

ناهمگونی در شکل شدید دیستروفی عضلانی مادرزادی

دکتر علی اکبر مومن*

خلاصه:

اخیراً دریافته‌اند که بیماران مبتلابه دیستروفی عضلانی مادرزادی^۱ با کمبود مروزین^۲ در مقایسه^۳ با موارد مروزین دار فتوتیپ کلینیکی شدیدتری را دارند. در این بررسی شش بیمار مبتلابه شکل شدید دیستروفی عضلانی مادرزادی یعنی ۲۰٪ بیماران تحت پی گیری، که هرگز قادر به ایستادن یا راه رفتن مستقل نبوده‌اند مورد مطالعه دقیق بالینی قرار گرفته و وضعیت مروزین عضلات اسکلتی آنان مشخص گردیده است. رنگ آمیزی ایمنوهیستوکیمال^۴ نمونه عضلانی، تنها در یک مورد کمبود کامل مروزین را نشان داد که MRI^۴ مغز وی نیز میلینیزاسیون غیرطبیعی را مشخص نمود. اولین بیوپسی عضلانی این بیمار در سن چهار هفتگی تنها رشته‌های دژنره و رژنره^۵ پراکنده، بدون هیچگونه نشانه^۶ دیگری از دیستروفی عضلانی را نمایش داده بود. دومین نمونه بیوپسی عضلانی از وی در سن هفت ماهگی، دیستروفی شدید عضلانی را مشخص ساخت. هر دو نمونه بلحاظ مروزین منفی بودند. در چهار مورد دیگر از این بیماران که بلحاظ مروزین مثبت بودند و تصاویر مغزی طبیعی داشتند، در سه مورد سابقه خانوادگی بیماری منفی بود ولی مادر بیمار که دختر بود فرم خفیف تری از دیستروفی عضلانی با بروز دیگر هیپوتونی از بدو تولد را داشت که مطرح کننده^۷ طریقه توارث اتوزومال غالب می‌باشد. اگرچه مروزین در هر پنج بیمار وجود داشت، مع الوصف نزد سه تن از آنان گاهی در نمونه‌های آزمایش شده، فیبرهای عضلانی وجود داشت که در رنگ آمیزی مروزین برخی از فیبرهای عضلانی واجد مروزین بودند. با توجه باینکه حالت مزبور غالباً در رشته‌های در حال دژنره مشاهده می‌گردد، احتمالاً^۸ نمایانگر کمبود ثانویه مروزین بوده تا فقدان اولیه^۹ آن. مطالعه حاضر مبین وجود ناهمگونی در میان گروهی از بیماران مبتلابه شکل شدید دیستروفی مادرزادی عضلانی با فتوتیپ همگن و یکسان می‌باشد. بنظر می‌رسد دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین در جمعیت مورد مطالعه در کانادا، نسبت به جوامعی مانند فرانسه، ترکیه یا انگلستان شیوع کمتری را داشته باشد. بالا بودن بروز آن در ممالک مزبور احتمالاً^{۱۰} بعلمت وقوع نوعی جهش ژنتیکی است که نادر بودن دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین را در اجتماعی با ناهمگونی بیشتر مانند جامعه مورد مطالعه توجیه می‌نماید. علاوه بر این فقدان مزورین در نوزاد مبتلابه هیپوتونی و ضعف عضلانی باید تشخیص دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مزورین را مطرح نماید گرچه هنوز پروسه^{۱۱} دیستروفی در بررسی بیوپسی عضلانی نوزاد مزبور مشخص نشده باشد.

واژه های کلیدی: دیستروفی عضلانی مادرزادی، مروزین، هیپوتونی، ضعف عضلانی.

* فوق تخصص اعصاب کودکان و استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اهواز

1- Congenital Muscular Dystrophy = CMD

2- Merosin

3- Immunohistochemical

4- Magnetic Resonance Imaging

دریافت مقاله: ۷۹/۴/۲۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۱/۲/۷ اعلام قبولی: ۸۱/۳/۱۱

مقدمه :

به دیستروفی مادرزادی عضلانی را بلحاظ یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی مورد بررسی دقیق قرار دهیم. بیماران مزبور تقریباً ۲۰٪ کل بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی تحت پیگیری را دربرمی‌گرفته است.

