

چهره‌های درخشان تاریخ پزشکی

دیستروفی دوشن نویسندگان

Venita Jay, Jiri Vajsar

مترجم

مسعود روانبخش
دانشجوی کارشناسی
ارشد ایمنولوژی
دانشکده بهداشت



گزارش مورد

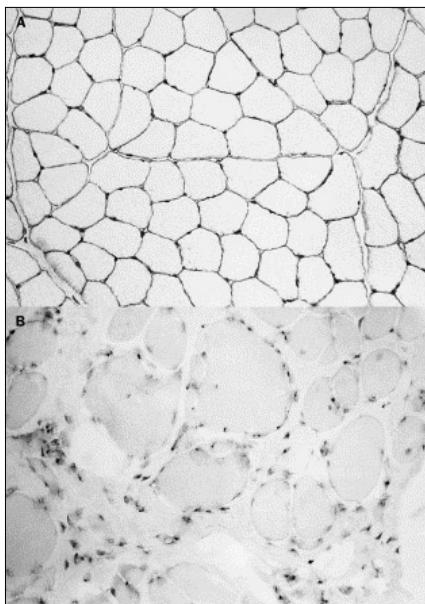
پسر ۵ ساله‌ای که از ۳ سالگی در راه رفتن و دویدن دشواری داشته‌است. دچار خستگی زودرس بوده که از یک‌سال پیش چشمگیرتر شده‌است. پی‌درپی زمین می‌خورد و هنگام بالا رفتن از پله برای بالا کشیدن خود از نرده کمک می‌گیرد. برای برخاستن از وضعیت نشسته مجبور است با فشار دادن دست‌ها به زانو خود را بالا بکشد. از نظر پیشینه خانوادگی، یک دایی با وضعیت مشابه خودش داشته که دچار ضعف عضلانی پیش‌رونده و شدید بوده و در ۲۴ سالگی در اثر نارسایی تنفسی درگذشته‌است. قدرت عضلانی این پسر کاهش متوسط نشان می‌دهد و ضعف بیشتر پراگرمال و در پاها است. عضلات نرمة ساق او بزرگ شده و در لمس سفت هستند و در

رابط‌های پاشنه آشیل جمع‌شدگی دیده می‌شود. بازتاب‌های عمقی تاندون کاهش یافته‌اند. نشانه Gower مثبت دارد و راه رفتن و دویدن او اردک‌وار است (waddling دارد). غلظت‌های کراتین فسفوکیناز بالا بودند ($7532 \mu\text{l}, \text{normal} < 250$). الکتر و کار دیوگرافی واکوکار دیوگرافی‌ها پیرتروفی بطن چپ را نشان دادند. بررسی DNA به روش دانسیتومتری لیزری کامپیوتری با دو گروه پرایمر (CALD M1 و M2) برای شناسایی حذف‌های رایج در ۱۸ اگزون از ۷۹ اگزون دیستروفین منفی بود.

در نمونه بیوپسی عضله اسکلتی (شکل ۱) یک روند دیستروفیک با آتروفی فیبرهای عضلانی، هایپرتروفی، پارگی فیبرها، نکروز و رزئراسیون فیبرهای عضلانی، و فیبروز آنلومیزیال و پری‌میزیال

با انفیلتراسیون چربی دیده شد. بررسی ایمونوهیستوشیمیایی با رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز غیاب دیستروفین (آنتی‌بادی‌های ضد دومن میله‌ای میانی، پایانه N و C) را در نمونه بیوپسی عضله نشان داد (شکل ۱). پسر به فیزیوتراپی فرستاده شد و خانواده‌اش مورد مشاوره ژنتیک قرار گرفتند. در سال‌های بعدی ضعف عضلانی بیمار پیشرفت کرد؛ در ۱۱ سالگی ناچار به استفاده از صندلی چرخدار شد و در ۱۴ سالگی دچار انحراف ستون مهره‌ها (Scoliosis) گردید و به خاطر آن پلاتین گذاری شد. به خاطر ضعف پیش‌رونده عضلات تنفسی، به بیمار تراکئوستومی و

ونتیلیاسیون پیشنهاد شد که بیمار نپذیرفت. بیمار در ۲۲ سالگی در اثر پنومونی درگذشت. شرح حال، و نشانه‌ها و علائم جسمی، همراه با یافته‌های آزمایشگاهی یاد شده در مورد بالا برای دیستروفی عضلانی دوشن جنبه تشخیصی دارند و در پائل خلاصه شده‌اند. ویژگی‌های تاکید شده شامل ضعف عضلانی بی‌امان و پیش‌رونده‌ای که به نارسایی تنفسی یا قلبی و مرگ زود هنگام در میانه دهه سوم زندگی می‌انجامد و همچنین ماهیت وراثتی بیماری با انتقال ژنتیک وابسته به ایکس آن می‌شود.



