

تعیین میزان حساسیت و ویژگی هیپرتروفی هیپونیشیوم به عنوان یک علامت جدید تشخیصی در سندرم داون

دکتر محمدحسین داعی پاریزی^۱، دکتر محمدتقی یاسمی^۲ و دکتر علی اصغر وحیدی^۳

خلاصه

سندرم داون شایع ترین اختلال کروموزومی شناخته شده در انسان است که علائم و نشانه های زیادی با شیوع متفاوت دارد. تشخیص سندرم داون با توجه به مجموع علائم بالینی مشکل نیست، اما تشخیص بالینی این سندرم در گذشته با توجه به یک علامت منفرد با اطمینان بالا ممکن نبود. هیپرتروفی هیپونیشیوم، به عنوان یک علامت جدید که در همه بیماران قابل کشف است، به وسیله داعی گزارش شد. به منظور تعیین دقیق حساسیت و ویژگی این علامت و تعیین درصد فراوانی آن در انگشتان مختلف دست و پا، این تحقیق بر روی ۶۷ کودک مبتلا به سندرم داون و ۸۲ کودک به عنوان شاهد انجام شد. میزان حساسیت علامت هیپرتروفی هیپونیشیوم در تشخیص سندرم داون ۱۰۰٪، دامنه اطمینان ۹۸٪ (۱۰۰-۹۳/۲۴) و ویژگی آن ۹۸/۷۸٪، دامنه اطمینان ۹۵٪ (۹۹/۹۹-۹۲/۴۵) به دست آمد. درصد فراوانی این علامت در انگشتان دست ها به خصوص در انگشتان ۳ و ۴، بیشتر بود. به این ترتیب با معاینه دقیق انگشتان دست ها حتی در بدو تولد با اطمینان زیادی می توان از نظر بالینی تشخیص سندرم داون را در صورت وجود هیپرتروفی هیپونیشیوم مطرح کرد.

واژه های کلیدی: حساسیت، ویژگی، هیپرتروفی هیپونیشیوم، سندرم داون، تریزومی ۲۱

۱- استاد بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۲- دانشیار روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی

شهید بهشتی تهران ۳- استادیار بیماری های کودکان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

سندرم داون برای اولین بار در سال ۱۸۶۶ به وسیله جان لانگدون داون (John Langdon Down) شرح داده شد. در سال ۱۹۵۹ لژون (Lejeune) مشخص نمود که اشکال اصلی در این سندرم، تریزومی ۲۱ می باشد. این سندرم شایع ترین اختلال کروموزومی شناخته شده در نوزدان زنده متولد شده (۴.۱۳) و شایع ترین علت عقب ماندگی ذهنی مادرزادی در کشورهای در حال توسعه می باشد (۴). بر اساس نتایج حاصل از بررسی جودیت (Judith)، ۱/۴ افراد بزرگتر از ۱۴ سال با عقب ماندگی ذهنی، دچار سندرم داون هستند (۱۳). شیوع این سندرم در مجموع نوزادان زنده متولد شده $\frac{1}{1000}$ تا $\frac{1}{700}$ می باشد (۴.۱۳.۲۰). به طوری که شیوع آن در ایرلند $\frac{1}{83}$ (۱۲)، در جنوب استرالیا $\frac{1}{86}$ (۱۹)، در جنوب آفریقا $\frac{1}{3}$ و $\frac{1}{16}$ (۴) و در ایران $\frac{1}{22}$ (۶) در هزار نوزاد زنده متولد شده گزارش شده است. با افزایش سن مادر در زمان بارداری احتمال بروز این سندرم افزایش یافته و به میزان $\frac{1}{45}$ تا $\frac{1}{25}$ می رسد (۴.۱۲.۱۳.۱۹). اختلال کروموزومی در این افراد اغلب به صورت تریزومی آزاد کروموزوم ۲۱ می باشد (۹۲ تا ۹۶٪) و حالت جا به جایی، ۳ تا ۴٪ و موزائیک ۱ تا ۳٪ موارد را تشکیل می دهند (۴.۱۳.۱۹.۲۰).



