

گزارش دو مورد بیماری نوروپاتی ارثی حسی اتونومیک تیپ II در یک خانواده

فریبا اسلامیان: گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

E-mail: Eslamian_Fariba@yahoo.com

جعفر سلیمان پور: گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۵/۲۳، پذیرش: ۸۶/۷/۲۳

چکیده

نوروپاتی‌های حسی اتونومیک ارثی گروهی از اختلالات نادر ژنتیکی هستند که سیستم اعصاب حسی و اتونوم را گرفتار می‌کنند و از نظر نحوه توارث و علائم بالینی و سن بروز به ۵ زیر گروه عمده تقسیم می‌شوند. در این مقاله دو فرزند مبتلا از یک خانواده به این بیماری معرفی می‌شوند. پسر ۸ ساله خانواده از سن ۲ سالگی به طور تدریجی دچار مجموعه‌ای از علائم بی‌حسی کامل به درد و حرارت، زخمهای بدون درد، ضایعات اروزو بندهای دیستال انگشتان پا، آرتريت تخریبی، استئونکروز در استخوانهای مچ پا، استئومیلیت تی‌بیا و درماتیت دستها شده است. دختر ۲۳ ساله خانواده نیز مشابه تابلوی فوق اما با شدت بیشتر، سرانجام بدلیل زخم‌ها و عفونتهای سرکش دچار آمپوتاسیون زیر زانوی راست گشته و از پروتز جهت اندام آمپوته استفاده می‌کند. والدین این بیماران درگیری مشابه را ذکر نمی‌کنند ولی با هم نسبت فامیلی دارند. در آزمون الکترودییاگنوز به عمل آمده، پاسخهای پتانسیل عمل اعصاب حسی و سمپا تیک پوستی همگی absent بودند ولی یافته پاتولوژیکی در اعصاب موتور وجود نداشت. نتایج بالا همراه با توارث اتوزومال مغلوب، همگی به نفع تشخیص نوروپاتی ارثی حسی اتونومیک تیپ II می‌باشد. این بیماری درمان قطعی ندارد. هدف مقاله معرفی این اختلالات نادر و علائم بالینی و الکتروفیزیولوژیک آنها و نهایتاً تاکید بر اهمیت درمانهای توانبخشی در زمینه پیشگیری از پیشرفت عوارض بیماری است.

کلید واژه‌ها: نوروپاتی ارثی، اتونوم، نوروپاتی حسی، بی حسی

مقدمه

دادن حس بطور شدید به تمام مودالیت‌ها است. شکستگی‌های فراموش شده و ضایعات تخریبی فلانکس‌های دیستال و آکروپاتی بدون درد از علائم آنها می‌باشد. در HSAN تیپ III، یا دیس اتونومی فامیلی اختلال نادر اتوزومال مغلوب دوره نوزادی است که علائم اتونومیک از قبیل نوسانات دما و فشاربیدن، گریه بدون اشک، عفونتهای مکرر ریه و اختلال سیستم گوارشی، تعریق بیش از حد و اختلال چشایی و عدم رفلکس قرنیه از علائم بارز آن می‌باشد. در HSAN تیپ IV از نوزادی عدم حساسیت به درد، اختلال متال و آنهیدروزیس دیده می‌شود. نهایتاً در HSAN تیپ V، از زمان تولد بی تفاوتی به درد یا indifference to pain در نوزادان دیده می‌شود ولی علائم اتونومیک دیگر را ندارند. از آنجائیکه این نوروپاتی‌ها اختلالات نادری هستند اکثراً به صورت موردی یا در یک خانواده مبتلا گزارش شده‌اند (۳-۵). ما در این مقاله ۲ فرزند مبتلا در یک

نوروپاتی‌های حسی اتونومیک ارثی یا HSAN^۱، گروهی از نوروپاتی‌های ارثی هستند که صرفاً سیستم اعصاب حسی و با درجات متغیری اعصاب اتونوم را گرفتار می‌کنند و از نظر ژنتیکی و بالینی متنوع و هتروژن می‌باشند و در مورد تقسیم بندی آنها اختلاف نظرهای بسیار وجود دارد (۱). در ابتدا Dyck و دیگران، HSAN را با توجه به سن بروز، نحوه توارث و یافته‌های بالینی و الکتروفیزیولوژیک به ۵ زیر گروه عمده تقسیم کردند که به صورت زیر می‌توان خلاصه نمود (۲): در HSAN تیپ I، سن شیوع بین دهه دوم تا چهارم زندگی و توارث از نوع اتوزومال غالب می‌باشد. علائم شامل از دست دادن حس درد و حرارت در پاها، مفاصل شارکو، اولسرهای کف پا و گاه شکایت درد سوزشی می‌باشد. در HSAN تیپ II، سن درگیری از دوره نوزادی تا اوایل کودکی بوده و توارث آن اتوزومال مغلوب می‌باشد. علامت بارز آن از دست

فemor چپ گزارش شده است. و سرانجام بیوپسی استخوان از ضایعه مربوطه در دیستال زانو، حاکی از علائم التهاب شدید با استئونکروز و بافت گرانولاسیون بدون علائم مالیکانسی بوده است.

