

متلازمة كيني كافي Kenny Caffey Syndrome

اضطراب نادر من نقص نشاط جارات الدرق الخلقي - الإختلاجات - نقص النمو - تغيرات بالشكل - تخلف عقلي
وإضطرابات عينية . دراسة لحالتين في مشفى الأسد الجامعي اللاذقية- سوريا

الدكتور عنان لايقة*

(تاريخ الإبداع 31 / 8 / 2010 . قُبِلَ للنشر في 24 / 3 / 2011)

□ ملخص □

لقد قمنا بتسجيل حالتين من متلازمة كيني - كافي Kenny Caffey Syndrome وهي مرادف لمتلازمة سنجد - سقطي Sanjad- Sakati ومتلازمة (قصور جارات الدرق-نقص النمو-تشوهات في الشكل = HRD) في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية- سوريا .حيث كانت الحالتان لصبي عمره (14) سنة، و بنت (15) سنة من العائلة نفسها، لا توجد قرابة بين الوالدين، و كلا الحالتين تظاهرتا باختلاجات ناجمة عن نقص كالسيوم الدم الشديد - تأخر في النمو - تغيرات شكلية بالوجه , و الرأس - اضطرابات عينية .
كلا الطفلين لديه نقص شديد في عيار هرمون جارات الدرق PTH، وتكلسات كلوية .
الاستقصاء العائلي لم يظهر أية اصابة سابقة بهذه المتلازمة . لم يجر الاختبار الجيني لكنتا الحالتين لعدم وجود تسهيلات مخبرية.

إن أي طفل لديه نقص كالسيوم الدم مع ملامح وصفية في الوجه، يجب أن يثير الشبهة بهذه المتلازمة .

الكلمات المفتاحية: نقص نشاط الدرق-اختلاجات- نقص نمو-تغيرات بشكل الوجه - متلازمة كيني كافي.

* مدرس - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - سورية

Kenny Caffey Syndrome: A Rare Disorder of Congenital Hypoparathyroidism-Seizures-Growth Retardation & Dysmorphism-Mental Retardation-Occular Abnormality

Dr. Anan Layka*

(Received 31 / 8 / 2010. Accepted 24 / 3 / 2011)

□ ABSTRACT □

We are reporting two cases with Kenny Caffey Syndrome (HRD or Sanjad Sakati syndrome) from AL-ASSAD University Hospital in Lattakia, Syria. They are one 14-year boy and one 15 year girl into one family; their parents are not consanguineous. Both cases are presented with severe hypocalcemic seizures, growth retardation, dysmorphic features, and Occular abnormality. Both of them have low parathyroid hormone and renal nephrocalcinosis. Genetic test was not done in both of them because lack of facilities.

Any child with hypocalcemia who has typical facial features should raise a suspicion of this syndrome.

Keywords: Hypoparathyroidism, Growth Retardation, Dysmorphism, Kenny-Caffey Syndrome.

*Assistant Professor, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, University of Tishreen, Lattkia, Syria

مقدمة:

ينظم تركيز الكالسيوم في الدم بواسطة طرق غدية معقدة, التي تنظم بدورها آليات إعادة امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الكبية الكلوية ، امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وأيضاً تحريك الكالسيوم من العظم. الأساس في هذا التنظيم الغدي هو هرمونات جارات الدرق (PTH) (ParaThyroid Hormon). [1].

إن إفراز هرمون جارات الدرق من الخلايا الغدية لجارات الدريقات تتناسب عكسياً مع التركيز الخارج الخلوي للكالسيوم الشاردي في المصل ، حيث يمارس تأثيره المنظم لإفراز الهرمون عن طريق مستقبل خاص متحسس للكالسيوم (CSR) (Calcium sensor receptor) والموجود بكثرة على الغشاء البلاسمي لخلايا غدد جارات الدرق و أيضاً خلايا اللب الكلوي. [2].

يتميز قصور جارات الدرق بنقص كالسيوم المصل و ارتفاع فوسفور الدم الناجمين عن قصور في إفراز أو نقص في عمل هرمون جارات الدرق.

يمكن تصنيف قصور جارات الدرق إلى قصور معزول isolated , وفي سياق تناذر سريري syndrome. إن قصور جارات الدرق هو عرض ثابت وشائع في متلازمات وراثية متعددة وفي عدة اضطرابات للتطور. إن نقص نشاط جارات الدرق الخلقي congenital hypoparathyroidism المترافق مع تأخر في النمو وتخلف عقلي و اختلاجات وتشوهات في الشكل قد سجلت عند أطفال في منطقة الشرق الأوسط خاصة لدى الشعوب والتجمعات والأسر ذات التزاوج الشائع بين الأقارب ،عرفت أولاً بمتلازمة سنجد- سقطي (sanjad-sakti syndrome) أو متلازمة الشرق الأوسط. [3] إن هذه المتلازمة هي عبارة عن اضطراب خلقي نادر ينتقل بصفة جسمية مقهورة autosome recessive وتتميز بوجود نقص خلقي في نشاط جارات الدرق Hypoparathyroidism مترافق مع نقص في النمو Growth Retardation وتشوهات في الشكل والوجه Dismorphisme التي تشمل الأنف المدبب beaked nose والعيون الغائرة deep seated eyes وصغر الفك Micrognathia وتراجعه retrognathia، شفاه رقيقة thin lip وتشوهات بشكل الأذن وتوضعها ، صغر في حجم الرأس Microcephaly مع درجات متفاوتة من التخلف العقلي Mental Retardation من متوسط الشدة إلى شديد، وقصر القامة short stature مع صغر حجم اليدين والقدمين .

إن الاختلاجات من مختلف الأنواع seizures هي أحد العلامات الأكثر شيوعاً لهذه المتلازمة ويمكن إن تكون السبب الرئيسي للوفاة عند هؤلاء الأطفال . بالإضافة إلى العلامات السابقة فإن اضطراب استقلاب الكالسيوم / الفوسفور من العلامات الكثيرة الحدوث في حين أن اضطراب المناعة الخلوية ممكنة الحدوث أحياناً .

لقد سجلت أولى هذه الإصابات في عام 1988(3)، وثبتت بتقرير نهائي في عام 1991 حيث سجل حدوثها حصراً لدى شعوب الشرق الأوسط. [4].

