

CASE REPORT

معرفی یک مورد میوپاتی التهابی همراه با آنمی سیدروبلاستیک

دکتر راضیه فلاح*^۱، دکتر سیدمحمد رضا مرتضوی زاده^۲، دکتر فریبا بینش^۳

چکیده

سندرم میوپاتی میتوکندریال، آنمی سیدروبلاستیک و اسیدوز لاکتیک (MLASA) یکی از بیماری‌های میتوکندریال است که از همراهی این علائم به عنوان یکی از سندرم‌های جدید میتوکندریال یاد شده، که تا به حال هفت مورد از آن در مقالات گزارش شده است. در این مقاله ما به معرفی کودکی که میوپاتی التهابی همراه با آنمی سیدروبلاستیک و اسیدوز لاکتیک دارد، می‌پردازیم. بیمار پسر ۸/۵ ساله‌ای است که با ضعف عضلانی پیشرونده اندام تحتانی، عدم توانایی در راه رفتن از ۴ ماه قبل و رنگ پریدگی مراجعه کرده است. در بررسی پاراکلینیکی آنمی سیدروبلاستیک، اسیدوز لاکتیک و افزایش چشمگیر آنزیم‌های عضلانی مشاهده و بیوپسی عضله میوزیت گزارش شد. بیمار تحت درمان با پردنیزولون خوراکی، اسید فولیک، B₆ و فیزیوتراپی منظم قرار گرفت. ۴ ماه بعد کودک مجدداً به راه افتاد و فعالیت تحصیلی خود را آغاز کرد.

واژه‌های کلیدی: آنمی سیدروبلاستیک، میوزیت، اسیدوز لاکتیک، میوپاتی میتوکندریال

مقدمه

ژنتیکی وی با سایر بیماری‌های میتوکندریال تا به حال شناخته شده مطابقت نداشت^(۴). با مطالعات بعدی که در زمینه بررسی ژن مسئول این بیماری و بررسی دقیق تر با میکروسکوپ الکترونی انجام شد، در سال ۲۰۰۴، مجموعه این علائم به عنوان سندرم MLA SA (mitochondrial yopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia) به عنوان یکی از سندرم‌های جدید میتوکندریال شناخته شد که ژنتیکی متفاوت از سایر بیماریهای میتوکندریال شناخته شده قبلی دارد^(۵).

آخرین بیمار که هفتمین مورد می باشد در سال ۲۰۰۵ گزارش شده است^(۶).

دو فوتیپ کلینیکی اصلی میوپاتی میتوکندریال به شرح زیر است:

۱- ضعف عضلانی پیشرونده که اغلب شدت آن نوسان دار بوده

آنمی سیدروبلاستیک یکی از آنمی‌های میکروسیتیک نادر در اطفال است که در آن اختلال در سنتز هم (heme) منجر به احتباس آهن در میتوکندری می‌شود^(۱).
همراهی آنمی سیدروبلاستیک، میوپاتی و اسیدوز لاکتیک اولین بار در سال ۱۹۷۴ و سپس در ۱۹۹۴ گزارش شد^(۲،۳). در سال ۱۹۹۵ از همراه بودن این علائم به عنوان یک سندرم جدید یاد شده است، اگرچه در بررسی بیوپسی عضله این بیمار توسط میکروسکوپ الکترونی، میتوکندری‌های بزرگ و نامنظم دیده شد اما بررسی

* نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال - فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان،
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰-۹، نمابر: ۰۳۵۱۸۲۲۴۱۰۰

Email: kavosh252006@yahoo.com

۲- استادیار بخش داخلی - فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی

۳- استادیار گروه پاتولوژی

۱، ۲، ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۹/۳۰

و عضله، سرعت هدایت عصبی طبیعی اما الکترومیوگرافی به نفع پروسه میوپاتییک می باشد.

بیوپسی انجام شده از عضله، انفیلتراسیون لنفوسیتها را در اطراف عروق و نیز درون فاسیکلهای عضلانی نشان داد که میوزیت را

Hb = 8.1 gr/dl (11.5 – 15.5)	MCV =54.3 fL (77-95)
RDW =27.5 % (10-14)	WBC=11800cells/mm ³ (poly=47%,L=49%)
PLT = 250 *10 ⁹ /L (150-400)	Ferritin = 93 ng/cc (7- 140)
TIBC = 312 µg/cc(250-400)	serum iron= 63 µg/dl(22-184)
Reticulocytes = 4.5%	ESR= 15mm/hr , CRP = negative
SGPT =160 U/L (< 40)	SGOT =107 U/L (< 40)
CPK = 3715 U/L (5-130)	Aldolase = 12.2 U/L (1.2-8.8)
Serum LDH= 2452U/L (150-500)	Serum Lactate = 35 mg/dl (0-20)

مطرح می سازد. در بیوپسی مغزاستخوان، هیپرپلازی رده اریثروئید و سیدروبلاست های حلقوی مشاهده شد.

