

دیستروفی عضلانی

۳۰ مارس ۲۰۰۷

نویسنده: Twee Do استادیار بخش جراحی ارتوپدی کودکان، بیمارستان مرکز پزشکی کودکان سینسیناتی، کالج پزشکی دانشگاه سینسیناتی آمریکا

برگردان به فارسی: مسعود روانبخش، کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی پزشکی، عضو کمیته آموزشی انجمن حمایت از مبتلایان به دیستروفی عضلانی ایران (IMDA)
زیر نظر: دکتر علیرضا روانبخش، دکترای حرفه‌ای علوم آزمایشگاهی، ریاست کمیته آموزشی انجمن حمایت از مبتلایان به دیستروفی عضلانی ایران (IMDA)

a_ravanbakhsh@yahoo.com

r_massoud49@yahoo.com

مقدمه

تاریخچه. دیستروفی عضلانی (MD) به گروهی از اختلالات عضلانی ارثی غیرالتهابی و اما پیشرونده و بدون اختلال در سیستم اعصاب مرکزی یا محیطی گفته می‌شود. بیماری، عضلات را گرفتار کرده و با تخریب (دژنراسیون) قطعی فیبرهای عضله همراه بوده و شواهد ناهنجاری‌های (aberrations) ریخت‌شناسانه دیده نمی‌شود.

نخستین گزارش تاریخی درباره دیستروفی عضلانی در سال ۱۸۳۶ به وسیله گنت و جیوجا داده شد. آنها دو برادر را شرح دادند که ضعف عضلانی پیشرونده آنها در ده سالگی آغاز شده بود. این دو برادر در مراحل بعدی بیماری، دچار ضعف عمومی و هیپرتروفی در چند گروه از عضلات خود شدند؛ آنچه که امروزه به عنوان ویژگی‌های نوع خفیف‌تری از دیستروفی به نام دیستروفی عضلانی بکر برشمرده می‌شوند. اما در آن زمان، بسیاری به غلط تصور کردند که گنت و جیوجا به شرح بیماری سل (توبرکولوز) پرداخته‌اند؛ بنابراین، کشف آنها جدی گرفته نشد.

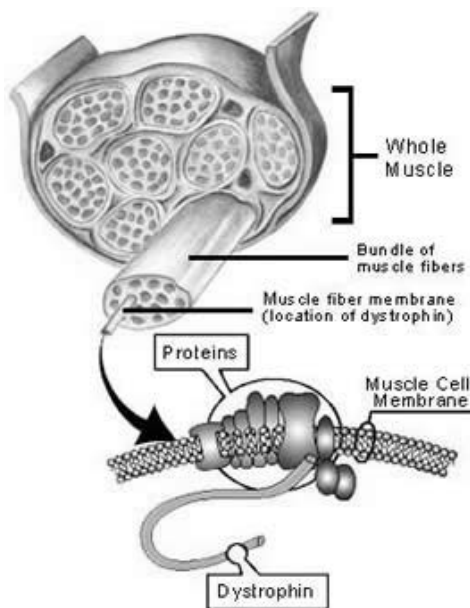
در سال ۱۸۵۲، مریون در گزارش خود به شرح مفصل خانواده‌ای با چهار پسر مبتلا پرداخت که همگی دچار تغییرات عضلانی چشمگیر شده و در عین حال هنگام نکرپسی هیچ گونه اختلال در سیستم اعصاب مرکزی آنها دیده نشد. سپس مریون تک‌نگاری (Monograph) جامعی درباره دیستروفی عضلانی نوشت و حتا تا آنجا پیش رفت که می‌خواست نقص سارکولمایی را به عنوان مسبب اختلال یادشده پیشنهاد کند. از این گذشته، این فرض را مطرح کرد که دیستروفی عضلانی به روش انتقال ژنتیکی و از زنان منتقل شده و فقط مردان را مبتلا می‌کند.

سپس گیوم بنیامین آماند دوشن عصب‌شناس فرانسوی، که پیش‌تر به واسطه کاربرد فارادیسم (استفاده از جریان‌های الکتریکی برای تحریک عضلات و اعصاب) در درمان اختلالات عصبی به شهرت رسیده بود، درباره نخستین مورد دیستروفی عضلانی مقاله‌ای نوشت. او در سال ۱۸۶۸، درباره سیزده بیمار مبتلا به نوعی بیماری که او «فلج عضلانی سودوهیپرتروفیک» (Paralysie musculaire pseudo-hypertrophique) نامیده بود شرح جامعی به نگارش

درآورد. به احترام دوشن و به خاطر پژوهش‌های گسترده ایشان درباره فارادیسم و کمک‌های شایان به درک بهتر بیماری‌های عضله، یکی از شدیدترین و شاخص‌ترین (کلاسیک‌ترین) اشکال دیستروفی عضلانی - دیستروفی عضلانی دوشن - نام وی را بر خود دارد.



پیدایش و پیشرفت روش‌های زیست‌شناسی مولکولی اساس وراثتی همه انواع دیستروفی عضلانی را بهتر از هر زمان روشن کرده است؛ و آن عبارت است از نقص در رمز وراثتی پروتئینی چهارصدویست‌وهفت کیلودالتونی مربوط به سلول‌های عضله اسکلتی به نام دیستروفین (Dp427). این نقایص باعث تظاهرات گوناگونی مانند ضعف و سودوهیپرتروفی می‌شود که معمولاً در دیستروفی عضلانی دیده می‌شوند. دیستروفین در عضلات صاف قلبی و در مغز نیز یافت می‌شود (در بعضی از بیماران عقب‌افتادگی ذهنی خفیف دیده می‌شود).