روش بررسی :

در این مطالعه پرونده^۳ بیمارستانی شش بیمار مبتلا به شکل شدید دیستروفی مادرزادی عضلانی که در درمانگاه نوروموسکولر بیمارستان کودکان^۲ تورنتو در کشورکانادا از بدو تولد تا سال ۱۹۹۶ میلادی پیگیری می‌شدند مورد ارزیابی دقیق قرار گرفتند. کلیه اطلاعات مربوط به سن، جنس، مدت زمان پیگیری تا هنگام مطالعه، زمان بروز علائم بیماری، وجود یا عدم وجود خویشاوندی در والدین، علائم بالینی و همینطور اطلاعات پاراکلینیکی آنان از قبیل وجود یا عدم وجود مروزین در رنگ‌آمیزی نمونه بیوپسی عضله، میزان آنزیم کراتین کیناز^۴، وضعیت نوار قلب، سرعت هدایت عصبی، نوار مغزی و یافته‌های در سی‌تی‌اسکن و MRI مغز، از پرونده‌ها جمع‌آوری گردیدند.

یافته‌ها :

همانطوریکه در جدول ۱ و ۲ آمده است از شش کودکی که رنگ‌آمیزی Immunocytochemistry بر روی نمونه‌های بیوپسی عضله آنان بمنظور یافتن مروزین انجام شده بود تنها یک بیمار فاقد مروزین، در حالیکه بقیه مثبت بودند. همگی آنان علائم بیماری را از بدو تولد و غالباً بصورت هیپوتونی داشتند. رابطه^۳ خویشاوندی بین والدین، تنها در یک مورد که آنهم بلحاظ مروزین مثبت بود، وجود داشت. سه بیمار

دیستروفی عضلانی مادرزادی^۱ یکی از شایعترین انواع دیستروفی‌های دوران کودکی است که بیشتر با اختلال عضلانی از دوره^۳ نوزادی با یا بدون شواهد کلینیکی از گرفتاری سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌گردد. چندین نوع از دیستروفی مادرزادی عضلانی توصیف شده‌اند و این بیماری اخیراً به پنج شکل مشخص بالینی، دونوع کلاسیک دیستروفی مادرزادی عضلانی با و بدون کمبود مروزین و Fukuyama CMD (مخصوص بیماران ژاپنی بوده و اخیراً به کروموزوم شماره ۹ در منطقه 9q31-33 وابسته شده)، سندرم Walker-Warburg باشکل شدیدتر بالینی و بیماری نادر Muscle-Eye-Brain (MEB) خاص بیماران فنلاندی تقسیم‌بندی شده است در اکثر انواع مذکور، گرفتاری سیستم عصبی مرکزی وجود دارد (۱).

شکل کلاسیک دیستروفی مادرزادی عضلانی شامل گروهی ناهمگن از ناهنجاریهایی بوده که با بروز ضعف عضلانی و هیپوتونی از ابتدا، فقدان علائم واضح مغزی یا چشمی و پروسه^۳ دیستروفی عضلانی مشخص می‌گردند (۲).

تقریباً نیمی از کودکان مبتلا به شکل کلاسیک دیستروفی مادرزادی عضلانی در نمونه‌های بیوپسی عضله فاقد مروزین که یکی از اجزاء ساختمانی پروتئین ماتریکس خارج سلولی بوده، می‌باشند. تجزیه linkage ژن مروزین یعنی LAMA2^۲ را بر روی کروموزوم 6q2 نشان داده است (۳). با توجه به تنوع انواع دیستروفی مادرزادی عضلانی و مشخص شدن تدریجی شکلهای جدیدتری از آن که بدنبال حصول پیشرفتهای اخیر در تکنولوژی میسر گردیده است بر آن شدیم که در بررسی حاضر شش کودک بیمار مبتلا

3- Hospital for Sick Children

4- Creatine Kinase = CK

1-Congenital Muscular Dystrophy = CMD

2- Laminin alpha 2 chain gene

الکتروکاردیوگرافی^۱، الکتروآنسفالوگرافی^۲ و بررسی سرعت هدایت عصبی^۳ در موارد انجام شده نکته قابل ملاحظه‌ای را نشان ندادند (جدول ۲). ضمناً در این بیماران سایر بررسیها بویژه در رابطه با دیگر علل بیماریهای عضلانی نظیر متابولیک و غیره منفی بوده اند.