نتایج تستهای الکترودیآگنوز بیمار:

در مطالعات هدایت عصبی

پاسخ پتانسیل عمل مرکب عضلانی یا CMAP^۱ برای اعصاب موتور اندام فوقانی و تحتانی نرمال یا در حد Lower Limit normal بود. سرعت هدایت اعصاب حرکتی نیز در محدوده نرمال قرار داشت ولی زمان تاخیر امواج F با اندکی تاخیر ظاهر می شد. هیچ پاسخ پتانسیل عمل اعصاب حسی SNAP^۲ در اعصاب مدیان، اولنار و سورا و پروئال بدست نیامد و به عبارت دیگر SNAP ها، absent بودند. پاسخ سمپاتیک پوستی پسر بچه نیز absent بود. یافته‌های EDX بالا به طور مشابه در خواهر بیمار نیز بدست آمد (تصویر ۴). تابلوی بالینی و الکترودیآگنوز و توارث فامیلی بیماران فوق‌الذکر کاملاً با تشخیص HSAN تیپ II سازگار است. بیوپسی عصب بدلیل نبود امکانات مالی بیمار و نبود امکانات علمی جهت تفسیر صحیح انجام نشد. این بیماری درمان قطعی ندارد لذا بیماران با توصیه‌های پیشگیری از عفونت زخم‌ها، پیگیری مرتب پروتز اندام، درمانهای توانبخشی و طبی مرخص و تحت follow up قرار گرفتند.



تصویر ۱: دفورمیتی و آرتریت تخریبی در فالانکس‌های دیستال انگشتان پاهمراه با زخمهای پوستی در پسر ۸ ساله



تصویر ۲: auto amputation انگشت شست پای راست

خانواده را که به تیپ HSAN II مبتلا هستند معرفی می‌کنیم و به یافته‌های بالینی و الکتروفیزیولوژیک آنها می‌پردازیم و نهایتاً مقایسه‌ای بین مطالعات مختلف و آخرین نتایج آنها ارائه می‌کنیم.

معرفی بیمار

بیمار مورد معرفی پسر بچه ۸ ساله‌ای بود که جهت EMG/NCS^۱ به کلینیک الکترودیآگنوز ارجاع شده بود. شکایت اصلی و اولیه بیمار عفونتهای پوستی اندامهای تحتانی با اختلال حسی به صورت بی‌حسی کامل به حس درد و حرارت اعم از سرما و گرما بود. مادر بیمار اظهار می‌داشت که شروع بیماری از سن ۲ سالگی کودک بوده و پوزانتاسیون اولیه آن به صورت خشکی پوست و درماتیت سپس تبدیل شدن به زخمهای اولسراتیو بوده است به طوریکه زخمها پس از چندی بدلیل ترمیم ناقص دچار عفونتهای متعدد می‌شدند و سرانجام دفورمیتی اسکلتی بخصوص در بندهای انگشتان پا رخ داده است. در سابقه فامیلی، پدر و مادر فامیل و پسر عمه، دختر دایی هستند. فرزند اول دختر ۲۳ ساله می‌باشد که مشابه برادرش دچار بیماری پیشرونده و البته با تابلوی شدیدتر شده و اکنون بدلیل آمپوتاسیون زیر زانوی راست از پروتز استفاده می‌کند. یک فرزند دختر خانواده سالم و صاحب اولاد می‌باشد. پدر و مادر به صورت واضح بیماری یا شکایات خاص فوق‌الذکر را ندارند. در معاینه: کودک از نظر خصوصیات ظاهری و هوش و رفتاری نسبت به سن خود نرمال بوده ولی از نظر میزان قد کوتاهتر از همسالان خود می‌باشد. دفورمیتی‌های متعدد استخوانی در فالانکسهای دیستال انگشتان پا همراه با التهاب و دلمه‌های زخم مزمن بین انگشتان مشهود بوده و نیز تخریب خودبخودی یا اتوآمپوتاسیون انگشت شست پای راست کاملاً نمایان است (تصاویر ۱ و ۲). ضایعه پوستی دیگری در دیستال زانوی چپ دیده می‌شود. دستها دفورمیتی یا زخم پوستی ندارند ولی بدلیل درماتیت خشک و بی‌حس هستند (تصویر ۳). بیمار شکایات سیستم اتونوم در فانکشن مثانه و روده را ذکر نمی‌کند ولی از تعریق بیش از حد در دستها شاکی است. بیمار نسبت به حس pin prick و لمس سطحی و سرما و گرما کاملاً بدون واکنش می‌باشد و بدون مشاهده اشیاء و با چشم بسته و صرفاً با لمس قادر به تمیز و شناخت شیء نمی‌باشد. مشکلی در راه رفتن شبانه را ذکر نمی‌کند ولی حس پوزیشن مفصل در پای چپ مختل می‌باشد. رفلکسهای تاندونی عمقی یا (DTR) همگی تقریباً در حد absent می‌باشند ولی معاینه قدرت عضلانی (MMT) در رنج نرمال می‌باشد. نتایج یافته‌های تصویر برداری بشرح زیر می‌باشد:

