

Two Sisters with Congenital Myasthenic Syndrome: Case Report

Soltan Sanjari M, MD; Bahmani Kashkoli B, MD; Parvaresh MM, MD

Purpose: To report two sisters with congenital myasthenic syndrome (CMS) masquerading as myasthenia gravis.

Patients and findings: Two six and seven years old sisters presented with variable strabismus, ptosis, and fatigue. All symptoms were aggravated with exercise and improved with rest. Intramuscular prostigmin injection decreased their symptoms. A diagnosis of CMS was made according to early onset (infancy), familial pattern, and lack of serum antibodies. Oral neostigmin was begun for treatment.

Conclusion: Although CMS is a rare disorders, they should be considered in all cases with variable strabismus and ptosis.

Key words: congenital myasthenic syndrome, case report

- Bina J Ophthalmol 2005; 10 (5): 637-640.

معرفی دو خواهر مبتلا به سندرم میاستنی مادرزادی

دکتر مصطفی سلطان سنجری^۱، دکتر محسن بهمنی کشکولی^۲ و دکتر محمدمهدی پرورش^۲

چکیده

هدف: گزارش دو خواهر مبتلا به سندرم میاستنی مادرزادی با تظاهراتی مشابه به میاستنی گراو.

معرفی: دو خواهر ۶ و ۷ ساله با استرابیسم و افتادگی پلکی متناوب مراجعه نمودند که در معاینه، خستگی بعد از فعالیت نیز داشتند. همه علائم آن‌ها با خستگی و فعالیت، تشدید می‌شدند و بعد از استراحت بهبود می‌یافتند. در هر دو بیمار، پروستیگمین تزریقی سبب برطرف شدن علائم شد. با توجه به شروع در شیرخوارگی و خانوادگی بودن آن و فقدان شواهدی مبنی بر وجود پادتن‌ها، تشخیص سندرم میاستنی مادرزادی برای بیماران مطرح گردید و درمان با نئوستیگمین خوراکی سبب بهبود علائم شد.

نتیجه‌گیری: سندرم میاستنی مادرزادی، گرچه بیماری نادری است ولی به علت سیر بالینی و پاسخ به درمان متفاوت با میاستنی گراو و دیگر میوپاتی‌ها، باید در موارد افتادگی پلک و استرابیسم‌های متغییر، در فهرست تشخیص افتراقی‌ها قرار گیرد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ سال ۱۰، شماره ۵: ۶۴۰-۶۳۷.

• پاسخ‌گو: دکتر مصطفی سلطان سنجری (email: msoltansanjari@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴ اردیبهشت ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۱ آذر ۱۳۸۳

۱- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی ایران

تهران - خیابان ستارخان - خیابان نیایش - بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) - مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

نشانگان میاستنی مادرزادی یا به عبارت دیگر CMS (congenital myasthenic syndromes)، به گروهی از اختلالات مادرزادی با علل مختلف اطلاق می‌گردد که در آن‌ها، فرد مبتلا دچار علایمی مشابه بیماری خودایمنی میاستنی گراو می‌شود. علائم آن اغلب از بدو تولد بروز می‌کنند ولی در این بیماران، برخلاف انواع میاستنی نوزادی که ناشی از ابتلای مادر به میاستنی می‌باشد؛ مادر مبتلا به میاستنی نیست. علت این بیماری ناشی از تغییرات عملکرد یا تغییرات ساختمانی در محل اتصال عصب به ماهیچه است^۱. اختلال ممکن است در قسمت پیش‌سیناپسی، سیناپسی یا پس‌سیناپسی باشد^۲.

در چند سال اخیر انواع مختلف CMS، با شناسایی محل دقیق اختلال و تشخیص ژن‌های جهش‌یافته مشخص شده‌اند^۳. شناسایی دقیق این اختلالات، به تقسیم‌بندی، تشخیص و درمان بیماران مبتلا کمک خواهد کرد؛ چون برخی از آن‌ها، به داروهای آنتی‌کولین استراز و گروهی به کینین و بتا‌آگونیست‌ها پاسخ مناسب می‌دهند، در گروهی از آن‌ها این داروها بی‌تاثیرند و در برخی از آن‌ها، آنتی‌کولین استرازها سبب وخیم‌تر شدن حال بیمار می‌شوند^۴.

CMS عمدتاً اتوزومی مغلوب است و تنها نوع کانال آهسته (slow channel) آن، اتوزومی غالب می‌باشد^۳. اهمیت افتراق این بیماری از میاستنی گراو در عدم تاثیر کورتیکواستروئیدها و تایمکتومی در این بیماران است^۱. در این مقاله به معرفی دو مورد از این سندرم نادر پرداخته شده است.

معرفی بیمار

دو خواهر ۷ ساله و ۶ ساله که والدین متوجه انحراف چشم آن‌ها در بعضی موارد از یک سال قبل شده بودند، به درمانگاه نورواستراپیسیم بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) مراجعه نمودند. هر دو خواهر، به ظاهر سالم و فاقد مشکل سیستمیک بودند. در معاینه چشمی، دید هر دو چشم ۱۰/۱۰ بود و در معاینه خارج چشمی مشکلی مشاهده نشد. در آزمون پوشش-عدم پوشش (cover-uncover)، در مرحله اول انحرافی وجود نداشت ولی با ادامه معاینه، ایزوتروپی و افتادگی پلک رخ داد که رفته رفته مقدار آن بیش‌تر می‌شد.