بحث :

اصطلاح دیستروفی عضلانی مادرزادی بطور وسیع در گروهی از شیرخواران بکار می‌رود که با علائم ضعف عضلانی از بدو تولد یا در عرض چند ماه اول زندگی، همراه با تغییرات دیستروفی در نمونه بیوپسی عضله تظاهر می‌یابد. غالباً هیپوتونی نیز دارند ولی بیماران دیگر ممکنست فلکسور پایدار مفصلی^۴ همراه با کنتراکتور مفاصل مختلف داشته باشند. این بیماری تمایل به ثبات نسبی داشته ولی تعدادی از بیماران تدریجاً بدتر شده، در حالیکه بقیه ممکنست بهبودی در فونکسیون نشان داده و درجات مختلفی از تکامل حرکتی را کسب و توانایی در راه رفتن را بدست آورند. مشکلات مختلف در تنفس و بلعیدن را ممکنست داشته باشند و درگیری دیافراگم می‌تواند بعدها منجر به نارسایی تنفسی گردد. اخیراً^۵ بررسی‌های متعدد در گروههای بزرگ بیماران سبب روشن‌تر شدن شکل بیماری و نیز مشخص نمودن تفاوت‌های قابل توجه گردیده‌اند (۴).

دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی را به سه گروه تقسیم‌بندی کرده‌اند :

- ۱ - بیماران با MRI مغز طبیعی و بدون علائم یا نشانه‌هایی از گرفتاری سیستم عصبی مرکزی.
- ۲- بیماران با علائم یا نشانه‌های درگیری سیستم عصبی مرکزی که در بررسیهای رادیولوژیکی

با مروزین مثبت، سفتی مفاصل و کنتراکتور مفصلی متعدد داشتند. بلحاظ معیارهای تکاملی حرکتی، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میان همه بیماران وجود داشت (جدول ۱).

یکی از بیماران با مروزین مثبت که بیوپسی عضله^۶ مادرش در سن ۲۹ سالگی، تغییرات خفیف دیستروفیک را نشان داده بود (بیمار شماره سه جدول ۱) و علائم کلینیکی دیستروفی عضلانی را داشت، دچار سیر بالینی پیشرونده همراه با اسکولیوز شدید و محدودیت ظرفیت ریوی گردید بنحویکه نیاز به مداخله^۷ جراحی و استفاده از دستگاه کمک تنفس پیدا کرد و از سن پنج سالگی وابسته به استفاده از صندلی چرخدار گردید. بیمار دیگری از گروه مروزین مثبت (بیمار شماره ۱ جدول ۱) که قادر به نشستن با کمک بود و والدینش رابطه^۸ خویشاوندی داشتند در سن حدود دو سالگی فوت کرد. امکان پی‌گیری مستمر در این بیمار وجود نداشت. تنها بیمار مذکور این گروه (بیمار شماره ۲ جدول ۱) که نمونه بیوپسی عضله وی بلحاظ مروزین مثبت بود، همچون سایر بیماران مروزین مثبت گروه قادر به راه رفتن با کمک بود. بیمار فاقد مروزین (بیمار شماره ۳ جدول ۱) در یکسالگی قادر به نشستن بود. همانطوریکه در جدول ۲ ملاحظه می‌گردد سطح سرمی آنزیم کراتین کیناز در این بیماران نیز متفاوت بود. بالاترین میزان ۱۲۰۱۳ واحد در لیتر، مربوط به بیمار شماره ۱ بوده که بلحاظ مروزین مثبت و در سن حدود دو سالگی فوت نموده بود. سی تی اسکن مغز این بیمار، اتساع خفیف بطن‌ها و فضای زیرعنکبوتیه را نشان داده بود. در بیمار فاقد مروزین (بیمار شماره ۳ جدول ۲) مقدار آنزیم کراتین کیناز ۲۷۱۱ واحد در لیتر بود. سی تی اسکن مغز وی ناهنجاری منتشر ماده سفید را مشخص نمود. در MRI مغز، لکودیستروفی غیراختصاصی داشت (جدول ۲).

1- Electrocardiography = ECG
2- Electroencephalography = EEG
3- Nerve Conduction Study = NCS
4- Arthrogyposis

آن چیزی که در لکودیستروفی مشاهده می‌شود ممکنست ملاکی ارزشمند برای تشخیص کمبود مروزین در بیماران مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی کلاسیک باشد (۹).

فیلپوت و همکاران از بیمارستان همراستون^۷ لندن انگلیس تعداد بیست و چهار کودک مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی را بلحاظ علائم بالینی و نیز رادیولوژیکی مغز در ارتباط با وضعیت مروزین در آنان مورد بررسی دقیق قرار داده‌اند. در رنگ‌آمیزی ایمونوسیتوکیمیایی در ۱۳ مورد مروزین مثبت و در ۱۱ مورد شدیداً منفی بود و نهایتاً باین نتیجه رسیدند که کودکان مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین اولاً^۸ فنوتیپ بالینی شدیدتری را داشته و ثانیاً^۹ در تصاویر رادیولوژیکی مغز، با تغییراتی در ماده سفید همراه می‌باشند (۱۰).