أهمية البحث وأهدافه:

إن هدف الدراسة هو الحث على التشخيص المبكر السريري لهذه المتلازمة المقهورة والنادرة ، والتداخل علاجياً وبشكل مبكر للوقاية من الاختلاجات والعقائيل وإنفاص معدل الوفيات عند هؤلاء المرضى . ونظراً لوجود تفاوت في المظاهر السريرية لهذه المتلازمة بين بلد وآخر وبين منطقة وأخرى .

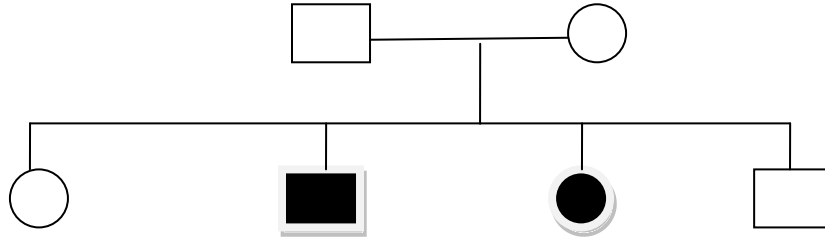
فقد أردنا إن نحدد الصورة السريرية لهذه المتلازمة في بلدنا. وأيضا في منطقة الساحل السوري تحديدا. ونظرا لكون الدراسة الجينية الوراثية عن طريق البيولوجيا الجزيئية هامة جدا لتأكيد التشخيص، وبما أن المورث المسؤول عن هذه المتلازمة في منطقة الشرق الأوسط قد أمكن تحديده وهذا يساعد في الوقاية من هذه المتلازمة بوضع التشخيص داخل الرحم عن طريق الدراسة الجينية بواسطة البيولوجية الجزيئية للسائل الامينوسي للحامل وبالتالي التشخيص قبل الولادة.

ونظرا لعدم وجود هذه التسهيلات في الدراسة الجينية أردنا الحث على أهمية البيولوجية الجزيئية في تشخيص الأمراض وضرورة توفر و انتشار الإمكانيات لهذا النوع من الدراسات الجينية.

طرائق البحث ومواده :

عينة البحث:

شملت هذه الدراسة عائلة واحدة مكونة من أبوين لا توجد قرابة بينهما وأربعة أطفال اثنان منهم (ذكر وأنثى) الشكل رقم (1)، قبلوا في مستشفى الأسد الجامعي باللاذقية مرات عديدة خصوصا الذكر باختلاجات معممة و نوب فقد وعي تتكرر كل أسبوعين ناجمة عن انخفاض كالسيوم الدم .



الشكل رقم (1) يبين شجرة العائلة المصابة (أبوين سليمين، بدون قرابة، و طفلين ذكر و أنثى مصابين)

Case - 1: الحالة الأولى

الطفل أ.ع وعمره 14 سنة وهو الطفل الثالث للأسرة السورية الأصل حيث ولد في الأسبوع 41 من الحمل بعد حمل وولادة لا تحمل أية حوادث غير طبيعية .

عند الولادة كان وزن الطفل 3100 غ وطوله 49 سم دون ملاحظة الأهل أية اضطرابات في الشكل أو الوجه عند الولادة .

بدأت قصة المريض في عمر السنة تقريبا حيث أسعف إلى المشفى بعد قصة سقوط متكرر وفقد للوعي لعدة دقائق، مترافقا مع تشنج معمم وشحوب . شخص حينها للمريض نوبات اختلاج حروري وعولج بالصادات وخافضات الحرارة لعدة سنوات ومع استمرار نوبات الاختلاج وفقد الوعي تم وضع تشخيص نوبات صرعية رغم أن تخطيط الدماغ لعدة مرات لم يظهر إشارة لوجود موجات صرعية ، وأعطى المريض مضادات الصرع ، حيث لاحظت الأم حدوث نوبة الاختلاج بعد فترة وجيزة من تناول مضادات الصرع " تداخل الدواء مع استقلاب الكالسيوم " حيث أوقف الدواء بعد فترة .

أظهر الفحص السريري للمريض: تأخر في النمو لدى الطفل حيث إنه في عمر 14 سنة (وزنه 36 كغ وطوله 132 سم ومحيط الرأس 58 سم) .
وأظهر أيضا تشوهات في شكل الوجه كصغر حجم الرأس مع عيون غائرة و أنف مدبب و أذنين كبيرتين ذات تواضع منخفض. كما في الشكل رقم (1).
يلاحظ عند الطفل وجود وجه غير معبر مع جبهة بارزة و صغر حجم الفك السفلي وتراجع وغياب لبعض الأسنان ، المريض حاضر ومتجاوب لكن لوحظ تدني في مستوى الذكاء قياسا لعمره حيث إنه في الصف الخامس الابتدائي وعمره 14 سنة . أيضا يشكو من تدني حدة البصر لدى مشاهدة التلفاز .
الفحص العصبي أظهر أن علامة شفوستيك Chvostek ايجابية بكلا الجانبين ، وأيضا علامة تروسو Trossaeu ، أما بقية الفحوص فكانت ضمن الحدود الطبيعية .
و أظهرت الاختبارات وجود نقص شديد في كالسيوم المصل (5,2 ملغ/دل) وارتفاع شديد في فوسفور المصل (10,2 ملغ / دل) وانخفاض شديد في عيار هرمون جارات الدرق .
على حين إن الفوسفاتاز القلوية في المصل ومغنيزيوم المصل و ألبومين الدم كانت ضمن الحدود الطبيعية .



الشكل رقم: (1) يبين ملامح وصفات الطفل الذكر بعمر 14 سنة

Case -2 : الحالة الثانية

الطفلة هـ . ع 15 سنة ، قبلت في المشفى مرات عديدة بنوب أختلاجية معممة مع إقياءات و آلام بطنيه أحيانا وحرارة أحيانا أخرى . مع شعور بالخدر والتنميل حول الفم ومعص عضلي خاصة على مستوى الطرفين السفليين .

