

گزارش یک مورد مبتلا به سندرم پروتئوس همراه با آنمی شدید

دکتر محمدمهدی کوشیار^۱، دکتر علیرضا علی حسینی^۲

۱- استادیار هماتولوژی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۲- متخصص پوست

رکتورازی، هموروئید مشخص گردید. این بیمار همچنین بعلت بیماری مادرزادی قلبی (ASD) Atrial Septal Defect تحت عمل جراحی قرار گرفته بود. بیمار علاوه بر ماکروداکتیلی پا دچار سین داکتیلی در انگشتان مبتلا نیز بود.

واژه‌های کلیدی: سندرم پروتئوس، آنمی، هموروئید

سندرم پروتئوس اختلال نادر و مادرزادی شامل هامارتومهای داخلی و زیرجلدی، انواع خال‌های جلدی و عروقی، ناهنجاریهای اسکلتی، عصبی، اختلالات چشمی و نماهای اختصاصی شامل همی هیپرتروفی، ژیگانتیسم موضعی، ماکروداکتیلی و افزایش ضخامت مغزی شکل کف دست و پا است. آقایی ۲۳ ساله مبتلا به این سندرم با آنمی شدید بدنبال رکتورازی مزمن مورد بررسی قرار گرفت. علت

معرفی بیمار

آقای ر-م، ۲۳ ساله، شغل دانشجوی، اهل مشهد با شکایت ضعف و سرگیجه به درمانگاه داخلی مراجعه نمود. در شرح حال، شروع این حالت را در حدود ۴ ماه قبل ذکر کرد. در معاینه و بررسیهای بعمل آمده، علائم بالینی و آزمایشگاهی دال بر آنمی شدید ناشی از همورازی مزمن وجود داشت. (هماتوکریت ۱۵/۵٪، هموگلوبین ۴/۲ میلی گرم در دسی لیتر).

علت آنمی بیمار رکتورازی مزمن از حدود ۲ سال قبل ناشی از هموروئید مشخص گردید که در گزارشات قبلی ذکر نشده است. بیمار همچنین بعلت بیماری مادرزادی قلب Atrial Septal Defect ۶ سال قبل تحت عمل جراحی قرار گرفته بود. در معاینه بعمل آمده، بیمار اکثر علائم سندرم پروتئوس را داشت:

همی هیپرتروفی سمت چپ صورت (شکل ۱)، هیپرتروفی دیستال اندام تحتانی (شکل ۲)، هیپرتروفی بافت نرم کف پا (شکل ۳)، ماکروداکتیلی در انگشتان دست (شکل ۴)، ماکروداکتیلی همراه با سین داکتیلی دو طرفه پاها (شکل ۲ و ۳)، اسکولیوز (شکل ۵)، نووس پیگمانته جلدی در اندام تحتانی بصورت خطی (سگمتال) (شکل ۲)

بیمار رشد طولی نسبتاً زیاد داشته (قد ۱۸۰ سانتیمتر)، دارای هوش نرمال است و مشکل عصبی را ذکر نمی کند. سابقه این حالات در خانواده و نزدیکان بیمار وجود ندارد.

بحث

سندرم پروتئوس حالتی هامارتوماتوز مادرزادی ونادر است که ساختمانهای مختلف بدن رامبتلامی سازد. نامگذاری آن براساس نام پروتئوس، از اساطیر یونانی است که برای فرار از دستگیری قادر به ایجاد تغییر شکل خود بود (۱-۲).

مؤلف مسئول: دکتر علیرضا علی حسینی - مشهد، خیابان خرمشهر، پلاک ۱/۷۷

تظاهرات اصلی در این سندرم شامل ژیگانتیسم ناحیه‌ای، همی هیپرتروفی، انواعی از تغییرات زیرجلدی، آنومالیهای اسکلتی و خال‌های عروقی است (۱-۳). تنوع وسیعی از اختلالات دیگر نیز دیده می‌شود اما معیار بالینی خاصی تا بحال برای تشخیص معین نگردیده است (۳). مواردیکه در گذشته بعنوان Elephant Man مطرح می‌شده، همین سندرم بوده است (۵ و ۴۱).

