

## معرفی موردی از سندرم کرنز سایر: نوعی میوپاتی میتوکندریال

دکتر سید کاظم شکوری: استادیار گروه طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط  
دکتر رضا خندقی: دانشیار گروه اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر علی کیان مهر: دستیار گروه طب فیزیکی و توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۲/۱/۲۶، بازنگری نهایی: ۸۲/۳/۲۶، پذیرش: ۸۲/۴/۱۱

### چکیده

پسر ۱۴ ساله‌ای از دو سال قبل دچار افتادگی پلک شده بود. بیماری در طی دو سال خصلت پیشرونده ای داشت و ضعف عضلانی عمدتاً در عضلات پروگزیمال اندامها ایجاد شده بود. در معاینه بالینی تشخیص‌های افتراقی از جمله انواعی از اسپینال موسکولار آتروفی (SMA) به همراه علائم بولبر، بیماریهای محل اتصال عصب و عضله مثل میاستنی گراو و همچنین انواعی از میوپاتی‌ها مثل میوتونیک دیستروفی نوع پروگزیمال برای او مطرح شد. با انجام مطالعات الکترودیآگنوستیک و بیوپسی عضلانی با رد سایر تشخیص‌های افتراقی بیماری وی نوعی از میوپاتی میتوکندریال به نام سندرم کرنز سایر که میوپاتی نادری است و همراه علائم و نشانه‌های سیستمیک بروز می‌کند، تشخیص داده شد. بنابراین در تمام موارد میوپاتی و افتادگی پلک این بیماری باید در تشخیص افتراقی قرار گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** میوپاتی، میتوکندریال، افتادگی پلک، کری

### مقدمه

سابقه هیچ گونه بیماری مشابه در خانواده و بستگان بیمار وجود نداشت.

در معاینه بالینی رشد جسمانی بیمار کم و نسبت به سنش کوتاه قد بود. معاینه عملکردی بیمار مانند راه رفتن روی پاشنه و انگشتان پا و آزمون ترنلدنبرگ مختل بود. در معاینه بولبر افتادگی دو طرفه و قرینه پلک‌ها و در معاینه شنوایی کاهش شنوایی مختصری وجود داشت و بقیه موارد در معاینه بولبر طبیعی بودند.

قدرت عضلانی عضلات پروگزیمال در حد  $\frac{4}{5}$  بود. رفلکس‌های وتری در اندامهای فوقانی +۱ یا صفر و قرینه ولی در اندامهای تحتانی +۲ بودند. بیمار از لحاظ معاینه حسی کاملاً طبیعی بود. برای بیمار آزمون‌های الکترودیآگنوستیک متعدد از قبیل آزمون تحریکات مکرر<sup>۱</sup>، مطالعات هدایت عصبی<sup>۲</sup> و الکترومیوگرافی<sup>۳</sup> انجام شد.

برای بررسی وجود بیماریهای محل اتصال عصب و عضله (NMI) آزمون تحریکات مکرر انجام شد که نتیجه آن کاملاً طبیعی بود. مطالعات هدایت عصبی (NCS) طبیعی بودند. ولی در الکترومیوگرافی سوزنی در عضلات بیمار الگوی میوپاتیک (با دامنه کم و مدت موج کوتاه و پلی فازیک) مشاهده شد ولی فعالیت خودبخودی در عضلات بررسی شده مشاهده نگردید. برای بیمار آزمون‌های معمول آزمایشگاهی انجام شد که همگی طبیعی بودند.

اولین مورد میوپاتی میتوکندریال و اختلال در عملکرد زنجیره تنفسی ۴۰ سال پیش توسط لوفت و همکاران گزارش شد (۱). مطالعات بعدی در دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی بر اساس روشهای مورفولوژیک و بیوشیمیایی بر روی این بیماران صورت گرفت. بر اساس این واقعیت که هم DNA میتوکندریال (mtDNA) و هم ژن‌های هسته‌ای برای ساخت زنجیره تنفسی مورد نیاز است، اعتقاد بر این است که جهش در هر یک از این دو نقطه می‌تواند باعث میوپاتی میتوکندریال شود. این فرضیه به وسیله تحقیقات انجام شده در دهه‌های اخیر تأیید شده است.

### گزارش مورد

بیمار پسر ۱۴ ساله ای بود که بیماری وی از ۲ سال قبل به صورت افتادگی پلک‌ها آغاز شد که خصلت پیشرونده ای داشت. شدت افتادگی پلک در هنگام صبح و شب تغییری نداشت و در طول روز ثابت بود. چند ماه بعد از شروع افتادگی پلک بیمار دچار ضعف اندامها شد که در اندامهای تحتانی شدیدتر بود. همراهان بیمار همچنین ذکر می‌کردند که متوجه کاهش شنوایی بیمار از ۷ سالگی شده‌اند. سابقه بیماری قبلی را ذکر نمی‌کردند و سابقه مصرف داروی خاصی را نمی‌دادند. بیمار سه برادر و سه خواهر دارد که همگی سالم هستند و

اعصاب ۷ و ۸ دیده شد. سرانجام برای بیمار بیوپسی عضلانی از عضله چهار سر ران انجام شد که میوپاتی غیر اختصاصی گزارش شد.

