

## سندرم گلدن هار در نوزاد مادر دیابتی

منیژه مصطفی قره باغی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

میر رضا قائمی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۷/۲۷، پذیرش: ۸۷/۱۲/۲۱

### چکیده

**خلاصه:** سندرم گلدن هار یا دیسپلازی چشمی گوشه مهره ای عبارت است از همراهی غیرتصادفی میکروزمی نیمه صورت، ناهنجاریهای گوش، در موئید ایی بولبر چشمی و ناهنجاریهای مهره ای. علت بروز این سندرم بخوبی شناخته نشده است. با وجودی که برخی از ناهنجاریهای مادرزادی در نوزادان مادران دیابتی شایعتر دیده می شود، نقایص تکاملی اولین و دومین قوس برونشیاال از موارد شایع در این نوزادان نمی باشد. در اینجا یک مورد نوزاد مادر دیابتی گزارش می شود که با علائم سندرم گلدن هار متولد گردیده است.

**کلمات کلیدی:** نوزاد مادر دیابتی، دیسپلازی چشمی گوشه مهره ای، سندرم گلدن هار

### مقدمه

کاهش شنوایی همراه گردد، عدم تکامل عضلات صورت (۲، ۳)، صورت غیرقرینه، کوچک بودن لاله گوش، هیپوپلازی فک فوقانی و فلج عصب فاسیال (۵). مواردی از همراهی OAVS با هولوپورانسفالی و درگیری سیستم اعصاب مرکزی نیز گزارش شده است (۶). درگیری چشمی ممکن است به شکل میکروفتالمی، درموئید ایی بولبر، لیپودرموئید و کلوبوم باشد. ناهنجاریهای اسکلتی شامل اسکولیوز، همی ورتبرا و فوزیون مهره های گردنی می باشد. ممکن است OAVS با اختلالات ساختمانی قلب، کلیه و سیستم اسکلتی همراهی کند (۴).

علت اصلی OAVS نا مشخص است. این احتمال وجود دارد که خونرسانی جنینی غیرطبیعی، نقص در مهاجرت مزودرمی و یا سایر عوامل باعث اختلال در تشکیل سیستم برونشیاال و مهره ای شود. برخی گزارشات از تاثیر عواملی محیطی از قبیل دریافت داروهای نظیر تالیدومید، رتینوئیک اسید، تاموکسیفن و کوکائین در

سندرم گلدن هار<sup>۱</sup> که دیسپلازی چشمی گوشه مهره ای (OAVS) هم نامیده می شود، یک اختلال تکاملی است که شامل طیف وسیعی از نقایص متعدداست که ساختمانهایی را که از اولین و دومین قوس برونشیاال منشاء می گیرند درگیر می کند (۱، ۲). وقوع این ناهنجاریها بیشتر به صورت اسپورادیک است که در حدود یک مورد از هر ۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ تولد زنده را مبتلا می کند. نسبت ابتلای پسر به دختر ۳ به ۲ می باشد. موارد ارثی OAVS در برخی از خانواده ها با توارث اتوزوم غالب، مغلوب و مولتی فاکتوریال گزارش شده است (۳، ۴) که ۲-۱٪ موارد را شامل می گردد.

ناهنجاریهای شایعی که در OAVS مشاهده می شوند عبارتند از: زواید اضافی و فرورفتگیهای نواحی قدامی گوش<sup>۲</sup>، غیرقرینگی در شکاف دهان، لب شکری، شکاف کام، هیپوپلازی فک تحتانی، ناهنجاریهای گوش خارجی، میانی و داخلی که ممکن است با

1. Goldenhar's Syndrome
2. Oculo Auriculo Vertebral Sepctrum (OAVS)
3. Pre Auricular Tags and Pits

علائم ماکروزومی و پرمویی، دارای زواید گوشتی و سینوس تراکت در ناحیه جلوی گوش سمت راست، زواید گوشتی در ناحیه پره اوریکولار سمت چپ بوده (تصویر ۱) شکاف نسبتاً وسیعی در محل اتصال گوشه لب سمت راست داشت (تصویر ۲). معاینه کانال گوش خارجی و پرده تمپان نرمال بوده شواهدی از هیپوپلازی فک تحتانی و فوقانی وجود نداشت. سوفل قلبی سیستمیک II/VI نیز در سمت چپ استرنوم سمع می‌شد.