دی استفانو^۸ و همکاران از ایتالیا کودک سه ساله مدیرانه‌ای را با علائم کلینیکی و هیستوپاتولوژیکی دیستروفی مادرزادی عضلانی گزارش نموده‌اند که مروزین طبیعی ولی شواهد بالینی و رادیولوژیکی از درگیری سیستم عصبی مرکزی بدون وجود ناهنجاریهای مهاجرتی نورونی^۹ یا ناهنجاریهای مغز و بدون آنومالی‌های چشمی داشته است و نتیجه می‌گیرند که مواردی از این قبیل مطرح‌کننده وجود اشکال جدید دیستروفی مادرزادی عضلانی و درگیری مغز بوده و ناهمگونی در این گروه از بیماریهای شیرخوارگی را با ثبات می‌رساند (۱).

نورث^{۱۰} و همکارانش از بیمارستان کودکان شهر بوستون آمریکا تعداد ۱۲ بیمار مبتلا به شکل کلاسیک دیستروفی مادرزادی عضلانی (شش پسر و شش دختر) را که در عرض پانزده سال در آن بیمارستان

میلینزاسیون غیرطبیعی ولسی کورتکس مغزی و منخچه‌ای طبیعی دارند (تقریباً اینگونه بیماران همگی در بررسی بیوپسی عضله فاقد مروزین، یعنی یکی از اجزاء مولکولی غشاء اصلی سلول عضلانی هستند) و ۳- بیماران با علائم یا نشانه‌های ابتلاء سیستم عصبی مرکزی همراه باشواهدی از وجود ناهنجاریهای قشرخاکستری در بررسیهای رادیولوژیکی (۵).

کارو^۱ و همکارانش در یک بررسی تحت عنوان " یافته‌های MRI^۲ در کودکان مبتلا به دیستروفی عضلانی مادرزادی با کمبود مروزین نشان داده‌اند که این بیماران در ماده سفید مغز دچار اختلال گردیده درحالیکه تشکیل مغز و منخچه طبیعی بوده و شواهدی از وجود ناهنجاریهای مهاجرتی نورونی یا درگیری جسم سفید^۳ کپسول داخلی، منخچه و ساقه مغز ندارند. ایشان اینگونه تصور می‌کنند که اختلال در سد خونی- مغزی که همراه با کمبود مروزین مشاهده میشود منجر به تجمع آب و نهایتاً بروز علائم غیرطبیعی در تصاویر ماده سفید مغزی می‌گردد (۶).

فارینا^۴ و همکارانش نیز در بررسی مشابهی نتیجه می‌گیرند که در صورت وجود اختلال در ماده سفید مغز بیمار مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی در نمای رادیولوژیکی، باید بررسی بلحاظ مروزین را بدنبال داشته باشد (۷).

فیلپوت^۵ و همکاران در بررسیهای MRI بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین طیفی از ناهنجاریهای ساختمانی را در تعداد قابل ملاحظه‌ای از کودکان مبتلا نشان دادند (۸).

لامر^۶ و همکاران در یک بررسی دیگر باین نتیجه می‌رسند که تغییرات منتشر در ماده سفید مغز شبیه به

1- Caro-PA

2- Magnetic Resonance Imaging = MRI

3- Corpus callosum

4- Farina

5- Philpot

6- Lamer

7- Hammersmith

8- De-stefano-N

9- Neuronal migration

10- North

پیگیری می شده‌اند را بلحاظ علائم بالینی، پاتولوژیکی و ایمونوهیستوکیمال بازنگری نمودند و در پایان نتایج بررسی آنان نشان می‌دهد که در تعدادی از بیماران مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی ناهنجاریهایی در مروزین دارند و گرچه بالابودن قابل ملاحظه آنزیم کراتین کیناز سرم و تغییرات ماده سفید در MRI مغزی ممکنست در افتراق این دسته از بیماران از سایر موارد دیستروفی مادرزادی عضلانی کمک نماید، مع الوصف بخش قابل توجهی از بیماران هستند که پاتوژنز زمینه‌ای آنان در آینده باید مشخص گردد (۲).