شکل ۲: تصویر هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان دست کودک ۸ ساله مبتلا به سندرم داون

این نشانه حتی در نوزادان نیز با معاینه دقیق انتهای انگشتان قابل تشخیص است و اغلب با تحذب بیش از معمول ناخن‌ها همراه می باشد. در عین حال بیماری‌ها و عوارض زیادی همراه با سندرم داون دیده می شود که در مقایسه با افراد عادی شیوع بیشتری دارند. از آن جمله می توان به افزایش شیوع هیپوتیروئیدی و اختلال کار تیروئید (۷.۸، ۱۳.۲۰)، بیماری سلیاک (۹)، لوسمی (۱۳.۱۷، ۱۸.۲۰)، عدم پایداری مهره اطلس (۱۴.۱۶) و اختلالات استخوان ماستوئید (۱۰) اشاره کرد.

این پژوهش به منظور تعیین میزان حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) هیپرتروفی هیپونیشیوم و تعیین میزان شیوع آن در انگشتان مختلف دست و پا در سندرم داون انجام شد. هم چنین میزان شیوع سایر علائم بالینی شایع سندرم داون در بیماران مورد مطالعه مشخص گردید.

روش مطالعه

به منظور بررسی وجود هیپرتروفی هیپونیشیوم و تعیین میزان فراوانی این علامت در کودکان مبتلا به سندرم داون و احیاناً کودکان سالم، تعداد ۶۷ کودک با علائم بالینی سندرم داون که قبلاً به وسیله پژوهشگران این مطالعه، شناسایی و آدرس آنها مشخص شده بود، طی چند جلسه در گروه‌های چند نفره به اورژانس بیمارستان شماره ۱ دانشگاه علوم پزشکی کرمان دعوت شدند. کودکان مبتلا به سندرم داون با ۸۲ کودکی که در زمان انجام



شکل ۱: انتهای انگشت دست در فرد طبیعی و در بیمار مبتلا به سندرم داون

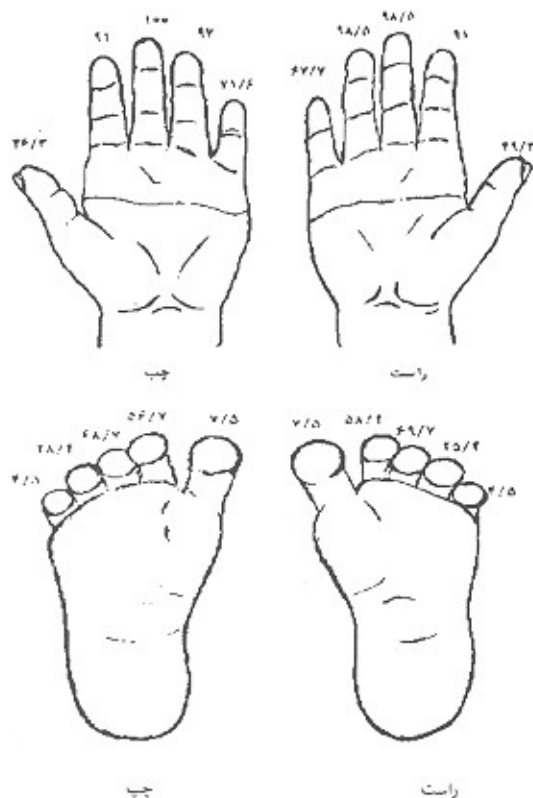
علائم زیادی برای سندرم داون گزارش شده است و با توجه به مجموع علائم بالینی با اطمینان زیاد می توان تشخیص این سندرم را مطرح کرد، اما تشخیص قطعی این سندرم با بررسی سیتوژنتیک صورت می گیرد. میزان هر یک از علائم این سندرم متفاوت است و بر حسب نژادهای مختلف نیز تغییر می کند (۳.۴)، به طوری که با یک علامت به تنهایی نمی توان تشخیص سندرم داون را مطرح نمود، اما در سال ۱۹۸۸ داعی با گزارش علامت جدیدی تحت عنوان هیپرتروفی هیپونیشیوم که در همه بیماران مورد مطالعه وجود داشت (۵) نشان داد که حتی در بدو تولد می توان با مشاهده این نشانه تشخیص سندرم داون را با

