

انسفالوپاتی میوکلونیک

دکتر علیرضا حاجی معینی*، متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر عنایت حسین، متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمودرضا اشرفی، فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

انسفالوپاتی میوکلونیک (Myoclonic encephalopathy) یک سندرم نادر عصبی است که با مشخصات حرکات غیر طبیعی چشم (اپسوکلونوس)، آتاکسی میوکلونیک و آنسفالوپاتی مورد شناسایی قرار می‌گیرد. به این دلیل به آن سندرم چشم رقصان نیز گویند، مکانیسم پاتوفیزیولوژیک آن تغییر در سیستم ایمنی (cross-fire) است. این سندرم به‌طور ایدیوپاتیک یا ثانویه به نوروبلاستوما بروز می‌کند و تظاهرات آن از یک ماهگی تا چهارسالگی با میانگین ۱۸ ماهگی دیده شده است.

معرفی مورد: بیمار یک کودک دختر ۱/۵ ساله بود که به علت بی‌قراری شدید و حرکات غیر طبیعی چشم به درمانگاه اعصاب مراجعه کرد. پس از بررسی‌های انجام شده تشخیص سندرم انسفالوپاتی میوکلونیک برای وی گذاشته شد و در نهایت با پردنیزولون و ایمونوگلوبولین وریدی تحت درمان قرار گرفت.

* مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز
طبی کودکانE-mail:
Alirezahajimocini@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۲/۱۸

بازنگری: ۸۴/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۴/۷/۲

واژه های کلیدی: اپسوکلونوس - میوکلونوس، چشم رقصان، آنسفالوپاتی، نوروبلاستوم، حرکات غیرطبیعی

در این مقاله سعی براین است ضمن معرفی یک کودک مبتلا، روند تشخیصی و درمانی این سندرم مورد ارزیابی قرار گیرد.

گزارش بیمار

شیرخوار دختر ۱۸ ماهه‌ای بود که بدون سابقه بیماری قبلی به علت بی‌قراری شدید همراه با استفراغ و حرکات لرزشی چشم‌ها به همراه پرش‌های غیر طبیعی سر و اندام‌ها به کلینیک اعصاب مراجعه کرد.

بیمار فرزند اول خانواده از والدین غیر منسوب بود و به طریق سزارین بعلت دیستوشی به دنیا آمده بود. مادر سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی‌کرد. ایمن سازی کودک به طور کامل انجام شده بود و رشد و تکامل طبیعی داشت. دو هفته قبل از بستری کودک به طور ناگهانی دچار حرکات میوکلونیک در اندام‌ها شده بود به طوری که ابتدا در اندام فوقانی و سپس اندام

مقدمه

سندرم اپسوکلونوس میوکلونوس برای اولین بار توسط P.H.Sandifer در بیمارستانی در لندن تشخیص داده شد. پس از آن در سال ۱۹۶۲ توسط Kinsbourne این سندرم در ۶ کودک مبتلا توصیف گردید [۱]. این وضعیت بالینی عموماً در کودکان زیر ۳ سال دیده می‌شود، اگر چه در شیر خواران و بزرگسالان نیز شرح داده شده است. حدود ۱۰ تا ۵۰٪ موارد این سندرم به دنبال ابتلا به نوروبلاستومای تمایز یافته مخفی می‌باشد که معمولاً خواستگاه آن در قفسه سینه است، اما اکثریت موارد این سندرم ایدیوپاتیک است. سایر علل گزارش شده به دنبال آنسفالیت‌های عفونی، مصرف داروها و توکسین‌ها می‌باشد [۲، ۳]. در انگلستان هر سال ۵ تا ۱۰ مورد جدید این سندرم در کودکان گزارش می‌شود.