علت این سندرم ناشناخته مانده است، اما با توجه به موارد اسپورادیک و بر اساس نظریات موجود، ناشی از یک تغییر موزائیک بعلت موتاسیون است (۶) که منجر به انواع بسیار متنوعی از فنوتیپها می‌شود. موارد غیرموزائیک این سندرم کشنده است (۳). شیوع جنسی برابر است و در دوقلوهای یکسان، شیوع مشابه ندارد (۷ و ۱).

از نظر بافت شناسی توده‌های زیرجلدی با نمای بالینی لیپوما، اغلب شامل مجموعه‌ای از بافت‌های عروقی، لنفاتیک و چربی به نسبت‌های مختلف است (۹ و ۸). نووسهای جلدی نمای خاص بافت شناسی خود را دارند (۱۰). در ضایعات مغزی شکل (Cerebriform) کف پای، افزایش مقادیر کلاژن نرمال و کاهش تراکم فیبرهای الاستیک مشابه کلاژنوما دیده می‌شود (۱۳ و ۱۱).

اساس تشخیص این سندرم، نماهای بالینی است. بعضی از یافته‌ها از بدو تولد وجود دارند. اگرچه تظاهرات جلدی می‌تواند معرف و نشاندهنده آن باشد، اغلب پدیده‌های رشد بیش از حد اولین علت اضطراب در این بیماران است. اشکال اختصاصی‌تر رشد بیش از حد شامل هیپرتروفی یکطرف صورت، قسمتی یا کل یک یا دو اندام، تنه یا هر ترکیبی از اینها است که در برگیرنده هیپرتروفی یکطرفه بدن هم می‌شود. بر ماکروداکتیلی غیرقرینه بعنوان یک یافته مشخص تأکید می‌شود، اما برای تشخیص الزامی نیست (۱۳). نمای خیلی اختصاصی در این سندرم افزایش رشد بافت نرم کف پا یا دست یا هر دو به شکل بافت

مغزی (Cerebriform) است. ماکروسفالی و رشد طولی زیاد نیز یافته‌های شایعی هستند.

سه نوع اصلی ضایعات جلدی ممکن است دیده شود که هیچ یک تشخیصی نیست بلکه ترکیب اختصاصی اینها می‌تواند راهنمایی برای تشخیص صحیح باشد. این ضایعات شامل: ۱- نووسهای اپیدرمال، ۲- نووسهای عروقی و ۳- توده‌های بافت نرم زیرجلدی می‌باشد. نووس اپیدرمال معمولاً به شکل خطی و زگیلی شکل است اما ممکن است شبیه نووس سبزه باشد و از نظر رنگ می‌تواند هیپوپیا هیپریگمانته باشد (۱۴ و ۸) نووسهای عروقی شایع نیست و شامل نووس Port-Wine Stain یا بدون جزء انژیوکراتوما، همانژیومهای شیرخوارگی بویژه تیپ زیرجلدی، لنفانژیومای کاورنو و نوع circumscript (مالفورماسیون لنفاتیک بصورت وزیکولهای حاوی مایع روشن بشکل خوشه‌ای در پوست و مخاطها) است (۱۵، ۱۳، ۷، ۶). واریس وریدهای سطحی نیز گزارش شده اما برجستگی وریدها احتمالاً بیشتر ناشی از لیپودستروفی است. توده‌های زیرجلدی شایع و خیلی اختصاصی‌اند.

دیگر یافته‌های جلدی شامل ماکولهای شیرقهوه‌ای (Café-au-lait) و هیپریگمانتاسیون ماکولر به اشکال خطی یا گردبادی است (۱۶، ۱۴، ۸). در یک مورد نواحی متعدد هیپوپریگمانته با افزایش ضخامت بافت مبتلا دیده شده است (۱۷).

