

نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی در یک نوزاد: گزارش یک مورد

دکتر محمد برزگر^{۱*}، دکتر مجید محله‌ای^۲، دکتر محمد باقر حسینی^۳

۱. استاد، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲. دستیار فوق تخصصی نوزادان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی یک پلی‌نوروپاتی شدید دوران شیرخواری است که با هیپوتونی، آرفلکسی و ضعف شدید عضلانی ظاهر شده و معمولاً منجر به مرگ زودرس و یا ناتوانی شدید می‌شود. در این مقاله یک مورد از این بیماری که در بدو تولد با هیپوتونی شدید و تنفسهای ضعیف و وابستگی به ونتیلاتور ظاهر کرده بود، گزارش می‌شود. بررسی الکترودیگنوستیک، کاهش شدید هدایت عصبی و بیوپسی عصب سوراخ باندل‌های عصبی فاقد میلین را نشان داد. این یافته‌ها مطابق با بیماری نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی می‌باشد. در تشخیص افتراقی هیپوتونی شدید نوزادی، نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی نیز باید مد نظر باشد.

واژگان کلیدی: نوروپاتی مادرزادی، هیپومیلینیزاسیون، هیپوتونی، نوزادان

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Barzegar M, Mahallei M, Hosseini MB. Congenital hypomyelinating neuropathy in a newborn: a case report.

Pejouhandeh 2011;16(3):144-6.

مقدمه

فرم نوزادی این بیماری بسیار نادر می‌باشد. ما در این نوشتار یک مورد از فرم نوزادی CHN را که در موقع تولد با هیپوتونی ژنرالیزه و کاهش تقلای تنفسی ظاهر کرده بود را گزارش می‌کنیم.

گزارش مورد

بیمار یک نوزاد دختر حاصل حاملگی ۳۸ هفته بدون مسأله، از مادر ۲۸ ساله می‌باشد که به طریق سزارین الکتیو با وزن ۳۲۰۰ گرم متولد شد. این نوزاد دومین فرزند خانواده بود؛ فرزند اول سالم و والدین منسوب بوده‌اند.

آپگار دقیقه اول و پنجم ۶ و ۸ بود؛ به علت هیپوتونی ژنرالیزه و تنفس ضعیف در دقیقه دهم احیا گردید و در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بستری شد. با توجه به علائم دیسترس تنفسی شدید و اسیدوز تنفسی شدید (pH: ۶/۹، HCO₃: ۲۰ و PCO₂: ۹۳) انتوبه و به ونتیلاتور وصل شد.

در معاینه فیزیکی، نوزاد نرموسفال بوده و خصوصیات دیسمورفیک نداشت. نوزاد کاملاً هوشیار، حرکات چشم و نگاه نرمال داشت و با وجود عدم دریافت داروهای آرام‌بخش تقلایی نداشت و کاملاً شل بود. تلاش تنفسی ضعیف و

نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی (Congenital Hypomyelinating Neuropathy: CNH) یک پلی‌نوروپاتی شدید و نادر اوایل شیرخواری می‌باشد که با ضعف عضلانی دیستال، هیپوتونی شدید، فقدان رفلکس‌های وتیری و کاهش سرعت هدایت عصبی مشخص می‌شود. پاتوژنز آن به خوبی شناخته نشده ولی تصور می‌شود که ساخته شدن میلین در این بیماری اختلال دارد. از نظر هیستوپاتولوژی غلاف میلین اعصاب محیطی نازک بوده و یا اصلاً وجود ندارد. تظاهرات بالینی آن متغیر است و یا در دوران نوزادی با هیپوتونی و ضعف عضلانی شدید، یا در اوایل شیرخواری با تأخیر تکامل حرکتی بروز می‌کند. پیش‌آگهی دراز مدت آن بد می‌باشد و اکثراً منجر به فوت در زیر یک سال و یا معلولیت شدید حرکتی می‌شود. در برخی موارد موتاسیون در ژن‌های Myelin Protein Zero (MPZ)، Peripheral Myelin Protein 22 (PMP₂₂) و Early Growth Responsive Gene (GR₂) گزارش شده است (۷-۱).