- شخص للمريضة في عمر الخمس سنوات اختلاجات حرورية وأعطيت الصادات الحيوية و خافضات الحرارة .
وبعدها ونتيجة تواتر النوب والآلام البطنية والاقبياءات شخص لها حمى البحر الأبيض المتوسط وعولجت بالكولشسين .
ثم شخص لها في عمر العشر سنوات داء الصرع و أعطيت مضادات الصرع .
لم تحمل كل هذه المعالجات للطفلة الوقاية من النوب الاختلاجية التي كانت بمعدل نوبة واحدة او أكثر في الشهر مع أكثرية في تواتر النوب عند الذكر .
في كل مرة كانت تتقل فيها المريضة الى المشفى بحالة إسعافية من النوب الاختلاجية ونقص شديد في الكالسيوم، كانت تعطى غلوكونات الكالسيوم وريديا مع ديازيبام للسيطرة على الأعراض.
و أظهر الفحص السريري للطفلة علامات تأخر في النمو و قصر القامة وتشوهات في الشكل والوجه (رأس صغير و أنف مدبب و عيون غائرة وصغر في حجم اليدين والقدمين)
الفحوص المخبرية أظهرت أيضا نقصا شديدا في كالسيوم الدم وارتفاعا شديدا في فوسفور الدم و انخفاضا شديدا في هرمون جارات الدرق على حين أن الفوسفاتاز القلوية وهرمونات الدرق وألبومين المصل كانت ضمن الحدود الطبيعية .
التشخيص في كلا الحالتين كان قصور خلقي في جارات الدرق مع نقص شديد في كالسيوم الدم مترافق مع اختلاجات معممة ناجمة عن نقص شديد في كلس الدم .
لقد أجريت لكنتا الحالتين استقصاءات مخبرية وشعاعية لتأكيد التشخيص .
(1) أجريت دراسة للسوابق المرضية العائلية لثلاث أجيال للعائلة وتضمنت الدراسة: وجود اي قرابة بين الزوجين ، وجود أي أعراض سريرية مشابهة لدى أفراد العائلة ، وجود حالات وفيات للعائلة في سن الطفولة .
(2) أجري للمرضين فحص سريري مفصل تضمن القصة السريرية، وفحص سريري دقيق شمل التغيرات الشكلية، وتغيرات الوجه، ودراسة اضطراب النمو وقصر القامة عند الطفلين عن طريق قياس الطول والوزن ومحيط الرأس ومقارنتها مع منحنيات النمو القياسية العالمية .
(3) أجريت للطفلين استقصاءات مخبرية تتضمن عيار كلس وفوسفور الدم ، مغنزيوم الدم ، بروتينات الدم ، ألبومين الدم ، كرياتينين المصل ، البولة الدموية والفوسفاتاز القلوية، و قياس غازات الدم.
(4) الاستقصاءات الهرمونية شملت معايرة هرمون جارات الدرق PTH وعيار 25 هيدروكسي فيتامين د (25-Hydroxy vitamin -D) بواسطة تقنية Radio Immuno Assay (RIA)
(5) الاستقصاءات الشعاعية : حيث أجري للطفلين تصوير بالأموح فوق الصوتية للبطن والجهاز البولي ، صورة بسيطة للصدر، تصوير شعاعي بسيط لعظام القدمين، وعظام الأطراف السفلية الطويلة، وأيضا تصوير طبقي محوري للدماغ .
(6) استقصاءات أخرى شملت تخطيط قلب كهربائي ECG وتخطيط دماغ كهربائي EEG.
(7) لم تجر الدراسة الجينية الوراثية بواسطة البيولوجية الجزيئية لعدم توفر التسهيلات اللازمة
(8) أجري للمريض استشارة عينية مع فحص كامل للعين واستشارة اذنية مع فحص كامل للسمع.

النتائج والمناقشة:

النتائج : RESULTS :

طفلان من عائلة واحدة ، ذكر و أنثى يشكون من نوبات متكررة اختلاجية ناجمة عن نقص كالسيوم الدم .
لقد أظهرت نتيجة الاستقصاء العائلي أنه لا توجد قرابة بين الوالدين أو الجدین ، ولم نجد لدى أي من بقية أفراد الأسرة أو الأقرباء من الدرجة الأولى أية أعراض أو علامات مشابهة.
كلا الطفلين قبلا في المشفى لعدة مرات بسبب اختلاجات معممة ناجمة عن نقص الكالسيوم وارتفاع شديد في فوسفور الدم مع انخفاض في عيار هرمون جارات الدرق.
وأظهر الفحص السريري الكامل أعراضاً و علاماتٍ مع تشوهات في الشكل تطل الوجه والأطراف كما هو موضح بالجدول رقم (1) :

الجدول رقم (1) يبين الأعراض و العلامات السريرية لكلا الطفلين:

الأعراض والعلامات السريرية	الحالة الأولى	الحالة الثانية
صغر في حجم الرأس	-	+
العينان الغائرتان مع خوص	+	+
انف مدبب وانخفاض جسر الأنف	+	+
صغر وتراجع الفك السفلي مع غياب لعدة أسنان	+	+
اختلاجات وفقد وعي وتكزز	+	+
قصر القامة	+	±
رقعة ثخانة الشفاه وغياب في الأسنان	+	+
ثخانة الأذن وتوضعها المنخفض	+	-
التخلف العقلي	+	-

إن قياس طول المريض ووزنه و محيط الرأس قد أظهر أن كلا الطفلين لديه نقص في المقاييس مقارنة مع المقاييس العالمية للأطفال في هذا السن، و هذا ما يشير إلى نقص نمو عند هذين الطفلين كما هو موضح في هذا الجدول رقم (2) :

الجدول رقم (2) يبين مقاييس النمو عند كلا الطفلين:

مقاييس النمو	الحالة الأولى	الحالة الثانية
الطول	140 سم	145 سم
الوزن	38 كغ	36 كغ
محيط الرأس	58 سم	54 سم

أما بقية الفحص السريري فكان ضمن الحدود الطبيعية .
إن الاستقصاءات المخبرية قد أظهرت انخفاضا شديدا في كالسيوم الدم عند الحالتين (5,9 ملغ / دل . 6,2 ملغ / دل) على التوالي.
وارتفاعا في فوسفور الدم (10,2 و 9,8) مغ /دل على التوالي وانخفاضا شديدا في عيار هرمون جارات الدرق في المصل 27 ، إبيكوغرام /مل للحالة الأولى و 4 ، 2 بيكوغرام / مل للحالة الثانية. كما هو مبين في الجدول رقم (3) .