شکل ۱: رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز دیستروفین: A: در عضله شاهد نرمال B: بیوپسی عضله بیمار به طبیعی بودن اندازه و شکل فیبرها رنگ‌آمیزی ناکسسته غشا برای دیستروفین در عضله شاهد و غیاب کامل دیستروفین در عضله بیمار توجه کنید. همچنین در بیمار شواهدی از گوناگونی آشکار در بزرگی فیبرها، آتروفی، هایپرتروفی، پارگی فیبرها و افزایش کلان آنومیزیال دیده میشود.

دیستروفی عضلانی دوشن

گرچه نام‌گذاری دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) برای شایع‌ترین و شدیدترین دیستروفی عضلانی دوران کودکی به کار برده می‌شود، اما دوشن نخستین فردی نبود که این بیماری را شرح داد. ۱۰ سال پیش از آن‌که دوشن نخستین مورد دیستروفی دوشن‌اش را شرح دهد، یک پزشک لندنی به نام مریون (Meryon) این بیماری را شرح داده بود. با این وجود، دوشن با بررسی عضله بیمار در زیر میکروسکوپ، گزارش و شرح جامعی از ویژگی‌های بالینی و پیشرفت آسیب‌شناسانه بیماری ارائه داد. جداسازی ژن بیمار در DMD و شناسایی محصول ژن، یعنی پروتئین دیستروفین، نقاط عطف مهمی در تشخیص دیستروفی عضلانی بوده‌اند. امروزه، آزمایش DNA برای جستجوی جهش‌های ژن دیستروفین و بررسی دیستروفین در نمونه‌های بیوپسی عضله نقش حیاتی در تشخیص دیستروفیوپاتی‌ها، شامل DMD و هم‌خانواده آن دیستروفی عضلانی بکر (BMD)، و کاربردهای مهمی در مشاوره ژنتیک در خانواده‌های بیمار بازی می‌کند.

کشف ژن رمزدهی‌کننده دیستروفین نه تنها علت DMD را روشن کرد، بلکه به پژوهش در زمینه خانواده رو به گسترش پروتئین‌های متعدد همراه دیستروفین قوت بخشیده است. مجموعه پروتئین‌های همراه دیستروفین شامل زنجیره‌ای از پروتئین‌ها است که از غشای سلول عضله می‌گذرند و بین ماتریکس برون سلولی و اکتین درون سلولی ارتباط برقرار می‌کنند. نقایص در اجزای مجموعه دیستروفین-گلیکوپروتئین در دیستروفی‌های عضلانی گوناگون، از جمله مایوپاتی‌های پراگرمال خفیف‌تر و همچنین ناهنجاری‌هایی که در شدت بالینی خود از DMD تقلید می‌کنند، خاطر نشان شده‌است. شناسایی حذف‌ها یا دپلیکاسیون‌ها با بررسی‌های ژنتیک به وسیله DNA پروب‌ها شناسایی دقیق ناقلین، مشاوره خانوادگی و تشخیص پیش از تولد DMD را امکان‌پذیر می‌کند. اما ممکن است شناسایی جهش‌های نقطه‌ای ظریف در یک ژن بزرگ با روش‌های کنونی دشوار باشد، مانند آنچه در مورد یاد شده گفته شد. بنابراین، سنجش دیستروفین جایگاه مهمی در تشخیص دیستروفی‌های Xp21 و تمایز آن‌ها از سایر دیستروفی‌های

می‌تواند در تشخیص دیستروفی عضلانی مادرزادی سودمند باشد، به ویژه در نمونه‌های بیوپسی مراحل نخستین که شاید یافته‌های غیر اختصاصی بلون آسیب شناسی ویژه دیستروفین نشان دهند.

میراث دوشن

بی‌شک سرچشمه مصیبت دیستروفی عضلانی به روزگار باستان می‌رسد. اما نخستین اوصاف بالینی آن، دست کم در زبان انگلیسی، شاید به قرن نوزدهم برسد. احتمالاً Charles Bell، که برای شرح فلج (فلج Bell)، موردی از دیستروفی عصب صورت مشهور است (فلج Bell)، موردی از دیستروفی عضلانی را در سال ۱۸۳۰ شرح داده است. افتخار گزارش ضعف عضلانی پیش‌رونده و حجیم شدن عضله در دو برادر در سال ۱۸۳۸ به Gioja و Coste از شهر ناپل داده شده‌است. در سال ۱۸۴۷، Partridge موردی از یک پسر جوان که از بیماری عضلانی پیش‌رونده رنج می‌برد را ارائه داد؛ در نکروپسی (اتوپسی)، در بافت عضله ذرناسیون چشم‌گیر چربی دیده می‌شد. به همین ترتیب، Little در همان سال به جایگزینی چربی به جای عضله در نکروپسی پسری با تحلیل عضله و راه رفتن غیر

طبیعی اشاره کرد. برادر این پسر نیز بیماری یکسانی داشت. این گزارش‌های آغازین، که بیشترین سازگاری را با یک دیستروفی عضلانی بیمارکننده پسران و جایگزینی چربی به جای بافت عضله دارند، در یک مورد پیشرفته دیستروفی دور از انتظار نیست.