در اکوکاردیوگرافی نقص در دیواره بین بطنی و باز بودن مجرای شریانی گزارش گردید. با روشهای تصویرسازی (راديوگرافی و سونوگرافی)، ناهنجاری اسکلتی، کلیوی و مغزی یافت نشد. نوزاد کاریوتیپ و تستهای تیروئیدی طبیعی داشت. در شرح حال اخذ شده مادر از سن ۱۱ سالگی تحت درمان با انسولین بود و در حاملگی اخیر داروی دیگری دریافت نکرده بود. این نوزاد حاصل حاملگی سوم مادر بود، اولین حاملگی به سقط منتهی شده، فرزند قلبی خانواده به علت بیماری مادرزادی قلبی سیانوتیک در سه ماهگی فوت شده بود. در پیگیری در سن ۳ ماهگی علائم تومور درموئید اپی بولبر در چشم راست به وضوح قابل مشاهده بود که در مشاوره چشم نیز تأیید گردید. تکامل عصبی شیرخوار در معاینه انجام شده در سن ۶ ماهگی طبیعی به نظر می‌رسد.

## بحث

ناهنجاریهای مادرزادی در نوزادان مادرانی دیابتی ۴-۲ برابر بیشتر از نوزادان متولد از مادران غیردیابتی است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که نقایص دستگاه عصبی و قلبی در این نوزادان شیوع بیشتری دارند. ناهنجاریهای سیستم اعصاب مرکزی از جمله انسفال، میلو مننگوسل و هولوپورانسفالی ده برابر و بیماریهای مادرزادی قلبی نظیر جابجایی عروق بزرگ، نقایص دیواره بین بطنی ۵ برابر بیشتر از جمعیت عادی مشاهده می‌شوند. سندرم کولون چپ کوچک و آرنزی لومبوساکرال نیز از ناهنجاریهای نسبتاً شایع در این نوزادان می‌باشد (۹). براساس شواهد فوق احتمال داده می‌شود که در نوزادان متولد از مادران دیابتی عاملی وجود دارد که مهاجرت سلولهای تیغه عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

OAVS از موارد ناهنجاریهای شایع در نوزادان مادران دیابتی نمی‌باشد. بیمار مورد معرفی که از یک مادر دیابتی متولد شده بود، علیرغم ماکروزومی علامتی از ناهنجاریهای شایع در نوزادان مادران دیابتی را نشان نداد ولی ناهنجاریهای مربوط به نقص تکاملی اولین و دومین قوس برونشیا در این نوزاد مشهود بود. در ۵۸-۵٪ از مبتلایان به OAVS بیماری مادرزادی قلبی گزارش شده است. در یک مطالعه که در ایتالیا بر روی ۸۷ بیمار مبتلا به OAVS در مدت ۱۷ سال انجام شد، شایعترین بیماری مادرزادی قلبی که مشاهده شد به ترتیب نقایص کونوترانکال (۳۹٪)، نقایص دیواره دهلیزی یا بطنی (۳۲٪) بود. ناهنجاری در محل قرارگیری قلب و ضایعات

ماههای اول حاملگی و یا ابتلای مادر به سرخچه و انفلونزا وجود دارد (۸ و ۷). اختلالات خون‌رسانی صورت در ماههای اول حاملگی که تکامل قوس برونشیا را تحت تأثیر قرار می‌دهد ممکن است در بروز این ناهنجاری نقش داشته باشد. در این مطالعه یک مورد نوزاد متولد از مادر دیابتی گزارش می‌شود که دارای ناهنجاریهای OAVS می‌باشد.



شکل ۱: زایده پره اوریکولر در گوش چپ



شکل ۲: ضایعه شکاف مانند در گوشه لب راست

## گزارش بیمار

بیمار مورد معرفی دختری است که بعد از حاملگی ترم از یک مادر ۳۵ ساله دیابتی متولد می‌شود. نوزاد با وزن ۴۱۰۰ g و آپگار بالا به طریق سزارین متولد می‌شود. بیمار مورد معرفی علاوه بر

شناخته نشده است ولی ممکن است وجود مقادیر زیاد سویسترا موجب استرس اکسیداتیو در جنین در حال تکامل گردد که باعث تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و در نهایت تراژونی می‌شود.