در رادیوگرافی زانوی چپ ۱/۵ سال پیش نامنظم شدن کورتکس و تراپیکولاسیون و کاهش تراکم استخوان در سمت متافیز پروگزیمال تی بیا گزارش شده است. سپس علائم اسکلوئوتیک تالوس چپ و نکروز آسپتیک استخوان در میچ پا در گرافی مربوطه مشاهده شده است. در اسکن استخوان به عمل آمده ضایعه پر خون بلاستیک در انتهای پروگزیمال تی بیا با شدت کمتر در دیستال

1. Electromyography/Nerve Conduction Study, EMG/NCS
2. Compound Muscle Action Potential, CMAP
3. Sensory Nerve Action Potential, SNAP

دیررس) و آرتریتهای مخرب نیز وجود نداشته ولی بدلیل همخوانی سایر علائم تشخیص HSAN تیپ II گزارش شده بود (۳). یا به همین ترتیب مطالعه‌ای در کره توسط Sang Lee و همکاران موردی را معرفی می‌کند به صورت case اسپورادیک، آقای ۵۱ ساله‌ای است که از سالها پیش تحت پی گیری طولانی مدت قرار گرفته است. علیرغم شروع دیررس (از ۵۱ سالگی) و سیر آهسته پیش رونده و دردهای نوع Lancinating یا سوراخ کننده که بیشتر مطابق با HSAN I می‌باشد، بدلیل تخریب انتخابی فیبرهای میلین دار در بیوپسی عصب سورال و Sensory loss به طور ژنرالیزه و درگیری زخمهای دیستال انتهاها و پترن اتوزومال مغلوب و عدم وجود پاسخ HSAN II SNAP تشخیص داده شده ولی همگی تاکید بر هتروژنیسیته بالینی یا ژنتیکی HSAN می‌نماید (۵). این نوروپاتی‌ها به عنوان یکی از تشخیصهای افتراقی علل عفونتهای مکرر پوستی اندامها در دوره نوزادی و کودکی بسیار مهم می‌باشند. از آنجایی که در مقاله‌ای فراگوزلو و همکاران، پسر بچه ۴ ساله‌ای را با زخمهای عفونی پای راست بدنال تروما معرفی می‌کند که نهایتاً دچار استئومیلیت و تخریب استخوان متاتارس پنجم با ضایعات لیتیک می‌گردد. بیمار از نظر اختلالات سیستم ایمنی و نقایص سلولهای فاگوسیتیک بررسی می‌شود که تمامی ایمونوگلوبولین‌ها و فاکتورهای کمپلمان همگی نرمال بودند ولی نتایج آزمونهای الکترودیانگنوز وی حاکی از یک نوروپاتی آکسونال حسی و نهایتاً تشخیص HSAN II بود. بنابراین این تشخیص را باید در شک به نقایص سیستم ایمنی در کودکان به خاطر داشت (۶).

نهایتاً مطالعه‌ای توسط متخصصین بیهوشی توسط Weingarten و همکاران بر روی ۷ بیمار HSAN از چند تیپ مختلف جهت بررسی اثرات جانبی بیهوشی بر روی این بیماران بدلیل وجود اختلالات اتونوم در آنها انجام گرفت. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که تمام بیماران از نظر همودینامیک در حین بیهوشی Stable بودند. علیرغم کاهش درک درد در این بیماران میزان داروهای لازم بیهوشی مشابه میزان استفاده شده در جمعیت نرمال بود ولی در زمان پس از عمل نیاز به اپیوئید نداشتند. هایپوترمی خفیفی در حین عمل در ۳ مورد مشاهده شد که بخوبی کنترل و درمان شد (۸).