هیپرتروفی هیپونیشیوم در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: درصد فراوانی علائم بالینی در ۶۷ کودک مبتلا به سندرم داون

| علائم بالینی | فراوانی (درصد) | علائم بالینی | فراوانی (درصد) |
|---------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| هیپرتروفی میونیشیوم | ۱۰۰ | گردن کوتاه | ۶۸/۷ |
| چشم مورب | ۹۲/۵ | سین لاین دوطرفه | ۵۸/۲ |
| سقف دهان گود | ۹۲/۵ | افزایش فاصله بین انگشت | |
| هیپوتونی | ۸۴/۸ | اول و دوم پا | ۴۹/۳ |
| ریشه بینی پهن | ۸۲/۱ | بیماری مادرزادی قلب | ۲۳/۱ |
| پشت سر صاف | ۷۹/۱ | استراییسم | ۱۹/۷ |
| دست‌های کوتاه و خشن | ۷۹/۱ | آپلازی بندمیانی انگشت کوچک | ۹/۱ |
| ایسکانتوس فولد | ۷۶/۱ | عنبیه خالدار | ۷/۹ |

در همه ۶۷ کودک مبتلا به سندرم داون، هیپرتروفی هیپونیشیوم وجود داشت. درصد فراوانی این نشانه در انگشتان مختلف دست و پا در شکل ۳ آمده است و چنان که مشاهده می‌شود هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان ۳ و ۴ دست‌ها بیشترین درصد فراوانی را نشان می‌دهد. به طور کلی میزان



شکل ۳: درصد فراوانی هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان دست‌ها و پاهای ۶۷ کودک مبتلا به سندرم داون

پژوهش در بخش کودکان بیمارستان شماره ۱ بستری و یا به اورژانس و درمانگاه بیمارستان مراجعه کرده بودند (به غیر از بیماران بدحال) به عنوان شاهد مخلوط شدند. سپس جهت تعیین وجود هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان دست این کودکان (گروه مبتلا به سندرم داون و گروه شاهد) به صورت (Blind) قسمت انتهایی انگشتان دست آنها از یک درجه کوچک به محوطه‌ای که دو نفر از پژوهش‌گران قرار داشتند وارد می‌شد. در این حال پژوهش‌گران فقط با مشاهده انتهایی انگشتان دست (بدون دیدن قیافه و تمام دست) هر کودک، در صورت تأیید وجود هیپرتروفی هیپونیشیوم، آن مورد را مثبت و در غیر این صورت مورد را منفی تلقی می‌کردند. سپس افراد مورد مطالعه تحت معاینه کامل قرار گرفته و وجود سایر علائم سندرم داون و نیز هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان دست و پا مشخص و در فرم مربوط به آن کودک ثبت می‌شد. از مجموع ۶۷ نفر کودکی که علائم بالینی سندرم داون را نشان می‌دادند، ۲۱ نفر که آمادگی انجام کاربوتایپ را داشتند و امکان انجام آن در زمان مراجعه فراهم بود، مورد بررسی سینوزنتیکی نیز قرار گرفتند.

بعد از تعیین میزان شیوع این علامت در انگشتان مختلف دست و پا در بیماران مبتلا به سندرم داون، دو گروه مورد بررسی و شاهد با آزمون مجذور کای با هم مقایسه شدند. سپس حساسیت و ویژگی علامت هیپرتروفی هیپونیشیوم در بیماران مبتلا به سندرم داون مشخص گردید. در ضمن درصد فراوانی سایر علائم بالینی سندرم داون در ۶۷ بیمار مورد مطالعه نیز تعیین گردید.