الجدول رقم (3) يظهر نتائج الاستقصاءات المخبرية لكلا الطفلين:

الاستقصاءات المخبرية	الحالة الأولى	الحالة الثانية	القيم الطبيعية
----------------------	---------------	----------------	----------------

تعداد الكريات البيض	9.1	8.2	4.1-10.9 * 10 ⁶ /ليتر
الهيموغلوبين	9.5	10.2	15-12 غ/دل
الهيماتوكريت	%26.4	%27.5	31-43 %
الصفائح	326	282	150-450 10 ³ ميكرو ليتر
كالسيوم الدم	5.57	6.2	8.4-10.4 ملغ/دل
فوسفور الدم	10.7	9.6	2.5-4.5 ملغ/دل
مغنيزيوم الدم	2.7	2.3	1.7-2.6 ملغ/دل
اليومين الدم	3.41	3.55	3.5-4.8 غ/ل
الفوسفاتاز القلوية	212	235	38-126 وحدة/ل
كرياتينين الدم	1.3	0.9	0.5-1.2 ملغ/دل
البولة الدموية	51.0	37	7-21 ملغ/دل

وأجري للحالتين جمع بول 24 ساعة ومعايرة كلس البول وفوسفور البول و بروتين البول وتحديد حجم البول أيضا كما هو موضح في الجدول رقم (4).

الجدول رقم (4) يبين نتائج معايرة الكلس، الفوسفور، البروتين، و حجم البول في بول 24 ساعة:

المعايرة في بول 24 ساعة	الحالة الأولى	الحالة الثانية	القيم الطبيعية
كلس بول 24	345	296	300-50 مغ/بول 24 ساعة
فوسفور بول 24 ساعة	243	278	300-400 ملغ
بروتين بول 24 ساعة	78	112	<150 ملغ / بول 24 ساعة
الحجم	1500 مل	1250 مل	<100 مل/كغ/بول 24 ساعة

و أجري للحالتين قياس لغازات الدم و ذلك لنفي أي اضطراب في التوازن الحمضي القلوي للمريض (حماض أو قلاء) يمكن أن تؤثر في التركيز الشاردي لكالسيوم الدم كما في الجدول رقم (5) .

الجدول رقم (5) يبين قياس غازات الدم لكلا الحالتين:

المعايير	الحالة الأولى	الحالة الثانية
PH	7.42	7.40
PCO2	34.3	32.6
PO2	86	81
HCO3	22.3	25.6
SO2	96%	97%

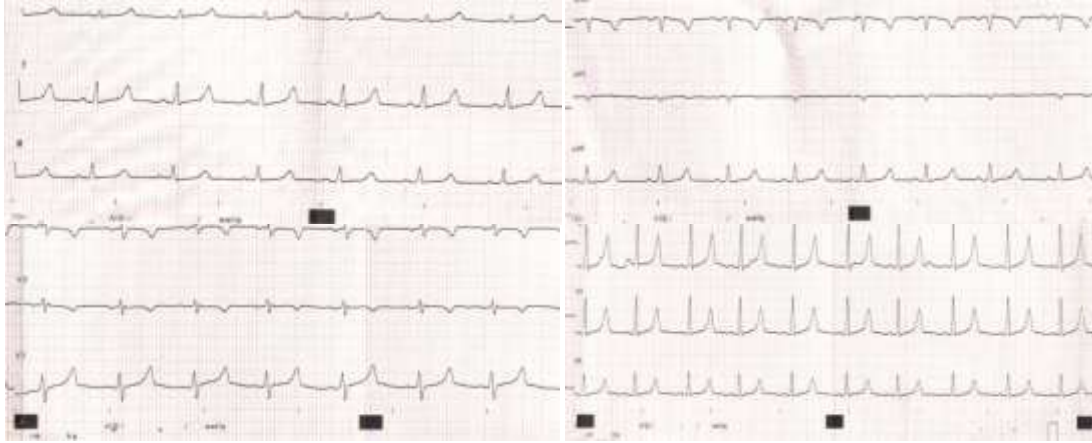
ولقد أجريت معايرة هرمونية لكل من هرمون جارات الدرق PTH ومستقلبات فيتامين - د 25-Hydroxy vitamin D لكلا الحالتين والتي أظهرت انخفاضا شديدا في العيار المناعي لهرمون جارات الدرق عند الطفلين بينما كانت مستقلبات فيتامين - د طبيعية ، و أيضا TSH، و الكورتيزول الصباحي. كما في الجدول رقم (6) .

الجدول رقم (6) يبين نتائج المعايرة الهرمونية لكلا الطفلين:

عيار الهرمونات في الدم	الحالة الأولى	الحالة الثانية	القيم الطبيعية
------------------------	---------------	----------------	----------------

هرمون جارات الدرق	1.27	2.4	15-65 بيكو غرام / مل
عيار 25- هيدروكسي فيتامين د	18.7	23.1	20-32 نانو غرام/مل
TSH	1.6	1.2	0.3-4.2 وحدة / ل
كورتيزول الدم الصباحي	5.2	8.4	4.5-24

و قد أجري لكلا الطفلين تخطيط قلب كهربائي حيث أظهر وجود اضطراب نظم نتيجة الانخفاض الشديد في كلس الدم (تطاول في الوصلة QT) كما هو الشكل رقم (2) .



الشكل رقم (2) يظهر مخطط القلب الكهربائي للحالة الأولى مع تطاول الوصلة QT

ونتيجة للنوب الاختلاجية المتكررة وضع تشخيص الصرع في أحد مراحل المرض عند الطفلين ولم يثبت اطلاقاً بتخطيط الدماغ الكهربائي EEG. حيث اظهر EEG موجات الفا ضمن الحدود الطبيعية و كان المخطط متناظرا حيث لم توجد أية بؤرة شاذة صريحة أو أية فعالية اختلاجية صريحة أو فرقا ثابتا بين نصفي الدماغ. **الاستقصاءات الشعاعية :**

التصوير بالأموح فوق الصوتية للجهاز البولي

أجري تصوير بالأموح فوق الصوتية للجهاز البولي للحالة الأولى، و الثانية والذي أظهر وجود تكلسات كلوية لبية ثنائية الجانب دون استسقاء كلوي ، حجم الكليتين ضمن الحدود الطبيعية .