نتیجه گیری

نوروپاتی ارثی حسی اتونومیک تیپ II، با طیفی از علائم بالینی عدم واکنش به درد و حرارت و درگیری سیستم اتونوم و سپس آرتریتهای مخرب مفاصل انتهایی و اضافه شدن عفونتهای مکرر گاه شدید و یافته‌های الکتروفیزیولوژیک گرفتاری اعصاب حسی تشخیص داده می‌شود. این نوروپاتی‌ها اختلالات نادر ژنتیکی می‌باشند که درمان قطعی ندارند ولی باید جهت اصول پیشگیری از زخم‌ها، عفونت آنها و قطع عضو، لزوم درمانهای توانبخشی و احیاناً تجویز ارتوز و پروتز تحت آموزش و پیگیری مرتب قرار گیرند.



تصویر ۳: درماتیت همراه با خشکی و بی حسی در دستها



تصویر ۴: آمپوتاسیون زیر زانو و استفاده از پروتز در اندام راست و ضایعات مشابه تخریبی انگشتان پای چپ در دختر ۲۳ ساله

بحث

طبق تحقیقات اخیر نوروپاتی ارثی اتونومیک تیپ II حاصل موتاسیون در ژن HSN2 در روی کروموزوم q13۱۲ می‌باشد که در ۵ مورد افراد مبتلا در کانادا کشف شده است (۷). بیوپسی عصب در مطالعات نشان دهنده فقدان فیبرهای میلین دار و کاهش فیبرهای بدون میلین می‌باشد. تمام علائم بالینی تیپیک این بیماری شامل شروع در کودکی، فقدان حس به تمام مودالیتها، تخریب فالانکس دیستال پاها، آرتریته مخرب یا amutilating مفاصل شارکو، استئومیلیت، اتوآمپوتاسیون انگشتان پا، فقدان DTR ها، فقدان پاسخ SNAP در حضور قدرت عضلانی سالم همگی حکایت از تأیید HSAN II در این بیمار دارد (۱). فقط یک خصوصیت بر خلاف آن است: بجای آنهیدروزیس یا عدم تعریق که در برخی مقالات نیز اشاره شده که بیماران HSAN II دچار کاهش ترشح عرق در تستهای سنجش کمی عرق می‌باشند (۳)، بیمار از تعریق زیاد شاکی بود که البته خود علامت اختلال اتونوم در سایر تیپهای HSAN می‌باشد. با توجه به عدم درگیری والدین وابتلا دوفرنزند بیماردر یک خانواده نوع وراثت به احتمال قوی، اتوزومال مغلوب یا AR می‌باشد که این مورد هم با تشخیص HSAN تیپ II سازگار است. البته در این اختلالات هتروژنیسیته ژنتیکی وجود دارد، چنانچه در گزارش یک case در مطالعه‌ای در ژاپن توسط Rinsho و همکاران علائم بیمار در ۱۸ سالگی آغاز شده بود (شروع

References

1. Amato A, Dumitru D. Hereditary Neuropathies. In: Dumitru D, Amato A, Zwarts M, *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia; Hanely & Belfus 2002; PP: 911-914.
2. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: *Peripheral Neuropathy* Dick PJ, Thomas PK et al. Philadelphia; WB Saunders 1993; PP: 1065-93.
3. Shimoya K, Ishimoto S, Ohnishi A, Yamamoto T. A case of hereditary sensory autonomic neuropathy type II with late onset. *Rinsho shinkeiyaku* (article in Japanese) 1999; **39**(5): 551-4.
4. Johnsen SD, Johnson PC, Stein SR. Familial sensory autonomic neuropathy with arthropathy in Navajo children. *Neurology* 1993; **43**(6): 1120-5.
5. Sany-Soo Lee, Sung-H Lee, Seol-H Han. Terminal changes in hereditary sensory and autonomic neuropathy. A long term follow-up of a sporadic case. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2003; **105**(3): 175-179.
6. Gharagozlou M, Zandieh F, Tabatabaei P, Zamani Gh. Congenital Sensory Neuropathy as a differential diagnosis for phagocytic Immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma* 2006; **5**(1): 35-37.
7. Verhoeven K, Timmerman V, Mauko B, Pieber T, De Jonghe P, Auer-Grumbach M. Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 2006; **19**(5): 474-480.
8. Weingarten T, Sprung J, Ackarman J, Bojanic K. Anesthesia and Patients with congenital hyposensitivity to pain. *Anesthesiology* 2006; **105**(2): 338-345.

Archive of SID