فاردیو^۱ و همکاران هفده بیمار مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی (در پانزده مورد مروزین کمبود کامل و در دو مورد تقریباً منفی بود) را با یک سری از هیجده بیمار بدون کمبود مروزین مقایسه نموده و نشان داده‌اند که گروه بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین نسبت به گروه فاقد کمبود، گروهی همگن تر می‌باشند. هیپوتونی، کتراکتور، تاخیر تکاملی حرکتی در نزد گروه با کمبود مروزین بطور کلی شدیدتر بوده و در اکثر موارد MRI یا اسکن مغز، تغییراتی را در ماده سفید نشان می‌دادند. در بررسیهای ژنتیکی از این بیماران که از خانواده‌های با منشاء فرانسوی و ترکی بودند ارتباط ژنتیکی با محل کروموزوم 6q2 locus مشخص گردید که با محل قرار گرفتن ژن زنجیره^۱ M^۱ مطابقت دارد. در حالیکه در خانواده‌های با دیستروفی مادرزادی عضلانی بدون کمبود مروزین با این محل کروموزومی ارتباطی کشف نگردید و لذا نتیجه می‌گیرند که دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین را می‌توان بعنوان یک شکل خاص در درون گروه دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی در نظر گرفت (۱۱).

کوبایاشی^۳ و همکارانش از انستیتو ملی علوم عصبی توکیو در ژاپن تعداد پنجاه کودک بیمار مبتلا به شکل مروزین مثبت دیستروفی مادرزادی عضلانی را بلحاظ کلینیکی و پاتولوژیکی مورد مطالعه قرار دادند و در نهایت باین نتیجه رسیدند که تظاهرات دیستروفی مادرزادی عضلانی با مروزین مثبت، نسبت به فرمهای فوکویاما^۴ و مروزین منفی دیستروفی مادرزادی عضلانی بطور کلی خفیف‌تر بوده و آهسته‌تر پیشرفت می‌نماید (۱۲). در حالیکه اچنه^۵ و همکارانش از فرانسه دختری را از والدین ترک و خویشاوند معرفی می‌نمایند که از بدو تولد هیپوتونی شدید و تاخیر تکاملی داشته و تا سن سه سالگی قادر به ایستادن بدون کمک بوده و پس از آن توانایی‌های حرکتی وی بصورت پیشرونده‌ای رو به کاهش می‌گذارند. او دچار عقب‌ماندگی ذهنی شدید ولی غیر پیشرونده بوده و در سن شش سالگی دچار صرع می‌گردد. بررسی‌های چشمی طبیعی ولی در MRI مغز افزایش شدید سیگنال در ماده سفید بدون وجود دیس‌پلازی کورتیکال داشته است. در بیوپسی عضله تغییرات دیستروفیک مشاهده شد وی رنگ‌آمیزی بلحاظ دیستروفین و سایر گلیکوپروتئین‌ها و نیز مروزین طبیعی بوده است. دو برادر ولی با سابقه مشابه دچار مرگ زودرس شده بودند. در نهایت نتیجه می‌گیرند که این مورد از سایر موارد دیستروفی مادرزادی عضلانی شامل فوکویاما، دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین یا دیگر فرمهای دیستروفی عضلانی مادرزادی با دیس فونکسیون سیستم عصبی مرکزی متفاوت بوده و نمایانگر وجود ناهمگونی در دیستروفی مادرزادی عضلانی و جنبه غیر اختصاصی وجود تغییرات ماده سفید در بررسیهای نورورادیولوژیکی می‌باشد (۱۳).

3- Kobayashi
4- Fukuyama
5- Echenne

1- Fardeau
1- Merosin

به توقف کامل تکاملی (میشود) و فرم خفیف‌تر از Walker-Warburg CMD یعنی بیماری MEB^۴ (که با Pachygyria مغز، درجات مختلفی از تغییرات چشمی و دیستروفی خفیف‌تر عضلانی مشخص می‌گردد و در فنلاند مشاهده شده است)، تعداد دیگری از دیستروفی‌های عضلانی وجود دارند که در تقسیم‌بندی دیستروفی مادرزادی عضلانی کمتر مشخص گردیده‌اند و شامل دیستروفی مادرزادی عضلانی خالص بدون گرفتاری مغزی، دیستروفی مادرزادی عضلانی با هیپوپلازی مخچه‌ای یا دیستروفی مادرزادی عضلانی نوع Ullrich با شلی زیاد^۵ مفاصل انتهایی، چندین فنوتیپ دیگر از دیستروفی مادرزادی عضلانی هستند که تعدادی از آنها با توجه به وقوعشان در فرزندان یا بدلیل داشتن علائم کلینیکی، هیستوپاتولوژیکی و رادیولوژیکی ویژه، مبین شکلهای کاملاً مجزوبوده و تا روشن شدن موضوع باید منتظر ماند (۱۶).