نتایج

از مجموع ۶۷ کودک با علائم بالینی سندرم داون، ۴۴ نفر (۶۵/۷٪) آنها پسر و ۲۳ نفر (۳۴/۳٪) دختر بودند و از نظر جنس اختلاف معنی داری با گروه شاهد نداشتند ($P=0/34$)، ولی از نظر سن اختلاف بین دو گروه مبتلا به سندرم داون و گروه شاهد معنی دار بود ($P<0/04$, $t=145$, $df=12$) به این ترتیب که میانگین سن کودکان مبتلا به سندرم داون $27/97 \pm 44/9$ ماه با دامنه سنی بین یک ماه تا ۱۲ سال و میانگین سن کودکان گروه شاهد $54/37 \pm 49/49$ ماه با دامنه سنی بین یک ماه تا ۱۴ سال بود. از میان ۲۱ نفر از ۶۷ نفر با علائم بالینی سندرم داون که در مورد آنها اقدام به تهیه کاربوتایپ شد، در همه موارد تریزومی ۲۱ از نوع کروموزوم جدا مشاهده شد. میانگین سن پدر در موقع تولد کودک مبتلا به سندرم داون $37/05 \pm 10$ سال و میانگین سن مادر $31/92 \pm 7/32$ سال و میانگین رتبه تولد این کودکان $4/19 \pm 2/76$ بود. فراوانی علائم بالینی این سندرم از جمله

در برخواهد داشت. هم‌چنین طول عمر این افراد نسبت به افراد عادی کمتر خواهد بود (۱،۱۹). بدین جهت تشخیص زودرس این سندرم در نوزادان و شیرخواران مشکوک، به خصوص با توجه به علایم بالینی، به منظور تنظیم برنامه آینده کودک و خانواده‌اش امر مهمی می‌باشد. امروزه حتی اقدامات و کوشش‌هایی برای تشخیص قبل از تولد این سندرم در مادران پرخطر (حاملگی در سنین بالای ۳۵ سال، والدین حامل جابه‌جایی کروموزومی و سابقه ابتلاء در فرزندان قبلی) به عمل آمده است که از آن جمله می‌توان از آمنیوسنتز و بررسی مایع آمنیوتیک و روش‌های غیرتهاجمی از قبیل سونوگرافی و استفاده از مجموع سه نشانه (Triple Marker)، پایین بودن آلفا فیتوپروتئین، بالا بودن گونادوتروپین جنینی (HCG) و پایین بودن استرادیول غیرکنژوگه در سرم خون مادر نام برد (۳،۱۱،۱۵،۱۶). از آنجا که بررسی سیتوژنتیکی که وسیله تشخیص قطعی سندرم داون می‌باشد، نیازمند وقت و هزینه بالایی است، توجه به علایم بالینی به خصوص مشخص کردن هیپرتروفی هیپونیشیوم در انگشتان دست این افراد، کمک مؤثری در جهت تشخیص سریع این سندرم می‌باشد، اما در مواردی که تشخیص نوع اختلال کروموزومی (تیریزومی آزاد کروموزوم ۲۱ یا جابه‌جایی کروموزوم) لازم است، انجام کشت کروموزومی و بررسی سیتوژنتیکی امری الزامی است. در بررسی نوزادان باید معاینه دقیق انگشتان دست مورد توجه قرار گیرد و در صورت فقدان این علامت در موارد مشکوک، می‌توان به خانواده کودک اطمینان و آرامش داد، زیرا این علامت در همه افراد مبتلا به سندرم داون دیده می‌شود. لازم به ذکر است که متعاقب بیماری‌های ناخن مثل ضایعات قارچی ناخن یا در طی بعضی از مشاغل که ناخن‌ها آسیب پیدا کرده و تغییر شکل می‌دهند، ممکن است بستر ناخن هیپرتروفی پیدا کند که در این حال با مشاهده ناخن غیر طبیعی تشخیص افتراقی آن با هیپرتروفی هیپونیشیوم در سندرم داون آسان است. وجود احتمال این علامت در سندرم‌های ژنتیکی دیگر مثل سایر تیریزومی‌ها نیازمند به بررسی بیشتری می‌باشد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان است. نकारنده از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه‌های طرح تحقیقاتی فوق را تقبل نموده است صمیمانه تشکر می‌نماید.