بیمار با احتمال پلی میوزیت تحت درمان با پردنیزولون خوراکی ۱/۵ mg/Kg/Day، اسیدفولیک و ویتامین B₆ قرار گرفت. همزمان فیزیوتراپی روزانه منظم شروع شد. بعد از دو ماه آنزیم های عضلانی به حد نرمال رسید و خمیدگی اندام های تحتانی نیز برطرف شد اما هموگلوبین در حد ۹/۵ گرم/دسی لیتر باقی ماند و با نرمال شدن CPK، کورتن به ۰/۵ mg/Kg/ Day کاهش داده شد. با کورتن درمانی و اقدامات مفید توانبخشی، چهار ماه بعد از درمان کودک مجدداً به راه افتاد.

در حال حاضر که ۲/۵ سال از پیگیری وی می گذرد، ضعف خفیف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی وجود دارد و کودک تحصیلات خود را ادامه می دهد اما آنمی میکروسیتیک همچنان باقی است.

بحث

در این بیمار، ضعف عضلانی شدید و پیشرونده، پتوز دو طرفه، آنمی سیدروبلاستیک و اسیدوز لاکتیک دیده شد که همگی یافته های اصلی بیماریهای میتوکندریال (Mitochondrial cytopathies) هستند.

و شروع آن از موقع تولد تا دهه هفتم عمر است، اگر چه اغلب در طی دو دهه اول عمر علامت دار می شود.

۲- میوپاتی به صورت پتوز و اکسترنال افتالموپلژی مزمن پیشرونده^(۷).

ما در این مقاله به معرفی کودکی با تظاهرات سندرم MLA SA و پتوز خفیف دو طرفه می پردازیم.

معرفی بیمار

بیمار پسر ۸/۵ ساله، اهل و ساکن یزد که به علت ضعف عضلانی، رنگ پریدگی و از دست دادن توانایی راه رفتن مراجعه کرده است. مشکل وی از ۶ ماه پیش به صورت ضعف پروگزیمال اندام تحتانی شروع شده که به تدریج تشدید یافته است به طوری که از ۴ ماه قبل قادر به راه رفتن نیست. همزمان ضعف عضلانی خفیف تا متوسط اندام فوقانی نیز وجود داشته داشت اما کودک قادر به استفاده از دیستال اندام فوقانی بوده و اختلالی در نوشتن وی به وجود نیامده است.

والدین بیمار سابقه ای از وجود تب، راش پوستی، تشنج و یا مصرف داروی خاصی را ذکر نمی کنند. وی فرزند اول از والدین غیرمنسوب می باشد که تا قبل از اختلال راه رفتن، در کلاس دوم دبستان تحصیل می کرده است. در معاینه، وزن ۱۸ کیلوگرم، قد ۱۱۵ سانتیمتر و پتوز خفیف دو طرفه مشهود بوده و مخاط کاملاً رنگ پریده داشت. معاینه قلب و ریه کودک طبیعی و در معاینه شکم، کبد حدود ۳-۲ سانتی متر و طحال در حد ۴-۳ سانتی متر زیر لبه دنده لمس می شد. در معاینه عصبی، بیمار کاملاً هوشیار بوده و به سوالات درست پاسخ می دهد. معاینه اعصاب کرانیال نرمال، قدرت عضلانی اندام تحتانی دیستال ۲ تا ۳ از ۵ و پروگزیمال ۰/۵ اما اندام فوقانی دیستال و پروگزیمال ۳/۵ می باشد. اندام های تحتانی تا حدی کنتراکچر دارند. DTR دو طرف هیپواکتیو و رفلکس کف پای دو طرف فلکسور می باشد. یافته های آزمایشگاهی بیمار به شرح زیر است ANA & anti-ds-DNA منفی بوده و TFT, PTH, C₃, C₄, C₅₀ Hb electrophoresis نرمال می باشد.

آنالیز گازهای خون شریانی اسیدوز متابولیک خفیف را نشان داد. اکوکاردیوگرافی انجام شده نرمال گزارش شد و در نوار عصب

ضعف عضلانی پیشرونده کودکی، آنمی سیدروبلاستیک با شروع در دوره نوجوانی، میوپاتی و اسیدوز لاکتیک علایم اصلی سندرم MLASA هستند^(۹). در مطالعات ژنتیکی و بررسی کروموزومی این سندرم، ذکر شده است که این بیماری ناشی از موتاسیون در ژن سازنده آنزیم پَسودویوریدین سنتتاز یک (PUS1) است که این ژن روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد. موتاسیون missense و جابجایی اسیدهای آمینه T→656C باعث می شوند که این آنزیم ساخته نشود. محل اثر این آنزیم، tRNA است لذا کاهش پَسودویوریدیلایون tRNA را به عنوان اتیولوژی سندرم MLASA ذکر کرده اند^(۳،۶،۹،۱۰،۱۱).