Encephalopathy of Kinsbourne) دارای مشخصات زیر است:

1. حرکات غیر طبیعی چشم chaotic
 2. آتاکسی میوکلونیک
 3. انسفالوپاتی
- بارزترین تظاهر بالینی این سندرم وجود حرکات سریع، غیر منظم و نامشخص چشمها می باشد، این حرکات در سطوح افقی یا مایل رخ می دهد. حرکات ناگهانی چشمها (اپسوکلونوس) معمولاً موجب تغییر سریع در فیکساسیون می گردد. به مرور چشمک زدن های متوالی یا فلوتر پلکها بروز می کند. همزمان با اپسوکلونوس، حرکات میوکلونیک در اندام فوقانی و تحتانی آشکار می گردد به طوری که ظرف چند هفته کودک قادر به راه رفتن نمی باشد، کاملاً بی قرار و ناآرام می گردد و وضعیت بدی ظرف ۱ الی ۲ هفته پیدا می کند. آنسفالوپاتی معمولاً بیش از حد انتظار است زیرا علاوه بر تعادل (Coordination) بر روی شخصیت و یادگیری تاثیر گذار است. استفراغ و بی قراری شایع است اما کاهش سطح هوشیاری و شواهدی از افزایش فشار داخل جمجمه وجود ندارد. مشکلات گفتاری به طور شایع دیده می شود اما دیسفاژی، اختلالات کورتیکواسپینال و ترمور نادر است. در صورت عدم درمان اختلالات رفتاری به صورت کاهش توجه (attention deficit)، اختلال وسواسی اجباری، بد خلقی (rage) یا temper tantrums و احتمالاً عقب ماندگی ذهنی دیده می شود [۲].

این سندرم یک در میلیون بروز می کند، و دختران و پسران به طور یکسان مبتلا می شوند. سن بروز این سندرم از یک ماهگی تا چهار سالگی با میانگین ۱۸ ماهگی است، ولی در سنین بالاتر هم دیده شده است. عموماً در زیر سه سالگی رخ می دهد.

این سندرم در بیشتر موارد ایدیوپاتیک است ولی علل ثانویه آن نوروبلاستوما می باشد. در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد و حداکثر تا ۵۰٪ گزارش شده است، نوروبلاستوما در نواحی توراکس، شکم، لگن و گردن گزارش شده است و ابتدا به صورت مخفی occult می باشد. همراهی آنسفالوپاتی میوکلونیک با بدخیمی ها سبب شده در مجموعه سندرم های نورولوژیک پارانئوپلاستیک طبقه بندی شود. در بزرگسالان دژنراسانس پارانئوپلاستیک مغزی با و یا بدون اپسوکلونوس همراه با کانسره های پستان، تخمدان یا کارسینوم سلول کوچک ریه دیده شده است اما در کودکان خصوصاً در سنین ۶ ماه تا ۳ سال در ۲

تحتانی ایجاد شده و به تدریج این حرکات بدتر شده بود. در حالت خوابیده علائم بالینی بهبودی پیدا می کرد اما در وضعیت بیداری و نشسته بدتر می گردید. از یک هفته قبل از بستری بی-قراری و استفراغ های مکرر حاوی مواد غذایی به تابلوی بیماری اضافه شده بود. والدین در همین زمان متوجه حرکات غیر طبیعی چشمها شده بودند. از چند روز قبل از بستری بیمار قادر به ایستادن و راه رفتن نبود. والدین سابقه ای از ضربه به سر، تب و لرز، بی حالی و علائم چشمی را در طول بیماری ذکر نمی کردند.

علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و در معاینه عمومی نکته غیر طبیعی یافت نشد. در معاینه عصبی، بیمار هشیار اما کاملاً بی-قرار و ناآرام بود. عملکرد اعصاب کرانیال به جز حرکات هر دو چشم در حد طبیعی بود. چشمها دارای حرکات غیر طبیعی و نامنظم در سطح افقی بود. تون عضلانی کمی کاهش یافته بود ولی قدرت عضلانی طبیعی و قریب بود. به علت آتاکسی بیمار قادر به ایستادن و راه رفتن نبود. حرکات میوکلونیک در اندام فوقانی و تحتانی مشهود بود و رفلکس های وتری عمقی و معاینه حسی طبیعی بود.