ویت و همکارانش پسری هفت ساله از والدین خویشاوندی را گزارش می‌نمایند که دو برادر سالم دارد و مبتلا به شکل دیستروفی مادرزادی عضلانی بدون کمبود مروزین می‌باشد. بیمار نامبرده علائم عقب‌ماندگی ذهنی و تکامل حرکتی، هیپوپلازی Pontocerebellar ولی دیس میلینزاسیون گذرای مغزی را داشته که اطلاعات حاصله در این بیمار مطرح کننده نوع جدیدی از دیستروفی مادرزادی عضلانی با مروزین مثبت می‌باشد (۱۷).

ماهجنه^۶ و همکاران از ایتالیا ده مورد مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی خالص را در یک خانواده بزرگ فلسطینی گزارش نموده که بلحاظ بالینی، هیستوپاتولوژیکی، Immunocytochemical، الکتروفیزولوژیکی، رادیولوژیکی و ژنتیکی مورد

تان^۱ و همکاران از آنکارای ترکیه مرد ۲۹ ساله‌ای را گزارش نموده‌اند که دیستروفی عضلانی نوع Limb-girdle در اواخر دوران کودکی همراه با تغییرات ماده سفید مغز در MRI پدیدار شده و در رنگ‌آمیزی نمونه بیوسی عضلانی کاهش مروزین را نشان داده است. بیمار مذکور سه خواهر و برادر مبتلا داشته و بررسی ژنتیکی در این خانواده ارتباط با محل LAMA2 بر روی کروموزوم 6q2 را نشان داده است و نتیجه می‌گیرند که این مورد احتمالاً بیانگر یک نوع خفیف‌تر از دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین کلاسیک می‌باشد (۱۴).

توپالوگلو^۲ و همکارانش از بیمارستان کودکان آنکارا در ترکیه دو فرزند مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی از والدین خویشاوندی را گزارش کرده‌اند که در بیوسی عضله کمبود نسبی مروزین، عقب‌ماندگی شدید ذهنی و MRI مغزی طبیعی را داشته‌اند. در بررسیهای ژنتیکی ارتباطی با ژن LAMA (23-22q6) یا دیستروفی عضلانی مادرزادی فوکویاما (33-31q9) بدست نیامد و نتیجه می‌گیرند که این موارد ممکنست بیانگر یک شکل جدید در درون طیف بالینی وسیع دیستروفی مادرزادی عضلانی باشند (۱۵).

ویت^۳ معتقد است که علاوه بر شکلهای مختلف دیستروفی مادرزادی عضلانی شامل: دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین (که در اثر موتاسیون ژن LAMA2 کروموزوم 6q2 ایجاد می‌شود)، Fukuyama CMD (که در ژاپن فراوان بوده و در اثر ژنی نامشخص بر روی کروموزوم 9q31 ایجاد می‌گردد)، Walker-Warburg CMD (که با lissencephaly تیپ ۱۱، دیس‌ژنزی چشمی و دیستروفی عضلانی مشخص می‌شود و بصورت اتوزومال مغلوب منتقل گردیده، کشنده بوده و یا منجر

4- Muscle-Eye-Brain = MEB
5- Hyperelasticity
6- Mahjneh

1- Tan
2- Topaloglu
3- Voit

جدول ۱: مشخصات بالینی بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی مادرزادی (با و بدون کمبود مروزین)

بیمار	سن (آخرین ویزیت) / جنس	دوره بینگیری	خوشاوندی والدین	سن تولد	سختی مفاصل	کنترلکننده مفاصل متعدد	حداکثر توان حرکتی	گرفتاری عضلات صورت
۱	۱۷ ماهگی / مونث	فوت در ۲ سالگی	+	تولد	-	-	نشستن با کمک	ثبت نشده بود
۲	۴ سال و سه ماه / مذکر	ثبت نشده بود	-	تولد	+	+	راه رفتن با کمک	+
۳	۴ سال و ۶ ماه / مونث	۴ سال و ۶ ماه	-	تولد	-	-	نشستن بدون کمک	-
۴	۵ سالگی / مونث	۵ سال	-	تولد	-	-	راه رفتن با کمک	-
۵	۷ سالگی / مونث	۷ سال	-	تولد	+	+	راه رفتن با کمک	+
۶	۸ سال و ۸ ماه / مونث	ثبت نشده بود	-	تولد	+	+	ایستادن با کمک	+