در نوعی از بیماری بنام سندرم پروتئوس معکوس (Inverse)، لیوپیلوپلازی نسبی، هیپوپلازی قسمتهایی از پوست و ضایعات هیپوپلاستیک در بافت‌های مختلف مثل زیرجلد یا عضله و چند ضایعه محدود با افزایش رشد نامتناسب خفیف گزارش شده است (۱۹، ۱۸).

یافته‌های غیرجلدی بسیار متنوع بوده و می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

۱- ناهنجاریهای اسکلتی: اگزوستوزها، کیفوز. اسکولیوز، تنگی کانال نخاعی که گاهی موجب فشار بر طناب نخاعی می‌شود (۱،۳،۲۰،۲۱).

۲- ناهنجاریهای چشمی: کوری مادرزادی، تومورهای اپی‌بولبار، بزرگی چشم، کاتاراکت، استرایسم، اسکرای آبی، تله کانتوس، اپی‌بلفارون، اندوتروپی، همی‌مگالی عصب چشم (۳،۱۰،۲۲).

۳- مشکلات دندانی: دندانهای بدشکل، هیپودنتیا و انامل هیپوپلاستیک (۱۰).

۴- اختلال سیستم عصبی: هیپرتروفی اعصاب محیطی، نوروپاتی ناشی از فشار بافت‌های هیپرتروفیه، همی‌مگالوآنسفال، ندولهای کلسیفیه ساب‌اپاندیمال، کیست‌های پری و نتریکولار، ترومبوس سینوس دورال و اپی‌لیسی (۳،۲۱،۲۳) گرچه اکثریت بیماران هوش نرمال دارند، عقب‌افتادگی هوشی ممکن است دیده شود (۳).

۵- میوپاتی (۲۴). لیپوماتوزهای لگنی (۸)، آماستیا (۱۰)، گواتر (۱۰)، تومورهای بیضه (۲۵)، کرانیوسین استوزیس و نقائص قلبی کمپلکس مادرزادی (۲۶)، ناهنجاریهای احشایی مثل هیپرپلازی طحال و اختلال انعقادی ناشی از همانژیوماتوز وسیع گزارش شده‌اند (۷ و ۲۷).

ماکروداکتیلی، همی‌هیپرتروفی و اگزوستوزهای متعدد تمایل به پیشرفت در دوران بچگی داشته و پس از آن بدون تغییر می‌مانند. در نهایت پروگنوز سندرم بر حسب شدت آن بطور دراماتیکی از یک مورد تا مورد دیگر تفاوت دارد (۳،۲۶).

با توجه به نماهای بالینی مشابه و همپوش (Overlap)، تعدادی از سندرم‌های مالفورماسیونی و هامارتوماتوز در افتراق سندرم پروتئوس مطرح است (۱،۳،۲۳،۲۴،۲۸،۲۹). Klippel – Trenaunay Syndrome: هیپرتروفی

بافت نرم، افزایش رشد استخوان اندامها همراه با port-wine stain روی آن.

- هیپرتروفی‌های مادرزادی یا سندرم نووس اپیدرمال: همراهی نووس اپیدرمال با اختلالات استخوانی و عصبی متعدد

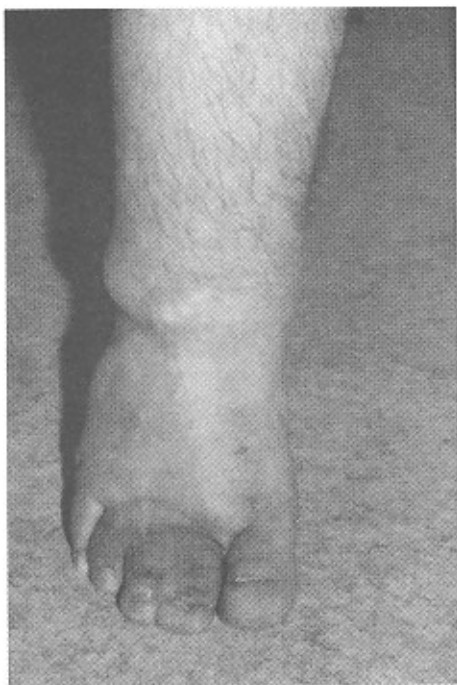
- Bannayan-Riley-Ruvacalba Syndrome: ماکروسفالی، لیپوما و مالفورماسیونهای عروقی زیرجلدی و احشایی