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر محمد برزگر؛ تبریز، خیابان ششگلان، مرکز آموزشی درمانی کودکان، بخش اعصاب؛ تلفن: ۵۲۶۲۲۸۰-۴۱۱-۹۸+ پست

الکترونیک: mm_barzegar@yahoo.com

بحث

شایعترین علت هیپوتونی در دوران نوزادی، هیپوتونی با منشأ مغزی می‌باشد (۸). در بیمار معرفی شده، شرح حال و معاینه بالینی شواهد قابل توجه به نفع انسفالوپاتی و در بررسیهای آزمایشگاهی نیز قرینه‌ای به نفع علت سربرال وجود نداشت.

در مواجهه با نوزاد با هیپوتونی شدید و ضعف عضلانی بدون علائم انسفالوپاتی معمولاً بیماریهای عصبی عضلانی مطرح می‌شوند. بیماری آتروفی عضلانی نخاعی جزو این بیماریها می‌باشد، که در بیمار معرفی شده بررسی ژنتیک از این لحاظ منفی بود. دیستروفیهای عضلانی مادرزادی نیز از علل شایع اختلالات عضلانی منجر به هیپوتونی در نوزادی می‌باشند. در بیمار معرفی شده سطح سرمی کراتین فسفوکیناز نرمال و بررسی الکتروفیزیولوژیک به نفع درگیری بارز عضله نبود. نوع سوم نوروپاتی‌های حرکتی حسی بیماری دژرین سوتاس (Dejerine-Sottas) است که با هیپوتونی، تأخیر در کسب مهارتهای تکاملی و یا هر دو در سال اول تولد تظاهر می‌کند که در این بیماری شواهد بالینی و پاتولوژیک ساخته شدن دوباره میلین وجود دارد (۹). در بیمار معرفی شده این شواهد وجود نداشت. از تشخیصهای افتراقی دیگر میوپاتی‌های مادرزادی می‌باشد که در بیمار معرفی شده بررسی سرعت هدایت عصبی عمدتاً به نفع نوروپاتی بود.

نوروپاتی هیپومیلینیزان مادرزادی یک مقوله نادر در این سن می‌باشد. برای اولین بار Lyon در سال ۱۹۶۹ یک مورد نوروپاتی مزمن پیشرونده اوایل شیرخوارگی را گزارش کرد که در بیوپسی عصب، فیبرهای عصبی فاقد میلین بودند. این شیرخوار تأخیر تکامل حرکتی واضح، هیپوتونی عضلانی ژنرالیزه، آتروفی در اندامهای تحتانی، فقدان رفلکسهای وتری و تکامل شناختی، و معاینه حسی و اعصاب جمجمه ای نرمال داشت. اعصاب محیطی قابل لمس نبود و افزایش پروتئین مایع مغزی نخاعی و کاهش شدید هدایت عصبی در بررسی هدایت عصبی داشت. وی این نوروپاتی را نوروپاتی مزمن اوایل شیرخوارگی نامید. متعاقب آن موارد دیگری گزارش گردید که عموماً به CHN شناخته شدند (۱۰). در موارد گزارش شده، هیپوتونی یک تابلوی شایع بوده است. بیوپسی عصب کاهش شدید میلینیزاسیون فیبرهای عصبی را نشان می‌دهد (۳، ۶، ۱۱ و ۱۲). در این نوروپاتی‌های هیپومیلینیزان تولید میلین نرمال توسط سلول‌های شوان به درجات متغیری کاهش دارد. بیشترین موارد این نوروپاتی‌ها در بدو تولد و شبیه بیماری آتروفی عضلانی نخاعی تظاهر می‌کند که خوشبختانه در حال حاضر با بررسی ژنتیک به راحتی می‌توان آن را افتراق داد.