جدول ۲: خصوصیات پاراکلینیکی بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی مادرزادی (با و بدون کمبود مروزین)

بیمار	سن (آخرین ویزیت) / جنس	مروزین	کراتینین کیناز (واحد/لیتر)	الکتروکاردیوگرافی	بررسی هدایت عصبی	الکتروانسفالوگرافی	MRI سی تی اسکن مغزی
۱	۱۷ ماهگی / مونث	+	۱۲۰۱۳	حداکثر ولتاژ طبیعی در بطن راست	طبیعی	ثبت نشده بود	در سی تی اسکن باکتر است: افزایش خفیف بطنها و فضای CSF
۲	۴ سال و ۳ ماه / مذکر	+	۲۶۲ و ۵۲۹	طبیعی	طبیعی	ثبت نشده بود	سی تی اسکن با و بدون کنتراست: طبیعی
۳	۴ سال و ۶ ماه / مونث	-	۲۷۱۱	الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی: طبیعی	ثبت نشده بود	طبیعی	در سی تی اسکن و MRI: لکودیستروفی
۴	۵ سالگی / مونث	+	۱۸۵	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود	سی تی اسکن: طبیعی
۵	۷ سالگی / مونث	+	۱۱۵	طبیعی	طبیعی	طبیعی	سی تی اسکن: طبیعی
۶	۸ سال و ۸ ماه / مونث	+	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود	ثبت نشده بود

بودن دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین در جوامعی ناهمگن نظیر جامعه مورد مطالعه ما را توجیه می‌نماید. ثانیاً این بیماران در جمع مبتلایان به دیستروفی مادرزادی عضلانی، بدترین سیر بیماری را ندارند و ثالثاً اختصاصات بالینی و پاراکلینیکی کلیه بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی یکسان و مشابه نیست. بنابراین مروزین بعنوان تنها فاکتور تعیین کننده بوده و عوامل ناشناخته دیگری نیز احتمالاً مسئول این ناهمگونی‌ها در جمع بیماران مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی می‌باشند. بررسیهای وسیع‌تر بویژه در سطح سلول عضلانی با استفاده از جدیدترین روش‌های موجود و همینطور مطالعات دقیق‌تر ژنتیکی در آینده احتمالاً زیرمجموعه‌های جدیدتری را در میان انواع بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی مشخص خواهد ساخت.

References:

- 1- De-Stefano N, Dotti MT, Villanova M, Scarano G, Federico A. Merosin positive congenital muscular dystrophy with severe involvement of the central nervous system. *Brain-Dev.* 1996 Jul-Aug; 18(4): 323-6.
- 2- North KN, Specht LA, Sethi RK, Shapiro F, Beggs AH. Congenital muscular dystrophy associated with merosin deficiency. *J-Child-Neurol.* 1996 Jul; 11(4): 291-5
- 3- Naom IS, D'Alessandro M, Topaloglu H, Sewry C, Ferlini A, Helbling-Leclerc A, et al. Refinement of the laminin alpha2 chain locus to human chromosome 6q2 in severe and mild merosin deficient congenital muscular dystrophy. *J-Med-Genet.* 1997 Feb; 34(2): 99-104.
- 4- Dubowitz V. The muscular dystrophies. In: Dubowitz V. *Muscle disorders in Childhood.* 2nd ed. London: Saunders. 1995: 93-104.
- 5- Barkovich AJ. Toxic and Metabolic Brain Disorders. In: Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging.* 3rd ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 83-84.
- 6- Caro PA, Scavina M, Hoffman E, Pegoraro E, Marks HG. MR imaging findings in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Am-J-Neuroradiol.* 1999 Feb; 20(2): 324-6.

بررسی قرار گرفته‌اند و در نهایت چنین نتیجه می‌گیرند که خانواده مزبور بلحاظ بالینی و بویژه ژنتیکی از فرمهای دیستروفی مادرزادی عضلانی که تاکنون مشخص گردیده‌اند کاملاً مجزا بوده و مطالعات ژنتیکی بمنظور لوکالیزه نمودن ژن مسئول این بیماری ادامه دارند (۱۸). ماکی^۱ و همکاران دو کودک مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی خالص را از استرالیا گزارش نموده‌اند که یکی دچار کمبود مروزین و دیگری مروزین مثبت بوده است. هر دوی آنان در MRI تغییرات لکوانسفالوپاتی را نشان داده‌اند (در کودک با کمبود مروزین هیپوتونی و ضعف عضلانی از دوره نوزادی و در MRI لکوانسفالوپاتی و دیسپلازی کورتکس ناحیه اکسیپیتال را نشان داده در کودک دوم که مروزین مثبت بوده بیماری با تاخیر تکاملی بدون وجود ضعف مشخص عضلانی بروز کرده و در MRI لکوانسفالوپاتی و دیسپلازی کورتکس مغزی را نشان داده است) و در نهایت نتیجه می‌گیرند که وجود تغییرات در ماده سفید مغزی تنها خاص دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین نبوده و ناهنجاری وسیع قشر مغز می‌تواند در هر دو گروه از بیماران وجود داشته باشد (۱۹).