صورة الصدر الشعاعية:

حيث أظهرت الصورة الشعاعية الخلفية الأمامية للصدر عدم غياب ظل التيموس وذلك كتشخيص تفريقي عن متلازمة غياب التيموس (متلازمة دي جورج DiGeorge Syndrome) كما هو في الشكل رقم (3) .



الشكل رقم (3) يظهر صورة خلفية أمامية للصدر للحالة الأولى مع ظهور ظل التيموس

التصوير الشعاعي للحوض والظرفين السفليين :

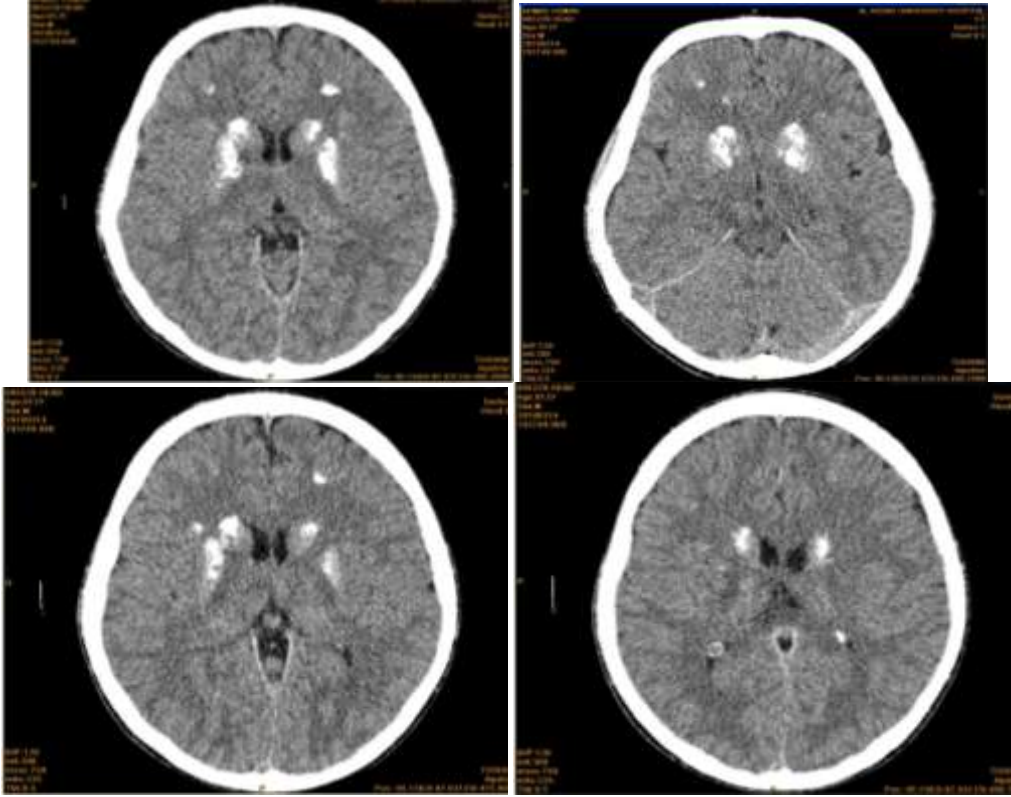
أجريت للحالة الأولى (الطفل 14 سنة) صورة شعاعية بسيطة لكل من الطرفين السفليين و القدمين حيث أظهرت تضيق في لب العظم مع ثخانة في قشرة العظم كما هو في الشكل رقم (4).



الشكل رقم (4) يظهر تغيرات شعاعية عظمية على الصورة الشعاعية للطرفين السفليين.

التصوير الطبقي المحوري للدماغ : CT Scan Brain

اجري للمريض الأول(الطفل 14 سنة) تصوير طبقي محوري للدماغ حيث أظهر عدم وجود علامات استسقاء دماغي أو نزف أو أية آفة ضاغطة لكن شوهد تكلسات دماغية على مستوى النويات القاعدية GANGLIA CALCIFICATION. كما هو في الشكل رقم (5).



الشكل رقم (5) يظهر تكلسات النويات القاعدية على صورة الطبقي المحوري للدماغ:

الفحص العيني

أظهر الفحص العيني الدقيق للمريض الأول ان القدرة البصرية في العين اليمنى 10/8 وفي اليسرى 10/6
و أظهر فحص العين الأمامي ان القرنية سليمة وكذلك الشبكية ولكن تبين وجود ترسبات نقطية بيضاء متوزعة
ضمن العدسة وخاصة في المحفظة الأمامية تشير الى بداية تشكل ساد عيني ، هذه الترسبات لها علاقة بزيادة الفوسفور
الشديدة في الدم .

النتائج والمناقشة:

إن متلازمة Kenny caffey syndrome هي مرض وراثي خلقي يصيب الذكور و الإناث بنفس النسبة وهو
من المتلازمات المكتشفة حديثا والنادرة وقد تم تحديد المورث المسؤول عن المتلازمة على الكروموزوم الأول.
هذه المتلازمة يمكن أن تحدث بشكل فردي معزول أو يمكن أن تورث بشكل قاهر أو مقهور ،حيث سجلت
حالات فردية معزولة وحالات وراثية قاهرة في مختلف الإثنيات في منطقة الشرق الأوسط عل حين أن الشكل المقهور
سجل بشكل حصري عند الشعوب العربية وذلك لوجود تزاوج شديد بين الأقارب.[5]

إن متلازمة كيني كافي لها مرادفان هما متلازمة Sanjad- Sakati ومتلازمة
HDR- (Hypoparathyroidism Retardation and Dysmorphism)

هذه المتلازمات الثلاث تصنف على أنها مرض الشابيرون Chaperone E gene حيث إن بروتينات
الشابيرون المكتشفة منذ 15 سنة تساعد على نضج و اصطناع بروتينات أخرى ،و يظهر دورها خاصة في منع تداخل
البروتينات المصنعة حديثا مع البروتينات الأخرى المنتهية الصنع والناضجة . والمثال على هذه البروتينات المتعددة هو
بروتين التوبيولين Tubulin الذي يعد أحد بروتينات الشابيرون المسؤولة عن صنع هذا البروتين.
ومتلازمة كيني كافي ناجمة عن خلل في صنع ونضج بروتين التوبيولين الضروري بدوره لتطور ونضج غدد
جارات الدرق.