- Maffucci Syndrome: دیس کندروپلازی و مالفورماسیونهای وریدی متعدد زیرجلدی با تمایل زیاد به بدخیمی

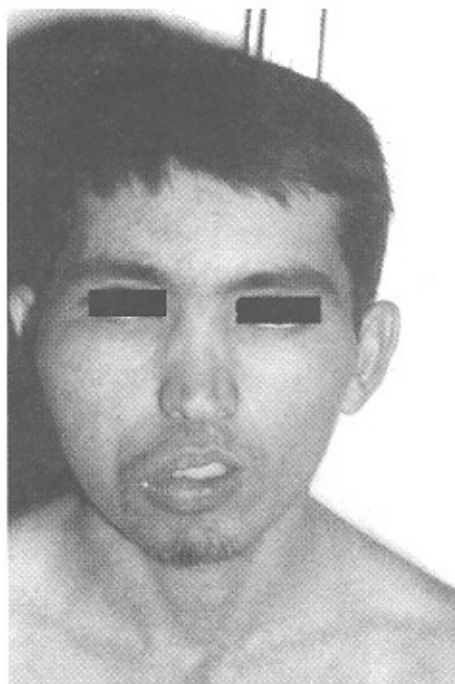
- نوروفیبروماتوزیس Von recklinghausen - لیپوماتوزهای مادرزادی با ماکروداکتیلی و لیپودیستروفی قسمتی (Partial)

هر اقدام درمانی محدود به موارد ناتوان‌کننده در بیماران است. لذا مشورت با جراحان پلاستیک، اورتوپدی، چشم پزشکان و فیزیوتراپیست‌ها می‌تواند مؤثر باشد. متأسفانه علیرغم تلاش‌های درمانی این اختلال می‌تواند منجر به درجاتی از عوارض روانی مثل وحشت از بدشکلی در بیمار شود و لذا مشورت پسیکولوژیک می‌تواند مفید باشد (۳،۲۳،۳۰).

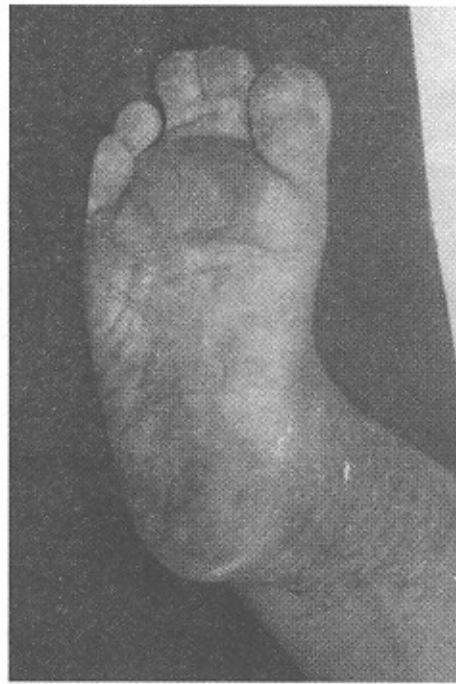
تشخیص صحیح سندرم با توجه به مجموعه علائمی که ذکر می‌شود، برای برخوردهای مناسب به منظور پیگیری و کشف سایر مشکلات احتمالی در آنها، اجتناب از انجام اقدامات و درمان‌های غیرمؤثر و غیرعلمی، پرهیز از نظریات غلط در مورد بیماران، هم برای پزشکان و هم برای خود بیماران مفید است. بعلاوه با توجه به تواناییهای جسمی و هوشی در اکثر این بیماران امکان کمک مؤثر برای برخورداری آنها از یک زندگی طبیعی وجود دارد.