همانطوریکه ملاحظه می‌شود مطالعات در مناطق مختلف با نتیجه بررسی ما مطابقت داشته و همگی حکایت از وجود ناهمگونی در بین گروههای مختلف بیماران مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی دارد. در مطالعه حاضر دریافتیم که اولاً بیماران دیستروفی مادرزادی عضلانی با کمبود مروزین بخش کوچکی از گروه بیماران مبتلا به دیستروفی مادرزادی عضلانی را در مقایسه با سایر جوامعی نظیر فرانسه، ترکیه یا انگلیس تشکیل می‌دهند (در گروه مورد مطالعه ما با نسبت ۱/۴) که بالا بودن شیوع آن در ممالک مذکور احتمالاً بدلیل وقوع نوع جهش ژنتیکی است و نادر

- 7- Farina L, Morandi L, Milanese I, Ciceri E, Mora M, Moroni I, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: MRI findings in five patients. *Neuroradiology*. 1998 Dec; 40(12): 807-11.
- 8- Philpot J, Cowan F, Pennock J, Sewry C, Dubowitz V, Bydder G, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: The spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul-Disord*. 1999 Mar; 9(2): 81-5.
- 9- Lamer S, Carlier RY, Pinard JM, Mompoin D, Bagard C, Burdairon E, et al. Congenital muscular dystrophy: Use of brain MR imaging finding to predict merosin deficiency. *Radiology*. 1998 Mar; 206(3): 811-6.
- 10- Philpot J, Sewry C, Pennock J, Dubowitz V. Clinical phenotype in congenital muscular dystrophy: Correlation with expression in skeletal muscle. *Neuromuscul-Disord*. 1995 Jul; 5(4): 301-5.
- 11- Fardeau M, Tome FM, Helbling-Leclerc A, Evangelista T, Ottolini A, Chevally M, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: with merosin deficiency: Clinical, histopathological, immunocytochemical and genetic analysis. *Rev-Neurol-Paris*. 1996 Jan; 152(1): 11-9.
- 12- Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I. Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with classical (Occidental) merosin positive form. *Neurology*. 1996 Mar; 46(3): 815-8.
- 13- Echenne B, Rivier F, Jellali AJ, Azais M, Mornet D, Pons F. Merosin positive congenital muscular dystrophy with mental deficiency, epilepsy and MRI changes in the cerebral white matter. *Neuromuscul-Disord*. 1997 May; 7(3): 187-90.
- 14- Tane E, Topaloglu H, Sewry C, Zorlu Y, Naom I, Erdem S, et al. Late onset muscular dystrophy with cerebral white matter changes due to partial merosin deficiency. *Neuromuscul-Disord*. 1997 Mar; 7(2): 85-9.
- 15- Topaloglu H, Talim B, Vignier M, Helbling-Leclerc AH, Yetuk M, Afsin IE, et al. Merosin deficient congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and normal cranial MRI: a report of two siblings. *Neuromuscul-Disord*. 1998 May; 8(3-4): 169-74.
- 16- Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain-Dev*. 1998 Mar; 20(2): 65-74.
- 17- Voit T, Cohn RD, Sperner J, Leube B, Sorokin L, Toda T, et al. Merosin positive congenital muscular dystrophy with transient brain dysmyelination, pontocerebellar hypoplasia and mental retardation. *Neuromuscul-Disord*. 1999 Mar; 9(2): 95-101.
- 18- Mahjneh I, Bushby K, Anderson L, Muntoni F, Tolvanen- Mahjneh H, Bashir R, et al. Merosin positive congenital muscular dystrophy: a large inbred family. *Neuropediatrics*. 1999 Feb; 30(1): 22-8.
- 19- Mackay MT, Kornberg AJ, Shield L, Phelan E, Kean MJ, Coleman LT, et al. Congenital muscular dystrophy, white matter abnormalities and neuronal migration disorders: the expanding concept. *J-Child-Neurol*. 1998 Oct; 13(10): 481-7.