با توجه به این بیمار مورد گزارش و مواردی که از سایر مراکز گزارش شده است بررسی ناهنجاریهای مربوط به OAVS در نوزادان متولد از مادران دیابتی ضرورت داشته در هر موردی که شواهدی از OAVS وجود داشته باشد بررسی بیشتر شرح حال مادری و احتمال وجود دیابت در مادر باید در نظر گرفته شود.

### نتیجه گیری

کنترل دقیق و مناسب دیابت (قبل از حاملگی و حین حاملگی) بهترین اقدام برای کاهش ناهنجاریهای مادرزادی در نوزادان متولد از این مادران می باشد.

انسدادی قلب چپ و باز بودن مجرای شریانی نیز با شیوع کمتر مشاهده گردید (۷). نقص دیواره بین بطنی در این نوزاد بیشتر با طرح درگیری قلبی در OAVS سازگاری داشت.

در یک مطالعه چند مرکزی که در اسپانیا انجام شد موارد ناهنجاریهای مربوط به OAVS در مدت ۲۴ سال جمع آوری گردید که شامل ۳۰ بیمار بودند که ۵۰٪ آنها میکروزومی همی فاسیال ۳۳/۳٪ فلج عصب فاسیال، ۳۳/۳٪ آنومالی مهره ای داشتند. در ۳۶/۷٪ بیماران بیماری مادرزادی قلبی نیز تعیین گردید. شرح حال دیابت مادری را به عنوان عامل خطر ساز برای OAVS مطرح نمودند بطوریکه در نوزاد متولد از مادری که از قبل از حاملگی مبتلا به دیابت باشد احتمال بروز OAVS ۱/۵ برابر بیشتر خواهد بود و در دیابت حاملگی این احتمال ۲/۲۸ برابر خواهد بود (۱۰). در یک نوزاد مادر دیابتی، زبان دو شاخه گزارش گردیده است (۱۱). کنترل ضعیف دیابت مادر در سه ماهه اول حاملگی که یک مرحله بحرانی در ارگانوژنز می‌باشد، در بروز ناهنجاریهای این نوزادان نقش دارد. مکانیسم دقیق بروز این ناهنجاریها کاملا

### References:

1. Snow JB, Ballenger JJ. *Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and neck surgery*. 6<sup>th</sup> ed. Hamilton, BC Decker Inc, 2003; PP: 489.
2. Vendramini S, Richieri-Costa A, Guio-Almeida ML. Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: A New syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum: report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Europ J Hum Genet* 2007; **15**: 411-421.
3. Touliatou V, Fryssira H, Mavrou A, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genet Couns* 2006; **17**(3): 359-370.
4. Tasse C, Majewski F, Bohringer S, Fischer S, Ludecke HJ, Gillesen-Kaesbach G, et al. A family with autosomal dominant ocular auriculo vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol* 2007; **16**(1): 1-7.
5. Ng YY, Hu JM, Su PH, Chen JY, Yang MS, Chen SJ. Goldenhar syndrome (oculoauriculovertebral dysplasia): report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2006; **47**(3): 142-145
6. Guion-Almeida ML, Richieri-costa A, Zechi-Ceide RM. Holoprosencephaly spectrum, ano/microphthalmia, and first bronchial arch defects: evidence for a new disorder. *Clin Dysmorphol* 2008; **17**(1): 41-46.
7. Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, De Zorzi A. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet A* 2008; **146**(14): 1815-1819.
8. Mehta B, Nayak C, Savant S, Amladi S. Goldenhar syndrome with unusual features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; **74**(3): 254-256.
9. Fanaroff AA, Martin RJ. *Fanaroff's Neonatal-perinatal medicine. Disease of the fetus and infant*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Mosby, 2006; PP:1473-1478.
10. Wang R, Martinez-frais ML, Grabam JM. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo auriculo vertebral sequence: A case based and case control approach. *J Pediatr* 2002; **141**: 611-617.
11. James AW, Culver K, Hall B, Golabi M. Bifid tongue: a rare feature associated with infants of diabetic mother syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; **143**(17): 2035-2039.