جهت معاینه فوندوس، برای بیماران قطره سیکلوپلژیک ریخته شد و بعد از نیم ساعت که بیماران دوباره معاینه شدند، ایزوتروپی و افتادگی پلک، کاملاً از بین رفته بود. بقیه معاینات بیمار طبیعی بودند. در بررسی مجدد سابقه بیماران، مادر از اشکال در شیر خوردن کودکان در شیرخوارگی و خستگی زودرس آن‌ها در هنگام فعالیت حکایت می‌کرد. سابقه وضعیت‌های مشابه در خانواده وجود نداشت.

برای هر بیمار، آزمون فعالیت، به صورت بالا رفتن از پله‌ها انجام شد که هیچ کدام نتوانستند در یک مرحله از پله‌های دو طبقه بالا بروند ولی بعد از استراحت، در هر مرحله دوباره می‌توانستند از پله‌ها بالا بروند. در زمان حداکثر افتادگی پلک (شکل ۱)، برای هر دو بیمار پروستیگمین داخل ماهیچه‌ای به مقدار ۰/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم تزریق شد و بعد از ۱۵ دقیقه، پتوز به صورت قابل توجهی برطرف گردید (شکل ۲). از نظر سیستمیک نیز بیماران نتوانستند دو طبقه را به راحتی بالا بروند.

در الکترومیوگرافی (EMG) انجام‌شده، تغییرات منطبق بر میاستنی به صورت کاهش پیش‌رونده امواج ماهیچه‌ای با تحریکات مکرر، مشاهده شد. بررسی سری از نظر وجود پادتن‌های ضدگیرنده‌های استیل کولین منفی بود. در نتیجه، تشخیص سندرم میاستنی مادرزادی برای بیماران مطرح گردید. نمونه‌برداری ماهیچه‌ای، به علت مخالفت والدین، انجام نشد. برای بیماران درمان با نئوستیگمین خوراکی آغاز گردید که سبب کاهش علائم سیستمیک و چشمی هر دو بیمار شد.

بحث

CMS از بیماری‌های مادرزادی نادر با اختلالات مختلف در ناحیه پیش‌سیناپسی، سیناپس و یا پس‌سیناپسی است که تظاهراتی مشابه به بیماری خودایمنی میاستنی گراو ایجاد می‌کند ولی در این بیماری، اختلال خودایمنی وجود ندارد^۱. این بیماری اولین بار در سال ۱۹۶۰ تعریف شد^۵ و در سال ۱۹۷۵ با نام میاستنی خانوادگی شیرخواران گزارش شد. این نام به علت خانوادگی بودن آن در اغلب موارد و تظاهرات زودرس آن در شیرخوارگی بوده است^۶.

می‌شوند، همه آن‌ها اتوزومی مغلوب هستند و هیچ‌گونه پاسخی به نئوستیگمین در آن‌ها دیده نمی‌شود.^۱

مهم‌ترین اختلال نوع پس‌سیناپسی، کاهش مادرزادی گیرنده‌های استیل‌کولین است. علائم معمولاً از نوزادی شروع می‌شوند و نسبتاً شدیدند ولی به آنتی‌کولین‌استرازها پاسخ می‌دهند.^۲ اگر چه بیماران ما به آنتی‌کولین‌استرازها پاسخ خوبی دادند ولی خفیف بودن شدت بیماری در آن‌ها، وجود این نوع از بیماری را غیرمحمتمل می‌سازد.

شکل دیگری از اختلال پس‌سیناپسی، سندرم کانال‌های آهسته است. سن شروع علائم، سرعت پیش‌رفت، شدت و نحوه ضعف ماهیچه‌ای در این بیماران، به میزان زیادی متغیر است. در این گروه، آتروفی ماهیچه‌ای نیز شایع است؛ بنابراین ممکن است با دیگر میوپاتی‌ها اشتباه شوند. این بیماران به داروهای آنتی‌کولین‌استراز پاسخ نمی‌دهند و حتی ممکن است موجب تشدید ضعف ماهیچه‌ای گردد.^۳ در این بیماران، باز ماندن طولانی کانال، سبب ورود غیرطبیعی یون‌های کلسیم، منیزیم، منگنز و آمونیوم به داخل ماهیچه و لذا بروز سمیت کاتیونی می‌گردد که نه تنها سندرم میاستنی ایجاد می‌شود، بلکه ایجاد یک میوپاتی واکوئلی پایدار را نیز موجب می‌گردد.^۴ در درمان این بیماران ممکن است داروهایی که سبب کوتاه شدن زمان باز بودن کانال‌های یونی می‌شوند؛ مثل کینین، اگونیست‌های بنآدرنرژیک یا آنتی‌اکسیدان‌ها موثر باشد ولی اثر آن‌ها هنوز ثابت نشده است.^۵

با توجه به انواع مختلف CMS، در بیماران ما با توجه به شدت علائم خفیف‌تر از نوع نوزادی، وراثت اتوزومی مغلوب براساس سابقه خانوادگی، پاسخ کلاسیک EMG و پاسخ مثبت به آنتی‌کولین‌استرازها، نوع پیش‌سیناپسی بیماری مطرح می‌باشد. اگرچه برای تشخیص قطعی، نمونه‌برداری کمک‌کننده است ولی در این مورد ممکن است کمک زیادی نکند.