إن الأذية الجينية للمورث المسؤول عن بروتين الشابيرون الخاص بالتوبيولين E , يسبب حصول المتلازمات
الثلاث [6]. SANJAD- SAKATI,HRD SYNDROME ,KENNY CAFFEY SYNDROME

تتميز هذه المتلازمات بقصور خلقي في جارات الدرق مع تأخر في النمو داخل الرحم ويعد الولادة ،مع تخلف
عقلي مختلف الشدة . على حين أن التغيرات في الشكل تتميز بصغر حجم الرأس مع جبهة بارزة و عيون غائرة وقلة
ثخانة الشفاه خاصة العليا وانخفاض في جسر الأنف، ضخامة في الأذنين مع توضعهما المنخفض وأخيرا صغر في
حجم اليدين والقدمين .[7]

في الحالتين السابقتين نجد هذين الطفلين قد عانا من نقص شديد في كالسيوم الدم والذي سبب لهما اختلاجات
معمة متكررة مع العلامات السريرية لنقص كالسيوم الدم والتي تشمل التعب، القلق، المعص العضلي، حيث إن هذه
الأعراض يمكن أن تكون غير معتبرة من قبل الطفلين او الأهل حتى حدوث التكرز والاختلاج وتشنج الحنجرة.

لقد تأكد نقص كالسيوم الدم الشديد عند هذين الطفلين عبر معايرة كلس الدم مرات متعددة أثناء نوبة الاختلاج
حيث إن الطفلين عانا طويلا، وعند الولادة من النوب الاختلاجية والتكرز. لذلك نضع الأسباب الخلقية والوراثية لنقص
كالسيوم الدم، وبالتالي نقص نشاط جارات الدرق الخلقي، الأسباب الأكثر احتمالا في التشخيص التفريقي عند هذين
الطفلين، وهذا ما تأكد عبر معايرة هرمون جارات الدرق لمرات عديدة .

والتشخيص التفريقي لنقص جارات الدرق الخلقي هو :

- (1) متلازمة دي جورج DiGeorge Syndrome : والتي تشمل طيفا واسعا من الأعراض منها وجود إصابة قلبية ، ضمور في غدة التيموس ، نقص في نشاط جارات الدرق مع نقص كالسيوم الدم العابر أو المستمر ، و اضطرابات كلوية عينية.
 - (2) متلازمة نقص نشاط جارات الدرق مع نقص سمع و اضطرابات كلوية حيث إن نقص السمع حسي عصبي وثنائي الجانب.
 - (3) نقص نشاط جارات الدرق العائلي المعزول ، الذي يتظاهر بغياب أو نقص شديد جدا في عيار هرمون جارات الدرق ونقص كالسيوم الدم الشديد.
 - (4) نقص نشاط جارات الدرق المرتبط بالجنس والذي يتميز بعسر تصنع غدد جارات الدرق او غيابها، مع نقص كالسيوم الدم الشديد وهو يصيب الإناث بشكل مقهور.
 - (5) نقص كالسيوم الدم العائلي مع فرط كلس البول الذي ينجم عن إصابة المورث المسؤول عن المستقبل المتحسس للكالسيوم (CA SR(CALCIUM SENSING RECEPTOR). والذي يتظاهر بعدة أشكال منها متلازمة بارتر (ضياع الملح ، نقص الكالسيوم ، قلاء استقلابي وارتفاع معدل الرينين والألدسترون في الدم).
 - (6) اضطراب الميتوكوندري Mitochondrie مع نقص نشاط جارات الدرق والذي ينجم عن اضطراب المورث المسؤول عن الميتوكوندري والذي يتظاهر بمجموعة متلازمات منها متلازمة كيرن سيار Kearns-Sayre Syndrome ((شلل عيني ، تصبغات في الشبكية ، اعتلال عضلة قلبية ، سكري ، ونقص نشاط جارات الدرق)).
- وأخيرا المتلازمة التي تشمل نقص نشاط جارات الدرق وتاخر النمو والتخلف العقلي واضطرابات الشكل وهي متلازمة مقهورة وتنجم عن اضطراب في المورث TBC E والتي تشمل المرادفات التالية :
- متلازمة كيني كافي Kenny Caffey Syndrome : وهي تشمل قصر القامة ، تصلب عظمي ، ثخانة في قشر العظم ، تكلسات في النويات القاعدية للدماغ ، اضطرابات عينية ، بالإضافة إلى نقص نشاط جارات الدرق الناجمة عن غياب جارات الدرق الخلقي.
 - متلازمة سنجد سقطي Sanjad – Sakati Syndrome : والتي تشمل غياب جارات الدرق نقص النمو، اضطرابات عينية ، تخلف عقلي ، و صغر في حجم الرأس.
 - HRD (Hypoparathyroidism Retardation and Dysmorphism) نقص نشاط جارات درق ، تخلف ، تغيرات الشكل .
- متلازمة كيني كافي ومرادفاتها: سجلت حالاتها غالبا في منطقة الشرق الأوسط عند الشعوب العربية (خاصة البدو) وأول حالة تم وصفها في السعودية عام 1988 [3] من قبل سنجد Sanjad وفريقه. ثم نشرت بعدها 12 حالة في عام 1991 [4] وهم ستة ذكور، وست إناث وتم التعرف على المتلازمة بعد سن الثالثة حيث عادة ما تبدأ الأعراض السريرية بعد الولادة بفترات متفاوتة وتتمثل هذه الأعراض غالبا بأعراض نقص كالسيوم الدم الشديد والمتراقق مع ارتفاع شديد في فوسفور الدم ونقص شديد في عيار هرمون جارات الدرق . بعض الأطفال كان لديهم تأخر نمو داخل الرحم .

أما في حالة الطفلين المذكورين في الدراسة فكلاهما ولد بوزن وطول طبيعيين أي لا يوجد تأخر نمو داخل الرحم على حين أن التغيرات في الشكل والوجه لوحظت بعد الولادة بفترة قصيرة (ستة اشهر) خاصة صغر حجم الرأس وشكل الأنف والعين والأذن .