ادوارد مریون (۱۸۸۰-۱۸۰۹) از بیمارستان سنت توماس لندن نخستین کسی بود که شرح کامل و روشنی از DMD ارائه داد. مریون در شهرهای پاریس و لندن پزشکی خواند و درجه MD خود را در سال ۱۸۴۴ دریافت کرد. در سال ۱۸۵۱ مریون مکاتبه‌ای با انجمن پزشکی سلطنتی و انجمن جراحی داشت که سال بعد به چاپ رسید. این بیماران در برگیرنده هشت پسر بیمار از سه خانواده بودند

که یکی از آنها قبلاً در سال ۱۸۴۷ به وسیله Partridge گزارش داده شده بود. مریون در شناسایی سرشت خانوادگی این بیماری و گرایش آن به بیمار کردن پسران پیشگام‌تر از دیگران بود. مریون در سال ۱۸۶۴ در کتاب خود به نام پژوهش‌های عملی و آسیب شناسانه روی اشکال گوناگون فلج خانوادگی با چهار پسر خاله مبتلا و انتقال از سه خواهر را شرح داد. وی در بررسی

نکروپسی عضله به گلبول‌های چربی، ذرناسیون گرانولار، و تخریب فیبرهای مخطط اولیه اشاره کرد که بی‌شک نشانگر جایگزینی چربی و بیماری پیشرفته رشته‌های عضلانی است. بنابراین، مریون این دیستروفی را ده سال پیش از دوشن شرح داده است.



شکل ۲: گیوم بنیامین آماند دوشن

گیوم بنیامین آماند دوشن (۱۸۷۵-۱۸۰۶؛ شکل ۲) در بولونی فرانسه دیده به جهان گشود. پدرش ناخدای کشتی بود و آرزو داشت که پسرش نیز راه او را در پیش گیرد. اما دوشن تحصیل پزشکی در دانشگاه پاریس را برگزید. پایان نامه دکترای او درباره سوختگی‌ها بود. دوشن پس از پایان تحصیلات در سال ۱۸۳۱ به بولونی بازگشت تا

پزشک خانواده شود و بیش از ده سال بین ماهی‌گیران به طبابت پرداخت. دوشن در سال ۱۸۴۲ به پاریس بازگشت تا باقی زندگی را به پژوهش درباره بیماری‌های عصبی - عضلانی بپردازد. دوشن در پاریس یک شغل غیر رسمی داشت، وی انبوهی از اطلاعات بالینی اندوخته بود اما هرگز منصب آکادمیک نداشت. او به دور از بار وظایف آکادمیک یا فشار تعهدات آکادمیک پژوهش‌های خود را درباره بیماری‌های عصبی - عضلانی و هم‌چنین گستره وسیعی از دیگر بیماری‌های عصبی پی گرفت. او هر بامداد به سرکشی یک یا چند بیمارستان می‌رفت و اغلب برای پی‌گیری روند طبیعی یک بیماری رد بیماران را از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر می‌گرفت. دوشن شیفته الکتریسیته بود، هم برای اهداف تشخیصی و هم درمانی. وی ماشینی برای تحریک اعصاب و عضلات ساخت. او روش‌های میکروسکوپی و عکاسی را آموخت. تجربیات بالینی شگفت‌آور او در کتاب الکتریزاسیون لوکالیزه (L'Electrisation Localisée) خلاصه شدند، که سومین و آخرین ویرایش آن در سال ۱۸۷۲ به چاپ رسید.