آزمایشات پاراکلینیک بجز لکوسیتوز با ارجحیت لنفوسیت و ترومبوسیتوز نکته ای نداشت. سی تی اسکن و ام آر آی مغز و سی تی اسکن قفسه سینه و شکم طبیعی بود. اسید وانیل ماندلیک (VMA) در ادرار ۲۴ ساعته طبیعی گزارش شد و الکتروانسفالوگرافی (EEG) انجام شده طبیعی بود. آزمایشات اولیه متابولیک شامل آمونیاک و لاکتات سرم و همچنین کروماتوگرافی اسیدهای آمینه ادرار نیز طبیعی بود. آزمایش نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF) بیمار بدون سلول و افزایش مختصر پروتئین (Pr=۲۹) را نشان داد. با توجه به مجموعه علائم بالینی و آزمایشگاهی بیمار و با رد سایر تشخیص ها از جمله بیماری های متابولیک، تشخیص آنسفالوپاتی میوکلونیک برای بیمار گذاشته شد و تحت درمان با پردنیزولون و سپس ایمونوگلوبولین تزریقی قرار گرفت و با بهبودی نسبی مرخص گردید.

بحث

سندرم اپسوکلونوس میوکلونوس (-Opsoclonus Myoclonus syndrome) یا سندرم چشم رقصان پای رقصان (Dancing eyes-dancing feet syndrome) یا آنسفالوپاتی میوکلونیک کینزبورن (Myoclonic

اسید (HVA) و وانیل ماندلیک اسید (VMA) کمک گرفته می‌شود و جهت اختلال فعالیت مغز نیز از Single protol emissiom tomography استفاده می‌شود[۴].

در حال حاضر از درمان‌های پیشنهادی رایج می‌توان از ACTH نام برد که استاندارد طلایی درمان این سندرم می‌باشد. مدت درمان ۲۰ هفته بصورت تزریق عضلانی است که ابتدا دو بار در روز و در نهایت یک روز در میان تزریق می‌شود. معمولاً ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران ظرف ۱ الی ۴ هفته به این نوع درمان پاسخ می‌دهند اما با قطع درمان ممکن است عود دیده شود.

درمان دیگر IVIG با دوز ۱ تا ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در یک یا چند روز است که در ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد مؤثر است. آزاتیوپرین نیز به عنوان درمان ذکر شده است. سایر داروها از قبیل استروئیدهای خوراکی یا تزریقی (پردنیزون، دکزامتازون، پردنیزولون، تریامسینولون، بتامتازون و هیدروکورتیزون) است که کمتر از ATCH مؤثر می‌باشد. جهت درمان نوروبلاستوما نیز از سیکلوفسفامید و متوترکسات استفاده می‌شود[۵].

درمان‌هایی که اخیراً به‌طور تجربی پیشنهاد شده است آفرزیس درمانی است که به صورت پلاسما فرزیس، لوکوسیت آفرزیس و لنفوسیت آفرزیس صورت می‌پذیرد و با ۵ تا ۶ بار تعویض به مدت دو ماه بهبودی حاصل می‌شود. Immunoadsorption نوعی از آفرزیس است که با استفاده از پروتیین A استافیلوکوک به عنوان آنتی‌ژن جهت جذب سریع آنتی‌بادی‌ها بکار برده می‌شود و آخرین درمان استفاده از rituximab (Anti CD20 Ab) داخل نخاعی است.

ذکر این نکته ضروری است که کودکان با اپسوکلونوس میوکلونوس شدید در شروع با بالاترین میزان خطر مشکلات نورولوژیک دائمی مواجهند و بعید است که بهره هوشی طبیعی و زندگی مستقلی داشته باشند، لذا تشخیص و درمان سریع به این بیماران کمک شایان توجهی می‌نماید.

تا ۳٪ موارد نوروبلاستوم، سندرم اپسوکلونوس میوکلونوس دیده می‌شود. نوروبلاستوما در کودکان لوکالیزه در stage I, II نمای بافتی مطلوب بدون تکثر N-myc proto-oncogene می‌باشد. کودکان مبتلا به نوروبلاستوما همراه با آتاکسی اپسوکلونوس طول عمر بیشتری (۱۰۰٪) نسبت به کودکان مبتلا به نوروبلاستوما بدون آتاکسی اپسوکلونوس (۳۵-۵۵٪) دارند[۴].