حساسیت (Sensitivity) این علامت در کل گروه مبتلا به سندرم داون ۱۰۰٪ با دامنه اطمینان ۹۸٪ (۱۰۰-۹۳/۲۴) و ویژگی (Specificity) این علامت برای کل گروه سندرم داون ۹۸/۷۸٪ با دامنه اطمینان ۹۵٪ (۹۹/۹۹-۹۲/۴۵) محاسبه شد. با توجه به اینکه کلیه موارد سندرم داون در این دامنه سنی وسیع علامت مورد نظر را داشتند (حساسیت ۱۰۰٪) به نظر نمی‌رسد که هم‌تا شدن دو گروه از نظر سنی واجد اهمیت باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

سندرم داون شایع‌ترین اختلال کروموزومی شناخته شده در انسان است که در همه دنیا و در همه نژادها دیده می‌شود. هر چند مدتی تصور می‌شد شیوع این سندرم در آفریقا کمتر است، اما بررسی‌های اخیر نشان داد شیوع آن در آفریقا نسبت به سایر نقاط جهان اختلافی ندارد (۴) و در بررسی‌های گذشته که در دوره نوزادی در آفریقا به عمل آمده بود با توجه به علایم بالینی و تغییرات قیافه و تشابه بعضی از علایم با نژاد سیاه، تشخیص سندرم داون مشکل بوده است.

علایم زیادی برای سندرم داون گزارش شده که به تنهایی برای تشخیص این سندرم حساسیت کمی داشته و کمتر اختصاصی هستند، اما گزارش علامت جدیدی با شیوع بالا در این افراد تحت عنوان هیپرتروفی هیپونیشیوم توسط داعی (۵) و بررسی که در این تحقیق به عمل آمد، نشان می‌دهد که حساسیت این علامت در این افراد ۱۰۰٪ و ویژگی آن ۹۸/۷۸٪ است. به این ترتیب با اطمینان زیاد حتی در زمان تولد می‌توان تشخیص سندرم داون را در مبتلایان مطرح نمود و تغییرات قیافه و صورت که می‌تواند بستگی به نژاد داشته باشد، مشکل تشخیصی ایجاد نخواهد کرد. علایم شایع دیگر مربوط به سندرم داون در بررسی اخیر به ترتیب چشم مورب و سفید دهان گود (۹۲/۵٪)، پشت سرصاف (۸۹/۱٪) و هیپوتونی (۸۴/۴٪) بود که شیوع آنها در حد گزارش‌های سایر نقاط دنیا می‌باشد (۱۸). در عین حال میزان شیوع بعضی از علایم و نشانه‌ها بر حسب سن تغییر می‌کند که از آن جمله می‌توان از بیماری مادرزادی قلب یاد کرد. با توجه به اینکه تعدادی از کودکان به علت این عارضه در سنین پایین از بین می‌روند درصد فراوانی بیماری مادرزادی قلب در شیرخواران بیش از سنین بالاتر می‌باشد. ضریب هوشی (IQ) پایین این افراد و عوارض و بیماری‌های همراه این سندرم مثل بیماری مادرزادی قلب مشکلاتی برای خانواده این کودکان و در نتیجه برای اجتماع

Summary

Determination of the Sensitivity and Secificity of Hypertrophy of Hyponychium as a New Diagnostic Sign in Down Syndrome