توصیف‌های بالینی او شامل موضوعات گسترده‌ای بودند مانند فلج بولبار پیش‌رونده، فلج سرما، کری عصبی، بیماری مخچه، فلج اطفال، ساز و کار حالت چهره، فلج‌های هیستریک، واندامواره (Prosthesis) عضله. دوشن کتاب فیزیولوژی حرکات (Physiologie des mouvements) را نیز نوشت. G. V. Poore در سال ۱۸۸۳ بسیاری از آثار دوشن را برای مجله New Sydenham society گردآوری و ترجمه کرد. دوشن در سال ۱۸۶۱ نخستین مورد دیستروفی خود را، که اکنون نام او را با خود دارد، با عنوان پاراپلژی هایپرتروفیک دوران کودکی با علت مغزی (Paraplegie hypertrophique de l'enfance de cause cerebrale) شرح داد. دوشن در آغاز به خاطر اختلال مغزی که در کودکان بیمار دیده می‌شود تصور کرد که بیماری سرچشمه مغزی دارد. او در سال ۱۸۶۲ تعدادی از عکس‌های بالینی برجسته خود را از این بیماری در آلبوم عکس‌های آسیب شناسی (Album de photographies pathologiques) خود به چاپ رسانید. همراهی دو مشاهده متناقض، یعنی فلج و هایپرتروفی عضله، دوشن را بسیار شگفت زده کرد. وی در سال ۱۸۶۵ ابزاری برای بیوپسی

3. Jay V, Becker LE, Ackerley C, Ray P.

Dystrophin analysis in the diagnosis of childhood muscular dystrophy: an immunohistochemical study of 75 cases. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 635-57

4. Worton R. Muscular dystrophies: diseases of the Dystrophin-glycoprotein complex. *Science* 1995; 270: 755-56

5. poore GV. Selections from the clinical works of Dr Duchenne (de Boulogne). London: The new sydenham Society, 1883.

THE LANCET. Vol 357. February 17, 2001

- ضعف عضلانی پیشرونده، بیشتر پراگرمال
- آغاز بیماری بین ۲ تا ۴ سالگی
- >۹۵٪ بیماران تا ۱۲ سالگی ناچار به استفاده از صندلی چرخدار می شوند
- مرگ بین ۱۵ تا ۲۵ سالگی
- میزان های گوناگونی از عقب افتادگی ذهنی
- گرفتاری قلبی رایج است
- بلریختی (دفرمیت) های ارتوپدیک
- هایپرتروفی نرمه ساق
- بالا بودن غلظت کراتین فسفوکیناز
- نقص دیستروفین در عضله
- بیماری وراثتی وابسته به ایکس
- جهش ها در ژن Xp

پانل: دیستروفی عضلانی دوشن

References

1. Brown RHJ, Hoffman EP. Molecular biology of Duchenne muscular dystrophy. *Trends in Neurol Sci* 1988; 11: 450-54
2. Gutmann DH, Fischbeck KH. Molecular biology of Duchenne and Becker's muscular dystrophy: clinical applications. *Ann Neurol* 1989; 26:

ساخت: "ابزار کوچکی ساخته و نام آنرا سوراخ کن بافت گذاشته ام، من با این وسیله تکه های کوچکی از بخش های عمقی عضلات را با درد ناچیز نمونه برداری کرده ام." او با این سوراخ کن بافت توانست آسیب شناسی عضله را در یک کودک مطالعه کند: "هایپرپلازی بافت همبند بینابینی با تولید کم یا بیش بافت فیبروز ضایعه آنا تومیک اساسی عضلات در فلج با هایپرتروفی دروغین است."

دوشن در گزارشی که در سال ۱۸۶۸ منتشر کرد، بنابر مطالعه اش روی ۱۳ مورد، شرح جامعی از این بیماری به دست داد. او توجه پژوهشگران را به بزرگی غیرعادی عضله و فیبروز شدید جلب کرد

(paralysie myosclerosique) و اصطلاح فلج عضلانی با هایپرتروفی دروغین را پیشنهاد کرد که به وسیله Gower همگانی شد. تا سال ۱۸۷۰، دوشن ۴۰ مورد از بیماری را دیده بود. او سه مرحله را در بیماری شرح داده بود، سستی حرکات، هایپرتروفی آشکار و سرانجام فلج. نمونه های بیوپسی عضله او تجمع تدریجی فیبروز و در مراحل بعدی جایگزینی چربی به جای بافت عضله را نشان دادند. او به سرشت

وخیم بیماری اشاره کرد و این که

بیماری در پسران شایع تر است. او در سال ۱۸۷۱ بخت آزمایش نخاع یک بیمار را به دست آورد و به نبودن هیچ گونه ضایعه عصبی اشاره کرد.

دوشن در شصت و نهمین سال تولدش بر اثر خونریزی مغزی درگذشت. پیشه ی حرفه ای دوشن یگانه بود، او در پاریس پزشک بزرگی به شمار می رفت که گرچه عضو هیچ موسسه خاصی نبود اما در همه ی آن ها از او خوشامدگویی می شد. او هیچ علاقه ای به دریافت نشان و مدال از انجمن های شناخته شده یا به دست آوردن مناصب آکادمیک بزرگ نداشت. دوشن هنگام مرگ به عنوان یک دانشمند تراز اول و نوآور پزشکی شناخته شده بود.