سایر علل ثانویه این سندرم متعاقب عفونت‌های ویروسی می‌باشد. از ویروس‌های شناخته شده می‌توان از کوکساکسی B3، اوربون، پارا انفلوانزا ۳، کوکساکسی B2، ویروس ایشتان بار و عامل آنسفالیت سنت لوئیس نام برد. از دیگر علل عفونی سالمونلا، توبرکولوز، عفونت‌های ریکتزایی، مالاریا و سیفلیس می‌باشد[۳].

این سندرم بدنبال اختلالات متابولیک نیز بروز می‌نماید. از علل متابولیک کمای غیر کتوتیک هیپراسمولار و کمبود مولتیپل کربوکسیلاز وابسته به بیوتین همراه با این سندرم گزارش شده است. مصرف برخی داروها (مانند آمی‌تریپتیلین، هالوپریدول، لیتیم، فنی‌توئین، دیازپام و کوکائین)، توکسین‌ها و داروهای گیاهی از دیگر علل این سندرم است[۳].

در حال حاضر تئوری قابل قبول جهت توجیه پاتوفیزیولوژی این سندرم مکانیسم اتوایمون می‌باشد. شواهد این تئوری وجود آنتی بادی ضد (Antineuronal nuclear) Hu در کارسینوم سلول کوچک ریه، آنتی بادی ضد (Anti purkinje) Yo در بدخیمی‌های ژنیکولوژیک بزرگسالان مبتلا به این سندرم است اما این آنتی‌بادی‌ها در کودکان به ندرت دیده می‌شود. همچنین آنتی‌بادی ضد (Anti neuronal) Ri در کارسینوم بزرگسالان آنتی بادی ضد نوروفیلامانت در کودکان یافت شده است[۲].

یافته‌های آزمایشگاهی، الکتروانسفالوگرافی و تصویر برداری - های مختلف معمولاً طبیعی هستند، لذا توجه به علائم بالینی در تشخیص این سندرم بیشتر کمک‌کننده می‌باشد.

جهت شناسایی نوروبلاستوما از رادیوگرافی توراکس و شکم، سی‌تی‌اسکن، ام‌آر-آی، اسکن MIBG (Meta-I odobenzguanidine) و سنجش دفع ادراری هومووانیلیک

Myoclonic encephalopathy

AR Hajimoeini *MD. Pediatrician, Tehran University of Medical Sciences

E Hosein MD. Pediatrician, Tehran University of Medical Sciences

MR Ashrafi MD. Pediatric Neurologist, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

*Correspondence author,
Address: Children's
Medical Center, Dr Gharib
St, Tehran, IR Iran.
E-mail:
Alirezahajimoeini@yahoo.com

Received: 8/5/05
Revised: 1/8/05
Accepted: 21/9/05

Abstracts

Background: The dancing eye syndrome or Opsoclonus-myoclonus syndrome is so called because of the bizarre eye movements which are almost invariably present in this rare condition. They are jerky and correspond with jerky movements of the limbs particularly the arms. The cause of entity is not known with certainty but it is thought to be an autoimmune condition. In approximately 10 percent of cases the condition develops as complication of neuroblastoma.

Case report: In this paper we introduce an 18-month old girl. A previously well child becomes irritable and unsteady, had coordinated jerks of arms and legs, and abnormal eye movements. Urine VMA, CSF analysis and EEG were normal. The final diagnosis was Opsoclonus–myoclonus syndrome and the patient was treated with prednisolon and IVIg.

Key Words: Opsoclonus-myoclonus, Dancing eye, Encephalopathy, Jerky movements, Neuroblastoma

REFERENCES

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1962; 25:271-6.
2. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacol 1992;15:186-228.
3. Imtiaz KE. Dancing eyes-Dancing feet. Lancet 1999;354:390.
4. Mitchell WG. Opsoclonus-Ataxia caused by childhood neuroblastoma: Developmental and neurologic sequelae. Pediatr 2002; 109:86-98.
5. Pranzatelli MR. The immunopharmacology of the opsoclonus myoclonus syndrome. Clin Neuropharmacol 1996; 19:1-47.