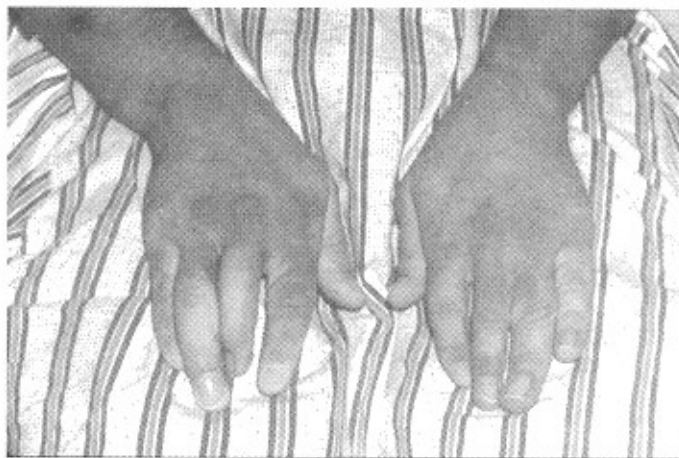
تصویر شماره ۲- ماکرو داکتیلی + سین داکتیلی و نووس
پیگمانته سگمنتال جلدی



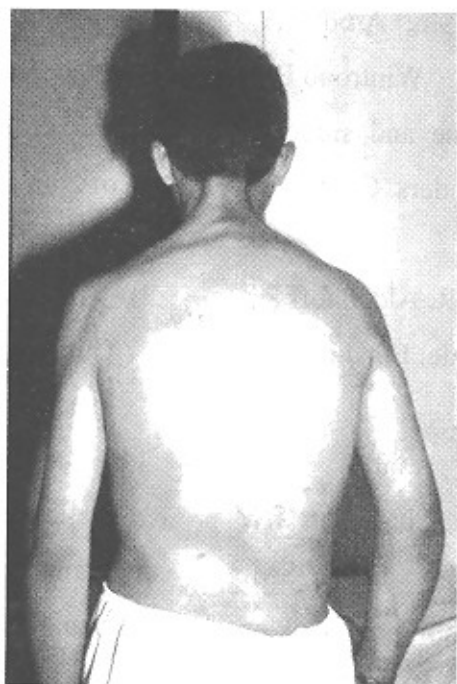
تصویر شماره ۱- هیپرتروفی یکطرفه صورت



تصویر شماره ۳- هیپرتروفی بافت کف پا



تصویر شماره ۴- ماکروداکتیلی در انگشتان دست



تصویر شماره ۵- اسکولیوز

- 1- Goldberg NS, Roenigk RK. Neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and other neurocutaneous disorders. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 1729-41.
- 2- Weidemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, et al. The proteus syndrome. Eur J Pediatr 1983; 140: 5-10.
- 3- Atherton DJ. Naevi and other developmental defects. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. (eds). Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998: 577-78.
- 4-Turra S, Santini S, Cagnoni G, Jacopetti T. Gigantism of the foot: Our experience in seven cases. J Pediatr Orthop 1998; 18: 337-45.
- 5-Tibbles JAR, Cohen MM. The proteus syndrome: The Elephant man diagnosed. Br Med J 1986; 293: 683-85.
- 6-Child FJ, Werring DJ, Vivier AW. Proteus syndrome: diagnosis in adulthood. Br J Dermatol 1998; 139:132-36.
- 7-Biesecker LG, Peters KF, Darling IN, et al. Clinical differentiation between proteus syndrome and hemihyperplasia. Am J Med Genet 1998; 79:311-18.
- 8-Costa T, Fitch N, Azouz EM. Proteus syndrome: Report of two cases with pelvic lipomatosis. Pediatric 1985; 76:984-89.
- 9-Mucke J, Willgerodt H, Kunzel R, et al. Variability in the proteus syndrome: report of an affected child with progressive lipomatosis. Eur J Pediatr 1985; 143:320-23.
- 10-Viljoen DL, Saxe N, Temple-Camp C. Cutaneous manifestations of the proteus syndrome. Pediatr Dermatol 1988; 5:14-21.
- 11-Pinto PX, Beale V, Paterson AW. Proteus syndrome: A case report of a hamartomatous syndrome with severe mandibular hemihypertrophy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85:82-85.
- 12-Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Mosbah TB, et al. Common aspects of connective tissue hyperplasia of proteus syndrome and collagenomas. Ann Dermatol Venereol 1991; 118: 788-90.
- 13-Plotz SG, Abeck D, Plotz W, Ring J. Proteus syndrome with widespread portwine stain naevus. Br J Dermatol 1998; 139:1060-63.
- 14-Viljoen DL, Nelson MM, Dejong G, et al. Proteus syndrome in southern Africa: Natural history and clinical manifestation in six individuals. Am J Med Genet 1987; 27: 87-97.