در اکثر بیماران معرفی شده در گزارش های قبلی فقط به همراهی این علایم بسنده شده و یافته های بالینی دیگری ذکر نشده و بیشتر در باره ژنتیک این سندرم و وجود موارد مشابه در خانواده صحبت شده است^(۳،۴،۶،۱۱).

در یکی از مقاله ها، خواهر و برادری که به غیر از علایم یاد شده در این سندرم، میکروسفالی، فیلتروم بلند، High palate، micrognathia و distichiasis (وجود یک ردیف اضافی مژه در لبه داخلی پلک که باعث ساییدگی و زخم قرینه می شود) نیز داشتند، گزارش شده است^(۴). در یکی از موارد قبلی بیمار از نارسایی پانکراس نیز رنج می برد^(۳).

در دو مورد از بیماران گزارش شده قبلی، عقب ماندگی ذهنی و قیافه دیسمورفیک نیز دیده شد که خوشبختانه در بیمار ما این مشکلات وجود نداشت^(۴،۶).

در میوپاتی میتوکندریال پیشرونده، ضعف عضلانی عمدتاً پروگزیمال است که اندام فوقانی به مراتب بیش از اندام تحتانی درگیر می شود اما در بیمار معرفی شده، ضعف عضلانی اصلی در پاها مشاهده شد^(۷).

در یکی از مقالات بیماری با ضعف عضلانی ژنرالیزه و افزایش چشمگیر آنزیم های عضلانی معرفی می شود که در بیوپسی از عضله، ارتشاح لنفوسیت داشته و با میکروسکوپ الکترونی، میوپاتی میتوکندریال وی اثبات می گردد. مؤلف اظهار می کند که بیماریهای میتوکندریال ممکن است میوپاتی های التهابی را تقلید کنند، بنابراین در تشخیص افتراقی پلی میوزیت باید به فکر

میتوکندری از بزرگترین ارگانل های سلولی است که ۲۵٪ از حجم سیتوپلاسم را اشغال می کند و تعداد آن در سلول از چند صد تا چند هزار متغیر است که DNA آن (MtDNA) از DNA هسته ای مجزا می باشد. میزان موتاسیون MtDNA، هفت تا ده برابر DNA هسته است. فعالیت اصلی میتوکندری، فسفوریلاسیون اکسیداتیو است که از طریق فسفوریلاسیون آدنوزین دی فسفات، انرژی به صورت ATP تولید می کند^(۷).

در هر بیمار با درگیری بدون علت قابل توضیح و پیشرونده ارگان های متعدد باید میتوکندریوپاتی ها را در نظر گرفت. بیماریهای میتوکندریال یک سیر مزمن، آهسته پیشرونده دارند که شدت علایم آن از ضعف عضلانی خفیف بعد از فعالیت طولانی تا اسیدوز لاکتیک کشنده نوزادی متغیر بوده و زمان شروع علایم از چند روز اول بعد از تولد تا سنین میانسالی متفاوت است. تقریباً کم و بیش تمام سیستم ها در سیتوپاتی میتوکندریال درگیر می شوند که علایم آن به شرح زیر است:

- ۱) مغز: لکوانسفالوپاتی، سکت، آتروفی، صرع، کلسیفیکاسیون، درگیری نرون محرکه فوقانی، علایم اکستراپیرامیدال
- ۲) سیستم عصبی محیطی: میوپاتی، نوروپاتی، اسیدوز لاکتیک
- ۳) آندوکراین: کوتاه قدی، دیابت، آمنوره، تأخیر بلوغ، هیپوگنادیسم، هیپرلیپیدمی
- ۴) قلب: آریتمی، کاردیومیوپاتی، نارسایی قلب
- ۵) چشم: کاتاراکت، گلوکوم، آتروفی اپتیک، رتینوپاتی
- ۶) گوش: کری، وزوز گوش، سرگیجه محیطی
- ۷) گوارش: استفراغ، اسهال، دیس فاژی، پانکراتیت، نارسایی پانکراس، هپاتومگالی، انسداد کاذب روده
- ۸) کلیه: کیست، نارسایی کلیه
- ۹) مغز استخوان: آنمی سیدروبلاستیک^(۸).