MRI انجام شده افزایش سیگنال خفیف در Centum Semiovale دو طرف دیده شد که برای بیمار، میوپاتی میتوکندریال مطرح گردید. همچنین تغییرات خفیف سیگنال در هر دو نیمکره منحنی و هسته‌های

جدول ۱: علایم بالینی میوپاتی های میتوکندریال: (۵)

علایم	MELAS	MERRF	KSS
افتالموپژی	-	-	+
دژنراسانس شبکیه	-	-	+
بلوک قلبی	-	-	+
پروتئین مایع مغزی نخاعی < ۱۰۰ mg/dl	-	-	+
میوکلونوس	-	+	-
آتاکسی	-	+	+
ضعف	+	+	+
تشنج	+	+	-
زوال عقل	+	+	+
قد کوتاه	+	+	+
استفراغ حمله ای	+	-	-
کوری کورتیکال	+	-	-
همی پارزی و همی آنوبی	+	-	-
کری عصبی	+	+	+
اسیدوز لاکتیک	+	+	+
سابقه خانوادگی مثبت	+	+	-
تصویر red fibers-Ragged در پاتولوژی	+	+	+
دژنراسانس اسفنجی شکل	+	+	+

## بحث

میوپاتی میتوکندریال می‌تواند در اثر جهش در mtDNA یا DNA هسته سلول رخ دهد. برای درک نحوه وراثت این بیماری باید به چند خصوصیت منحصر به فرد mtDNA اشاره کرد. mtDNA در پستانداران تنها از مادر به ارث می‌رسد. میزان سرعت جهش در آن ده برابر جهش در DNA هسته ای است (۳) زیرا هیستون‌های محافظت کننده و مکانیسم‌های دفاعی در mtDNA وجود ندارد. البته مشخص شده است که اکثر بیماریهای میتوکندریال که علل ژنتیکی برای آنها قابل هستند، در اثر جهش mtDNA اتفاق می‌افتند (۴).

این جهش‌ها می‌توانند خود به خود در سلولهای جنسی رخ دهند باعث وراثت مادری شوند یا در سلول‌های سوماتیک رخ دهند و موارد تک گیر را پدید آورند. ممکن است در یک سلول دو نوع mtDNA یکی سالم و یکی جهش یافته، وجود داشته باشند که معمولاً زنجیره تنفسی با مشکل مواجه نمی‌شود، مگر اینکه نسبت موارد جهش یافته به سالم زیاد باشد یا نیاز بافت به انرژی بیشتر شود. لازم به ذکر است که mtDNA هسته ای به طور کاملاً متناسب بین بافتها تقسیم نمی‌شوند. این تغییر پذیری باعث می‌شود که میزان mtDNA جهش یافته از یک نسل به نسل بعد بسیار متغیر باشد و اغلب خواهر و برادرها مقادیر متفاوتی از این ژن را به ارث می‌برند (۲).

میوپاتی های میتوکندریال، در واقع، بیماریهای سیستمیکی هستند که بافت های مختلف را درگیر می‌کنند و میوپاتی تنها قسمتی از علایم آنها به شمار می‌رود. به طور اجمالی سه نوع عمده میوپاتی

میتوکندریال داریم که علایم بالینی آنها در جدول آورده شده است. البته باید توجه داشت که تمام موارد ذکر شده در جدول در بیماریهای مختلف بروز نمی‌کند. سندرم کرنز شایر (KSS) با تریاد بالینی فلج عضلات خارجی چشم، رتینیت پیگمانتوزا و بلوک قلبی مشخص می‌شود که شروع آن معمولاً قبل از ۲۰ سالگی است. ضعف خفیف پروگزیمال در اندامها مشاهده می‌شود و علایم دیگری که ممکن است مشاهده شوند، عبارتند از: قدکوتاه، کری عصبی، زوال عقل، آتاکسی، کاهش تحریر تنفسی و آندوکرینوپاتی های متعدد (دیابت ملیتوس، هیپوتیروییدی، هیپوپاراتیرویدی، تأخیر در بروز صفات ثانویه جنسی).

با اینکه پیشرفت های قابل ملاحظه ای در زمینه فهم آسیب زایی اختلالات میتوکندریال به دست آمده، ولی درمان مؤثری برای آن یافت نشده است. البته چندین دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، ولی هیچ یک نمی‌توانند بر بلوک زنجیره تنفسی غالب آیند. کوآنزیم Q هم انتقال دهنده الکترون است و هم مولکول جمع آوری کننده مواد زاید و بر برخی علایم MELAS و KSS مؤثر بوده است (۶). ترکیباتی مانند ریوفلاوین، ویتامین E، سوکسینات، ویتامین C، منادیون و نیکوتین آمید برای کم کردن بلوک زنجیره تنفسی استفاده شده اند (۶). می‌توان از روشهای ژن درمانی نیز استفاده کرد.

## نتیجه گیری

میوپاتی میتوکندریال بیماری سیستمیک نادری است که علاوه بر عضله می‌تواند بافت های دیگر را نیز درگیر کند و باعث بروز سندرم

سیستمیک دیگر دارند، این بیماری را در نظر داشت. هنوز درمان قطعی برای آن ذکر نشده است، ولی درمان هایی برای تخفیف علائم وجود دارد.

های گوناگونی شود. توارث آن حالت خاصی دارد که معمولاً از مادر به ارث می رسد. می تواند تک گیر باشد یا به صورت اتوزوم غالب یا مغلوب منتقل شود. باید در بیمارانی که میوپاتی همراه با علائم

## References

1. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, & Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of non thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphology: cal study. *J Clin Invest* 1962; 41: 1776-1804.
2. Giles RE, Blanc H, Cann H.M & Wallace D.C. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sc: USA*, 1980; 77: 6715-6719.
3. Wallace DC. Mitochondrial genetics – a paradigm for aging and degenerative diseases. *Science*, 1992; 256: 628-632.
4. Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial myopathy [muscle dystrophies and other inherited muscle disease]. *Acta Physiologica Scandinavia*, 2001; 171(3): 385-393.
5. Dumitru D, Amato A., Zwarts M. *Electrodiagnostic medicine*. 2nd ed, Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002; P: 1346.
6. Shoffner JM & Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations. *Diagnosis treatment Annu Rev Nutr*, 1994; 14: 535-568.