هیپوتونی شدید علامت بارز بیمار بود که در عضلات دیستال اندامهای فوقانی و تحتانی شدیدتر بنظر می‌رسید. نوزاد گاهاً حرکات کوچکی در اندامها نشان می‌داد که عمدتاً در قسمت‌های پروگزیمال بود ولی حرکات اکتیو در خلاف جهت جاذبه وجود نداشت. از نظر حسی، در پاسخ به تحریکات دردناک، نوزاد با تغییر چهره (Grimacing) پاسخ می‌داد. رفلکس‌های وتری عمقی در اندامهای تحتانی و فوقانی وجود نداشت. نوزاد در روز هفتم تولد برای اولین بار اکستوبه شد و اکسیژن از طریق هود دریافت کرد. ولی در عرض کمتر از نیم ساعت به علت افت شدید اشباع اکسیژن شریانی (O₂Sat) و تنفسهای غیر موثر مجدداً انتوبه و به ونیتلاتور وصل شد. نوزاد در سیر بیماری چندین بار دیگر هم اکستوبه گردید که موفقیت آمیز نبود و در سن یک ماهگی کاملاً وابسته به ونیتلاتور بود. بیمار در سن ۴۵ روزگی در حالیکه همچنان بدون تنفس خودبخودی بود، دچار ایست قلبی گردید و اقدامات احیا متأسفانه پاسخ نداد و فوت شد. والدین بیمار رضایت برای اتوپسی ندادند.

از نظر بررسیهای آزمایشگاهی، سطح سرمی سدیم، پتاسیم، کلسیم، منیزیم، کراتین فسفوکیناز، لاکتات و آمونیاک، و همچنین کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم و قندهای ادرار در محدوده طبیعی بودند. شمارش کامل سلول‌های خونی نرمال و CRP منفی گزارش شد و کشت خون منفی بود. گرافی سینه پرهوایی داشت. در آنالیز مایع مغزی نخاعی، پروتئین بالا (256 mg/dl) و قند و سلول طبیعی بود. اسکن مغزی ناهنجاری واضح و خونریزی داخل جمجمه را نشان نداد. به علت در دسترس نبودن MRI انجام نشد. در بررسی الکترودیگنوستیک به عمل آمده، CMAP اعصاب حرکتی تیپیکال، پروتئال عمقی، مدیان و اولنار کاهش شدید آمپلیتود با کاهش شدید سرعت هدایت عصبی مشاهده شد و SNAP در اعصاب مدیان و اولنار غیر قابل اندازه‌گیری بود؛ همچنین تغییرات نوروژنیک در بررسی الکترومیوگرافی سوزنی ثبت شد. این یافته‌ها به نفع یک نوروپاتی حسی حرکتی از نوع دمیلینیزان بود. بررسی ژنتیک از نظر آتروفی عضلانی نخاعی منفی بود. با توجه به یافته‌های الکترودیگنوستیک و با احتمال CHN، جهت تشخیص نهایی در سن ۴۰ روزگی بیوپسی عصب سورال انجام که بررسی پاتولوژیک با میکوسکوپ نوری، اکسون‌های پراکنده با باندل‌های عصبی فاقد غلاف میلین بدون شواهد التهابی را نشان داد. در این بررسی برجستگی‌های پیازی (Onion Bulb) شکل مشاهده نگردید. این یافته‌های پاتولوژیک با CHN هماهنگی داشت.

از تشکیل مجدد عصب، در بیماری دژرین سوتاس دیده می‌شوند ولی بطور معمول در CHN دیده نمی‌شود. (۹-۱۵). با این حال عده‌ای اعتقاد دارند که CHN یک نوع شدید از دژرین سوتاس می‌باشد. در بیمار مورد معرفی ما هم بیوپسی عصب عدم میلین سازی دور عصب و فقدان نمای پوست پیازی را نشان داد.

نتیجه‌گیری

در نوزادان، نوروپاتی‌های مادرزادی نادر هستند. گزارش یک مورد از تظاهر این نوروپاتی‌های مادرزادی در بدو تولد نشان می‌دهد که این بیماری نادر می‌تواند بعنوان تشخیص افتراقی هیپوتونی شدید و ضعف عضلانی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای دکتر باب‌اله قاسمی، متخصص پاتولوژی، که تفسیر پاتولوژی بیمار را انجام دادند، قدردانی و تشکر می‌شود.