في التقارير الأولية عن متلازمة كيني كافي فقد وضعت المعطيات الشعاعية المتمثلة بتضيق لب العظم والشخانة في قشر العظم كأحد المعطيات الأساسية في التشخيص ، لكن بعد تحديد الطفرة الوراثية في المورث TBCE المسؤول عن هذه المتلازمة فإن الصورة السريرية لهذه المتلازمة قد أصبحت أوسع بشكل كبير وأصبحت المعطيات الشعاعية العظمية غير ثابتة كأحد المعطيات الأساسية كما وصفها لأول مرة لـ PARVARI وفريقه [8]، وعدم وجود هذه المعطيات لا يتعارض مع تشخيص هذه المتلازمة . خاصة بوجود المعطيات العينية عند فحص قعر العين والخاصة بهذه المتلازمة (الساد) .

وعلى الرغم من أن المعطيات الشعاعية العظمية غير حاسمة في هاتين الحالتين فإن بقية المعطيات مثل : نقص كالسيوم الدم الشديد، وارتفاع فوسفور الدم ، نقص عيار هرمون جارات الدرق ، تكلس النويات القاعدية في الدماغ والتي ظهرت على التصوير الطبقي المحوري للدماغ وأيضا معطيات فحص العين كلها علامات تجعل تشخيص هذه المتلازمة مؤكدا عند هاتين الحالتين .

إن الاضطرابات العينية تحدث عند 73% من هؤلاء المرضى ونقص القدرة البصرية ناجم عن وجود الزرق مغلق الزاوية والساد أيضا [9].

إن الاستقصاء العائلي لهذين الطفلين أظهر أنهما حالتين معزولتين Isolated حيث لا توجد قرابة بين الأبوين، ولا توجد قصة عائلية تمثل هذه الاضطرابات والاعتقاد الأرجح هو أما حدوث طفرة جديدة New Mutation أو أنها يمكن أن تكون وراثية جسمية مقهورة Autosomic Recessive أي متلازمة كيني كافي من النمط الأول Type [10].1

وعلى الرغم من الاختلافات في المظاهر السريرية والأشكال السريرية عند مجموعات مرضى هذه المتلازمة فإننا نجد ان بعض التظاهرات السريرية مشتركة، وتعتبر أساسية للتشخيص في هذه المتلازمة وهي : (تأخر النمو، التغيرات في الشكل والوجه ، الاضطرابات العينية ، بالإضافة إلى اضطرابات الكالسيوم والفوسفور)) في هذه الدراسة كلا المريضين أظهرتا أعراضاً وعلامات متلازمة كيني كافي ولكن سريريا من المهم التمييز بين المتلازمات الثلاث الخاصة بمنطقة الشرق الأوسط والتي لها نفس المورث المصاب .

كان وفريقه Khan et al [11] وصفوا متلازمة كيني كافي عند مرضى سعوديين و أظهروا أن هناك نقصاً في المورث TBC E المسؤول هو أيضا عن متلازمة سنجد سقطي .

في كلا المتلازمتين هناك إصابة لنفس المورث رغم أن هناك اختلافا سريريا بينهما ، حيث أن متلازمة كيني كافي تتميز عادة بمستوى طبيعي تقريبا من الذكاء و تأخر انغلاق اليافوخ الأمامي وتأخر النمو بعد الولادة ، وأيضا وجود اضطرابات عينية (كثافات قرنية وساد) غير مشاهدة في متلازمة سنجد سقطي .

في هذه الدراسة كنا نفضل اجراء دراسة بيولوجية جزيئية كخطوة إضافية مهمة لتحديد المورث المصاب حيث إن المورث المسؤول عن هذه المتلازمة النادرة أصبح معروفا، وهو المورث الخاص بالشابيرون E الخاص بالتوبيولين ، الموجود على الكروموزوم الأول وعلى الزراع الطويلة منه ، والطفرة غالبا ما تحدث في المورث TBCE (TOLUBIN SPECIFIC CHABERONE E)

ان نفس الطفرة وعلى نفس المورث وجدت عند مرضى متلازمة سنجد سقطي . هذه النتائج الوراثية مع التشابه السريري بين هاتين المتلازمتين تفرض ان كلا المتلازمتين هما نسختين للإصابة الجينية نفسها (KELLY-AL). [12]

لذلك من الضروري التركيز على الفحص السريري الدقيق للتمييز بين المتلازمتين مع أنهما في الواقع الوراثي هما إصابة واحدة .

إن التدقيق في المعطيات السريرية والشعاعية والمخبرية وتطورات الحالة المرضية عند الطفلين من الولادة و حتى ظهور الأعراض تباعا . نجد أنها تتماشى مع تشخيص متلازمة كيني كافي ، وأن ظهور هذه المتلازمة في أسرة لا توجد فيها قرابة بين الأبوين ولا توجد حالات أخرى في العائلة والأقرباء من الدرجة الأولى، يفترض أنها معزولة - فردية ، والإصابة الجينية هي أيضا فردية ويجعل من الضروري إجراء دراسة بيولوجية - جزيئية وجينية تحديد الطفرة المسؤولة عن هذه المتلازمة في هاتين الحالتين النادرتين .

لقد تم معالجة انخفاض كالسيوم الدم عند الطفلين بإعطاء الكالسيوم على شكل غلوكونات الكالسيوم ومستقلبات فيتامين - د على حين أن الاضطرابات العينية تتطلب تصحيح البصر بالعدسات ومراقبة الكثافات في القرنية و مراقبتها بشكل منتظم .

يجب تجنب المعالجة المؤدية الى ارتفاع الكالسيوم في الدم أعلى من الحد الأدنى الطبيعي وذلك خشية حدوث تكلسات في الكلية والدماغ .

وبالمقارنة مع الادب الطبي والحالات المنشورة لهذه المتلازمة نجد غياب الزيادة في حجم الراس وأيضا غياب التخلف العقلي والنفسي المبكر في هذه المتلازمة.

والنتيجة هي وجود اختلافات سريرية واختلافات في طريقة انتقال الإصابة الجينية (فردية معزولة ، جسمية مقهورة ، جسمية قاهرة) بين متلازمة كيني كافي وبين المتلازمات الأخرى المشابهة لها خاصة سنجد سقطي ، [13].HDR

إن دراستنا لهاتين الحالتين عند هذين الطفلين الذي شخص لدهما متلازمة كيني كافي Kenny Caffey وذلك نظرا لوجود : نقص في النمو، مع ملامح في الشكل و الوجه مشخصة، بالإضافة الى نقص في كالسيوم الدم ونقص نشاط جارات الدرق، تكلسات في الدماغ، واضطرابات عينية.