تشخیص بیماریهای میتوکندریال براساس بررسی آنزیم های میتوکندری، اندازه گیری کمپلکس های زنجیره تنفسی، آنالیز موتاسیون DNA میتوکندری و مطالعه دقیق اجزای میتوکندری توسط میکروسکوپ الکترونی است که متأسفانه ما از داشتن آن، که ابزار اصلی تشخیص بیماری های میتوکندریال است، محروم می باشیم.

نیز نرمال شدن سطح CPK تاکنون شد. شاید این تداوم اثر ناشی از برطرف شدن التهاب عضله با کورتن و نقش چشمگیر درمان با استروئید در میوزیت و یا متفاوت بودن ژنتیک این بیمار باشد که نیاز است بررسی بیشتر با ابزارهای تشخیصی دقیق (مطالعه ژنتیکی، اندازه گیری آنزیم های میتوکندری و کمپلکس های زنجیره تنفسی، میکروسکوپ الکترونی و...) که متأسفانه در دسترس ما نیست، صورت گیرد.

میوپاتی میتوکندریال بود^(۱۲). لذا در تشخیص میتوکندریال بودن، میوزیت بیمار ما نیاز به ابزار تشخیصی اصلی که میکروسکوپ الکترونی است بیش از پیش آشکار می گردد. در درمان میوپاتی میتوکندریال ذکر شده که کورتیکواستروئید می تواند باعث بهبودی موقت قدرت عضلانی و نیز نرمال شدن سطح آنزیم های عضلانی شود^(۱۳،۷)، اما اثربخشی کورتن خوراکی خوشبختانه در بیمار ما، تداوم یافت و منجر به راه افتادن کودک و

References

- 1- Richard E. Behrman, M.Kliegman, B. Jenson. *Other microcytic anemia*. Nelson Textbook of Pediatrics, W.B Saunders 2004: 17th ed:1616.
- 2- Rawles JM, Weller RO. *Familial association of metabolic myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia*. Am J Med , 1974 JUN; 56 (6):891-7.
- 3- Casademont J, Barrientos A, Cardellach F, Rotig A, Grau JM, Montoya J, et al. *Multiple deletions of mtDNA in two brothers with sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and in their asymptomatic mother* . Hum Mol Genet 1994 , Nov;3(11):1945-9.
- 4- Inbal A, Avissar N, Shaklai M, Kuritzky A, Schejter A, Ben-David E, et al. *Myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia: a new syndrome*. Am J Med Genet. 1995 Jan 30; 55(3):372-8.
- 5- Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. *Missense mutation in pseudouridine synthase 1 (PUS1) causes mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA)*. Am J Hum Genet. 2004 : Jun; 74(6): 1303-8. Epub 2004 Apr 22.
- 6- Zeharia A, Fischel-Ghodsian N, Casas K, Bykhovskaya Y, Tamari H, Lev D, Mimouni M, Lerman-Sagie T. *Mitochondrial myopathy, sideroblastic anemia, and lactic acidosis: an autosomal recessive syndrome in Persian Jews caused by a mutation in the PUS1 gene*. J Child Neurol. 2005 May;20(5):449-52.
- 7- John H. Menkes. *Metabolic disease of the nervous system*, John H. Menkes, Harvey B. Sarnat, Child Neurology. Philadelphia: Lippincot, 2000, 6 th ed; 135- 147.
- 8- Finsterer J . *Mitochondriopathies* . Eur J Neurol. 2004 Mar;11(3):163-86.
- 9- Casas KA, Fischel – Ghodsian N. *Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia*. Am J Med Genet A. 2004: Mar 1;125(2):201-4.
- 10- patton JR, Bykhovskaya Y, Mengesha E, Bertolotto C, Fischel-Ghodsian N. *Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA): missense mutation in the pseudouridine synthase 1 (PUS1) gene is associated with the loss of tRNA pseudouridylation*. J Biol Chem. 2005: May 20; 280(20):19823-8. Epub 2005 Mar 16.
- 11- Casas K, Bykhovskaya Y, Mengesha E, Wang D, Yang H, Taylor K, Inbal A, Fischel- Ghodsian N. *Gene responsible for mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MSA) maps to chromosome 12q24.33*. Am J Med Genet A. 2004: May 15;127(1):44-9.
- 12- Corrado A , Cantatore FP, Serlenga L, Amati A, Petruzzella V, Lapadula G. *Mitochondrial disease mimicking polymyositis : a case report* . Clin Rheumatol. 2002: Sep ; 21 (5):411-4.
- 13- Fujimoto S, Ueyama H, Mita S, Kumamoto T, Tsuda T. *A case of chronic progressive external ophthalmoplegia presenting as inflammatory myopathy* . Rinsho Shinkeigaku.1998: Mar ; 38(3):228-32.