- 15-Hennekam RC, Kwa V, Van-Amerongen A. Arteriovenous and lymphatic malformations, linear verrucous epidermal nevus and mild overgrowth: another hamartoneoplastic syndrome? Clin Dysmorphol 1999; 8: 111-15.
- 16-Malamitsi -Puchner A, Kitsiou S, Bartsocas CS. Severe proteus syndrome in a 18-month-old boy. Am J Med Genet 1987; 27:119-25.
- 17-Temtamy SA, Rogers GJ. Macrodactyly, hemihypertrophy and connective tissue nevi: report of a new syndrome and review of literature. J Pediatr 1976; 89: 924-27.
- 18-Happle R. Elatto proteus syndrome: delineation of an inverse form of proteus syndrome. Am J Med Genet 1999; 84:25-28.
- 19-Happle R, Steijlen PM, Theile U, et al. Patchy dermal hypoplasia as a characteristic feature of proteus syndrome. Arch Dermatol 1997; 133: 77-80.
- 20-Hauer MP, Uhl M, Darge K, et al. A mild form of proteus syndrome. Eur Radiol 1998; 8: 585-87.
- 21-Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, et al. The proteus syndrome: CNS manifestations. Am J Neuroradiol 1998; 19: 987-90.
- 22-Del-Rosario-Barona-Mazuera M, Hidalgo Galvan LR, de - La - Luz - Orozco - Covarrubias, et al. Proteus Syndrome: new findings in seven patients. Pediatr Dermatol 1997; 14: 1-5.
- 23-Ng SC, Khoo BS, Ho NK. Proteus syndrome. J Paediatr Child Health 1997; 33: 264-66.
- 24-Clark RD, Donnai D, Rogers J, et al. Proteus syndrome: an expanded phenotype. Am J Med Genet 1987; 27: 99-117.
- 25-Hornstien L, Bove KE, Towbin RB. Linear nevi, hemihypertrophy connective tissue hamartomas and unusual neoplasms in children. J Pediatr 1987; 110: 404-8.
- 26-Mayatepek E, Kurczynski TW, Ruppert ES, et al. Expanding the phenotype of the proteus syndrome: a severely affected patient with new findings. Am J Med Genet 1989; 32: 402-6.
- 27-Ceelen W, De-Waele J, Kunnen M, de-Hemptinne B. Non-operative management of a splenic laceration in a patient with the proteus syndrome. J Accid Emerg Med 1997; 14: 111-13.
- 28-Lachman RS, Finklestein J, Mehringer CM, et al. Congenital aggressive lipomatosis. Skeletal Radiol 1983; 9:245-54.
- 29-Lampert RP, Edwards JG, Young SR. Partial lipodystrophy in one of twins. Proc Greenwood Genet Center 1984; 1: 29-33.
- 30-Reize P, Schonhaler M, Sell S. Proteus syndrome: a case report. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1997; 135: 174-78.