به طور خلاصه می‌توان گفت که CMS بیماری بسیار نادری است که افتراق آن از میاستنی گراو در پیش‌آگهی بیمار و نوع درمان، بسیار موثر خواهد بود.

امروزه این بیماری در زمره بیماری‌های ژنتیک عصبی- ماهیچه‌ای طبقه‌بندی می‌شود. توارث این سندرم ممکن است اتوزومی غالب یا مغلوب باشد. پاتوفیزیولوژی آن‌ها از نظر محل گرفتاری (قبل از سیناپس، سیناپس و بعد از سیناپس) با یکدیگر تفاوت دارد ولی همه موارد سبب اختلال در انتقال عصبی- ماهیچه‌ای می‌شوند که به دنبال آن ضعف ماهیچه‌ای عارض می‌گردد که این ضعف، با فعالیت تشدید می‌یابد.^۶

CMS در اغلب موارد در اوایل کودکی شروع می‌شود ولی ممکن است علائم در دوره بلوغ ظاهر شوند یا تشدید یابند. شدت بیماری نیز در این بیماران متفاوت است و از نارسایی شدید تنفسی تا اختلالات خفیف ماهیچه‌ای متغیر می‌باشد.^۳ تعداد زیادی از آن‌ها و البته نه همه آن‌ها، تظاهراتشان در دوره نوزادی با افتادگی پلک، افتالموپارزی، اختلال شیرخوردن و اختلال تنفسی نمایان می‌شود. علائم ممکن است حمله‌ای یا به صورت خستگی خفیف باشند که با گریه، فعالیت و یا تب تشدید می‌یابند. پایدار بودن این علائم می‌تواند در افتراق آن از میاستنی گراو نوزادی کمک کند؛ زیرا وضعیت دوم، یک بیماری گذراست.^۷ در بیماران ما نیز علائم از دوره نوزادی شروع شده بود که البته نسبتاً خفیف بوده و تشخیص داده نشده بود.

در سرم بیماران مبتلا به CMS، پادتن‌های ضد گیرنده‌های استیل‌کولین وجود ندارد. اگرچه منفی بودن این پادتن‌ها در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به میاستنی گراو و ۵۰ درصد بیماران مبتلا به میاستنی محدود به چشم نیز دیده می‌شود. از نظر پاتوفیزیولوژی، بیماران را به سه گروه پیش‌سیناپسی، سیناپسی و پس‌سیناپسی تقسیم می‌کنند.^۲ در موارد پیش‌سیناپسی، استیل‌کولین یا به حرکت در آمدن وزیکول‌های آن، مشکل دارد و این همان موردی است که اولین بار به نام میاستنی خانوادگی شیرخواران معرفی شد.^۵ علائم بیماری با نئوستیگمین بهبود می‌یابند و وراثت آن اتوزومی مغلوب است.^۸ بهبود علائم با نئوستیگمین در بیماران ما نیز وجود داشت.

مهم‌ترین اختلال نوع سیناپسی، کاهش مادرزادی استیل‌کولین استراز است. علائم در دو سال اول زندگی ظاهر



شکل ۱- تصویر دو بیمار قبل از تزریق پروستیگمین که افتادگی قابل توجه پلک را نشان می‌دهد.



شکل ۲- تصویر دو بیمار، پانزده دقیقه بعد از تزریق پروستیگمین که نشان می‌دهد افتادگی پلک کاملاً از بین رفته است.

منابع

- 1- Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes. In: Engel AG, editor. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1999: 251-297.
- 2- Uchitel O. Congenital myasthenic syndromes: a syndrome attributed to abnormal interaction of acetylcholine with its receptor. *Muscle Nerve* 1993;16:1293-1310.
- 3- Ohn K, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes: genetic defects at the neuromuscular junction. *Curr Neurol Neurosci* 2002;2:78-88.
- 4- Kawabuchi M. Neostigmine myopathy is a calcium mediated myopathy initially affecting the motor end-plate. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982;4:298-314.
- 5- Green M, Schotlanel M. Myasthenia gravis in the newborn. *Pediatrics* 1960;26:101-108.
- 6- Engel AG, Ohno K, Sine SM. CMS: progress over the past decade. *Muscle Nerve* 2003;27:4-25.
- 7- Shillito P, Vincent A, Newsom-Davis J. Congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 1993;3:183-190.
- 8- Walls IJ, Engel AG, Nagel AS. Congenital myasthenic syndrome associated with paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:712-723.
- 9- Gomes CM, Moselli R. A sudunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:712-723.
- 10- Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 3,4-Diaminopyridin in the treatment of congenital myasthenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1069-1027.