. Schmid's metaphyseal chondrodysplasia mutations interfere with folding of the C-terminal domain of human collagen X expressed in E.coli. J Biol Chem 1999 Jul;274(27): 18909-15.
- 4- Marks DS, et al. Metaphyseal chondrodysplasia type schmid mutations are predicted to occur in two distinct three dimensional clusters within type X collagen NCI domains that retain the ability to trimerize. J Biol Chem 1999 Feb 5; 274(6): 3632-41.
- 5- Sawai H, et al. Novel missens mutation resulting in the substitution of Tyrosine by Cysteine at codone 597 of the type X collagen gene associated with schmid metaphyseal chondrodysplasi. J Hum Genet. 1998; 43(4): 259-61.
- 6- Ikegawa S, et al. Mutation of the type X collagen gene (COL10A1) causes spondylometaphyseal dysplasia. Am J Hum Genet 1998 Dec; 63(6): 1659-62.
- 7- Milunsky J, et al. Prenatal diagnosis for schmid metachondrodysplasia in twins. Fetal Diagn ther 1998, May-Jun; 13(3): 167-8.
- 8- Schipani E et al. Target expresion of constitutively active receptors for bone formation and rescues mice that lack parathyroid hormone-related peptide. Proc Nati Acad Sci USA, 1997 Dec 9; 94(25): 13689-94.
- 9- Charrow J et al. The jansen type of metaphyseal chondrodysplasia: confirmation of dominant inehitance and review of radiographic manifestations in the newborn and adult. Am J Med Gen, 1984 Jun; 18(2): 321-7.
- 10- Sulisalo T et al. Genetic homogeneity of Cartilage - Hair hypoplasia. Hum Genet. 1995 Feb; 95(2): 157-60.
- 11- Makitie O. Cartilage - Hair hypoplasia in Finland : epidemiological and genetic aspects of 107 patients. J Med Genet 1992; 29(9): 652-5.
- 12- Ikegawa S et al. A case of Satoyoshi's syndrome. J Pediatr orthop 1993 Nov-Dec; 13(6): 793-6.
- 13- Campbell RS et al. Platyspondylitic lethal osteochondrodysplasia, Shiraz type with radiological-pathological correlation. Pediatr Radiol 1992; 22(2): 90-2.
- 14- Sedaghatian MR. Congenital lethal metaphyseal chondrodysplasia: a newly recognised complex autosomal recessive disorder. Am J Med Genet 1980; 6(4): 269-74.