MH. Daie Parizi, MD¹, MT. Yasamy², MD, AA. Vaheedi, MD³

1. Professor of Pediatrics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services 2. Faculty Member, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran 3. Assistant Professor of Pediatrics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Down syndrome is the most common known chromosomal disorder in man. This syndrome has many signs and symptoms which are variable in frequency. Taking all the signs and symptoms in to consideration, diagnosis of Down syndrome is not a difficult task. However in the past it was difficult to diagnose this syndrome based on a single clinical sign, until hypertrophy of hyponichium was first introduced by Daie (1988) as a new sign, that is seen in all of Down syndrome patients. To determine precisely the sensitivity and specificity of this sign and its frequenxy in different fingers and toes, this research was conducted on 67 infants and children with Down syndrome and 82 normal controls. Sensitivity of hypertrophy of hyponichium in diagnose of Down syndrome was found to be 100% with the confidence interval of 95% (93.24-100) and the specificity of 98.78%, (92.45-99.94) The frequency of this clinical sign was highest in the hands particularly the third and fourth fingers. Thus, it is now possible to clinically diagnose this syndrome with high level of confidence following careful examination of fingers in newborns.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1998; 5(1): 1-6

Key Words: *Sensitiveity, Specificity, Hypertrophy of hyponichium, Down syndrome, 21-Trisomy*

1. Baird PA and Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; 110(6): 849-854.
2. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, laboda LA and Frigoletto FD Jr. Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses. *Radiology* 1989; 173(2): 377-380.
3. Bradley LA, Horwitz JA, Dowman AC, ponting NR and peterson LM. Triple marker screening for fetal Down syndrome. *INT Pediatr* 1994; 9(3): 168-174.
4. Christianson Al. Down syndrome in Sub-Saharan Africa. *J Med Genet* 1996; 33(2): 89-92.
5. Daie parizi MH. Hypertrophes Nagelbett als Down Syndrom Diagnosezeichen. *Sonderdruckaus Sozial padiatrie* 1988; 10(4): 280.
6. Farhud DD, Walizadeh GR and Sharif Kamali MS. Congenital malformations and genetic diseases in Iranian infants. *Hum Genet* 1986; 74(4): 382-385.
7. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, *et al.* Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104(4): 545-549.
8. Friedman DL, Kastner T, Pond WS and O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149(9): 1990-1993.
9. George EK, Mearin ML, Bouquet J, *et al.* High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr* 1996; 128(4): 555-557.
10. Glass RB, Yousefzadeh DK and Roizen NJ. Mastoid abnormalities in Down syndrome. *Pediatr Radiol* 1989; 19(5): 311-312.

11. Grandjean H and Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1): 103-106.
12. Johnson Z, Lillis D, Delany V, Hayes C and Dack P. The epidemiology of Down syndrome in four countries Ireland 1981-1990. *J Public Health Med* 1996; 18(1): 78-86.
13. Judith GH. Chromosomal clinical abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM and Arvin AM (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; pp312-321.
14. Kattan H and McDonald P. Atlanto occipital and atlanto axial instability in children with Down syndrome. *Ann Saudi Med* 1996; 16(1): 56-59.
15. Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE and Berkowitz RL. Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible. *Obstet Aynecol* 1989; 73(2): 267-270.
16. Pueschel SM and Scola FH. Atlanto axial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics* 1987; 80(4): 555-560.
17. Robison LL, Nesbit ME Jr, Sather HN, et al. Down Syndrome and acute leukemia in children: A 10 year retrospective sarvey from children cancer study group. *J Pediatr* 1984; 105(2): 235-242.
18. Rudolph AM, Hoffman JIE and Rudolph CD (Eds). *Rudolph's pediatrics*. 19th ed., Norwalk, Appleton and Lange Co., 1991; pp294-300.
19. Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA and Cilsby S. Epidemiology of Down syndrome in south Australia, 1960-89. *Am J Hum Genet* 1991; 49(5): 1014-1024.
20. Walter WT. Common syndromes with morphologic abnormalities. In: Oski FA, Deangelis CD, Feigin RD and Warshaw JB (Eds). *Principles and practice of pediatrics*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1990; pp1987-2010.