إن أي طفل لديه هذه الأعراض و العلامات مع فحص قلبي طبيعي، وعدم غياب لغدة التيموس يجب أن يثير الشبهة بوجود متلازمة كيني كافي.

إن وجود نقص جارات الدرق الخلقي مع الإضرابات العينية والمظاهر الشعاعية العظمية تعتبر مشخصة لهذه المتلازمة. [14]

إن المعالجة الطويلة بمركبات الكالسيوم ومستقلبات فيتامين د ضرورية مع أن الوفيات عند هؤلاء المرضى مختلفة من حالة إلى أخرى .

الاستنتاجات والتوصيات:

ضرورة الفحص السريري الدقيق والموجه إلى الأطفال الذين يولدون مع تشوهات في الشكل والوجه وذلك للبحث عن هذه المتلازمة ، و وضع التشخيص الدقيق لها وتمييزها عن المتلازمات الأخرى المشابهة لها ، وذلك للوصول إلى تحديد العلاج المناسب، وإسداء النصح بشكل مبكر [13]

لتأكيد التشخيص يجب دائما الذهاب بعيدا في التشخيص عن طريق التشخيص البيولوجي الجزيئي و تحديد المورث TBCE المسؤول عن هذه المتلازمة وإجراء مسح جيني لتأكيد التشخيص بشكل قاطع و نهائي خاصة أن المورث المسؤول عن الإصابة أصبح معروفا مما يسمح بتأكيد التشخيص وإعطاء النصائح الوراثية للعائلات المهددة بأطفال مصابون بهذه المتلازمة.[14][15]

من الضروري التحديد الدقيق للأعراض و المظاهر السريرية لهذه المتلازمة، وتفريقها عن المتلازمات الأخرى المشابهة والمرادفة، خاصة سنجاد سقطي، و HDR ولا سيما أنها تشترك معا في المورث المسؤول عن الإصابة وفي الطفرة المحدثة للمرض .

إن الوقاية من هذه المتلازمة ممكنة وذلك عن طريق الدراسة الوراثية و الجينية والوبائية للمجموعات السكانية وللعائلات المهددة بهذا المرض وتحديد نمط انتقاله بين أفراد الأسرة الواحدة وتحديد هذا المورث والحد من التزاوج بين هؤلاء الحملة خاصة في الأشكال المقهورة، و إجراء التشخيص الجيني والوراثي داخل الرحم .[16]

المراجع:

- 1-SARKO, J. *Bone and mineral metabolism*. Emerg Med Clin North Am .23, 2005,703-21
- 2 – BROADUS, A.E. *Mineral balance and homeostasis*. In: *Favus M J*, editor.Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American Societyfor Bone and Mineral Research, 2003, 105-11.
- 3- SANJAD, S.; SAKATI, N. ; ABU-OSBA, Y. *Congenital hypoparathyroidism with dysmorphic features: A new syndrome*. *Pediat. Res.*, 23: 1988. 271-280.
- 4- SANJAD, S.; SAKATI , N.; ABU-OSBA, Y. *A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, seizures,growth failure and dysmorphic features*. *Arch. Dis. Child*,66 , 1991,193-196.
- 5-. FRANCESCHINI, P. et al. *Kenny–Caffey syndrome in two sibs born to consanguineous parents: evidence for an autosomal recessive variant*. *American journal ofmedical genetics*, 42, 1992, 112–6.
- 6 – DIAZ, G.A.; GELB, B.D.; ALI, F.; SAKATI, N.; SANJAD, S.; MEYER, B.F.; KAMBOURIS, M. *Sanjad-Sakati and autosomal recessive Kenny-Caffey syndromes are allelic: Evidence for an ancestral founder mutation and locus refinement*. *Am. J. Med. Genet*, 85 ,1, 1999 , 48-52.
- 7 – RICHARDSON, R.J. ; KIRK, J.M.W. *Short stature, mental retardation and hypoparathyroidism: A new syndrome*.*Arach. Dis. Child*, 65, 1990, 1113-1117.
- 8 – PARVARI, R.; HERSHKOVITZ, E.; GROSSMAN, N. ; LOEYS, B. *Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome*. *Nature Genet*, 32, 2002, 448-452.
- 9- KHAN, A.O.; AL-ASSIRI, A. ; AL-MESFER, S. *Ophthalmic features of hypoparathyroidism-retardationdysmorphism*.*JAAPOS*, 11 ,3, 2007, 288-290.

- 10- SABRY, M.A.; ZAKI, M.; SHALTOUT, A. *Genotypic/ phenotypic heterogeneity of Kenny–Caffey syndrome*. Journal of medical genetics, 35, 1998,1054–5.
- 11- KHAN KTS ET AL. *Kenny–Caffey syndrome in six Bedouin sibships: autosomal recessive inheritance is confirmed*. American journal of medical genetics, 69,2, 1997, 126–32.
- 12 – KELLY, T.E.; BLANTON, S.; SAIF, R.; SANJAD, S. ; SAKATI, N. "Confirmation of the assignment of the Sanjad-Sakati (congenital hypoparathyroidism) syndrome locus to chromosome 1q42-43". J. Med. Genet, 37, 2000, 63-64.
- 13- TEEBI, A.S. *Hypoparathyroidism, retarded growth and development, and dysmorphism or Sanjad–Sakati syndrome: an Arab disease reminiscent of Kenny–Caffey syndrome*. Journal of medical genetics, 2000, 37:145.
14. TIAN, G. et al. *Pathway leading to correctly folded beta-tubulin*. Cell, 86, 1996, 287–96.
- 15- PARVARI, R. et al. *Homozygosity and linkage-disequilibrium mapping of the syndrome of congenital hypoparathyroidism, growth and mental retardation, and dysmorphism to a 1-cM interval on chromosome 1q42–43*. American journal of human genetics, 63, 1998,163–9.
- 16- HELLANI, A.; AQUEEL, A.; JAROUDI, K.; OZAND, P.; COSKUN S. "Pregnancy after preimplantation gentic diagnosis for Sanjad-Sakati syndrome". Prenat. Diagn.,24 ,4, 2004, 302-306.