هیپوتونی، ضعف عضلانی دیستال و آرفلکسی از علائم بارز CHN محسوب می‌شوند که در دوران نوزادی و یا شیرخوارگی خود را نشان می‌دهد. این بیماران اکثراً به علت مشکلات تنفسی و بلع در سنین پایین فوت می‌نمایند (۷-۲). فرم نوزادی بیماری خیلی شدیدتر است و اغلب منجر به مرگ زودرس می‌شود. در موارد نادر، بیمار ۱ تا ۲ سال زیر ونتیلاتور زنده مانده است. در اکثر موارد گزارش شده (مشابه مورد ما) پروتئین مایع مغزی نخاعی افزایش یافته است (۱۳ و ۱۴). نوزاد مورد معرفی ما نیز در بدو تولد با هیپوتونی شدید و مشکل تنفسی بستری شد و از ابتدای تولد وابسته به ونتیلاتور بود و تا سن ۴۵ روزگی حرکات تنفسی بارزی از خود نشان نداد.

بین انواع مختلف نوروپاتی‌ها همپوشانی‌های قابل ملاحظه‌ای از نظر تظاهرات بالینی و یافته‌های بررسی‌های الکترودیآگنوستیک وجود دارد، به این دلیل بیوپسی عصب در تعیین تشخیص قطعی بیماری بسیار اساسی است. از نظر هیستوپاتولوژیک، بیوپسی عصب در بیماری دژرین سوتاس و CHN، کاهش و یا عدم وجود میلینزاسیون را نشان می‌دهد. لایه‌های نازک میلین به شکل پوست پیازی به عنوان نشانه‌ای

REFERENCES

1. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, Bilir B, Poyraz M, Bissar-Tadmouri N, et al. Clinopathological Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004;127(Pt 11):2540-50.
2. Harati Y, Butler JJ. Congenital hypomyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(12):1269-76.
3. Tachi N, Ishikawa Y, Minami R. Two cases of congenital hypomyelination neuropathy. *Brain Dev* 1984;6(6): 560-5.
4. Chandra SR, Kalpana D, Radhakrishnan VV, Srinivasa Kannan SR. Congenital Hypomyelinating Neuropathy. *Indian Pediatrics* 2003;40(11):1084-7.
5. Phillips JP, Warner LE, Lupski JR, Garg BP. Congenital hypomyelinating neuropathy: two patients with long-term follow-up. *Pediatr Neurol* 1999; 20(3):226-32.
6. Guzzetta F, Ferriere G, Lyon G. Congenital Hypomyelinating polyneuropathy. Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *Brain* 1982;105(Pt 2):395-416.
7. Smit LS, Roofthoof D, van Ruissen F, Baas F, van Doorn PA. Congenital hypomyelinating neuropathy, a long term follow-up study in an affected family. *Neuromuscul Disord* 2008;18(1):59-62.
8. Fenichel GM. Hypotonia, Arthrogryposis, and rigidity. In: Fenichel GM, editor. *Neonatal neurology*. 4th ed. Churchill Livingstone;2007.p.37-68.
9. Warner LE, Garcia CA, Lupski JR. Hereditary peripheral neuropathies: clinical forms, genetics and molecular mechanisms. *Ann Rev Med* 1999;50:263-75.
10. Kennedy WR, Sung JH, Berry JF. A case of congenital hypomyelination neuropathy. Clinical, morphological, and chemical studies. *Arch Neurol* 1977;34(6):337-45.
11. Kennedy WR, Sung JH, Berry JF. A case of congenital hypomyelination neuropathy: clinical, morphological and chemical studies. *Arch Neurol* 1977;34(6):337-45.
12. Ono J, Senba E, Okada S, Abe J, Futagi Y, Shimizu H, et al. A case report of congenital hypomyelination. *Eur J Pediatr* 1982;138(3):265-70.
13. Hahn JS, Henry M, Hudgins L, Madan A. Congenital Hypomyelination Neuropathy in a Newborn Infant: Unusual Cause of Diaphragmatic and Vocal Cord Paralysis. *Pediatrics* 2001;108(5):e95.
14. Hakamada S, Kumugai T, Hara K, Miyazaki S, Miyazaki K, Watanabe K. Congenital hypomyelinating neuropathy in newborn. *Neuropediatrics* 1983;14(3):182-3.
15. Ribas E. Dejerine-Sottas disease: a case report. *Sao Paulo Med J* 2003;121(5):207-9.