مشکل چیست؟ با وجود تفاوت‌های اندک، همه انواع دیستروفی عضلانی در یک چیز اشتراک دارند و آن ضعف عضلانی پیشرونده‌ای است که گرایش به طی نمودن مسیر پروکسیمال به دیستال دارد، گرچه تعدادی میوپاتی دیستال نادر نیز هستند که بیشتر باعث ضعف دیستال می‌شوند. کاهش پیشرونده قدرت عضلانی در بیماران ممکن است توانایی حرکتی آنها را کم کرده و سرانجام عملکردهای قلبی‌عروقی را کاهش دهد.

۱۹۹۱). دیستروفی عضلانی بکر از نظر فراوانی مقام دوم را داشته و میزان بروز آن یک مورد در هر سی هزار نوزاد پسر زنده‌زاد است (شاپیرو و اسپچت، ۱۹۹۳). انواع دیگر دیستروفی عضلانی نادرند. برای مثال، دیستروفی عضلانی کمر بند شانه‌ای (LGMD) فقط یک‌وسه‌دهم درصد از موارد دیستروفی عضلانی را شامل می‌شود.

بین‌المللی. میزان بروز بین‌المللی بیماری در مورد بیشتر دیستروفی‌ها شبیه ایالات متحده است، به جز دیستروفی عضلانی چشمی حلقی (Oculopharyngeal) که در کانادایی‌های فرانسوی تبار شایع‌تر از گروه‌های دیگر است (پرت و میرز، ۱۹۸۶). دیستروفی عضلانی دیستال در سوئد شایع‌تر است.

سبب‌شناسی

طبقه‌بندی انواع دیستروفی عضلانی

اتیولوژی دیستروفی عضلانی اختلال در رمز وراثتی پروتئین‌های خاص عضله است. همه این پروتئین‌ها بر اساس فنوتیپ بالینی، آسیب‌شناسی و شیوه وراثت دسته‌بندی شده‌اند. دیستروفی عضلانی از الگوهای وراثت وابسته به جنس، اتوزومال مغلوب و اتوزومال غالب پیروی می‌کند. هر گروه از دیستروفی‌های عضلانی ارثی (که در زیر شرح داده شده‌اند) چند اختلال را در بر می‌گیرد. این اختلالات از روی نمود بالینی و آسیب‌شناسی، از یکدیگر تشخیص داده می‌شوند.

دیستروفی‌های عضلانی ارثی عبارتند از:

الف. دیستروفی‌های عضلانی وابسته به جنس شامل:

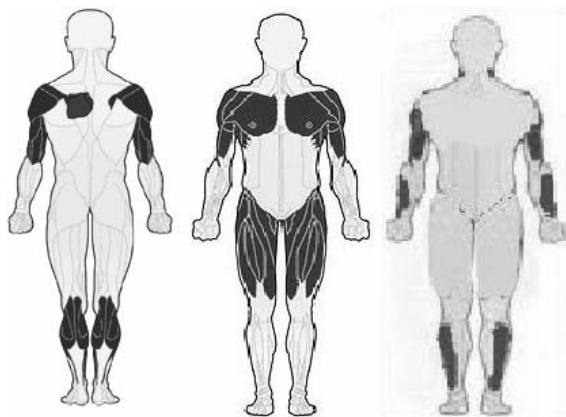
- دوشن (DMD)
- بکر (BMD)
- امیری - دیرفوس

ب. دیستروفی‌های عضلانی اتوزومال غالب شامل:

- فاسیواسکاپولوهومورال
- دیستال
- اکولار
- اکولوفارنژیال

ج. دیستروفی عضلانی اتوزومال مغلوب شامل دیستروفی

عضلانی کمر بند شانه‌ای (LGMD)



از این گذشته، بد نشستن و بد ایستادن در اثر ضعف عضلانی و عدم تعادل، ممکن است باعث انقباض‌های ساختمانی بافت نرم و بدریختی‌های ستون مهره‌ها شود، که در کل دست به دست هم داده و کارایی فرد و طول عمر را کاهش می‌دهند. انقباض‌های اسبی (Equinovarus) در آغاز به صورت بدریختی‌های دینامیک ارتجاعی بوده و اندک اندک تبدیل به انقباض‌های سفت می‌شوند. این تغییر آناتومیک جلوی راه رفتن طبیعی، کفش پوشیدن صحیح و حمل و نقل (نحوه بردار و بگذار کردن بیماران و بلند کردن آنها از روی صندلی چرخ‌دار) را می‌گیرد.



به محض ناچار شدن بیماران به استفاده از صندلی چرخ‌دار، انقباض‌ها رو به وخامت گذاشته و پیشرفت اسکولیوز (انحراف جانبی ستون مهره‌ها) سریع‌تر می‌شود. به طور متوسط، به ازای هر ده درجه افزایش اسکولیوز توراسیک، ظرفیت حیاتی (FVC) در حدود چهار درصد کاهش می‌یابد (هافمن و همکاران، ۱۹۸۷). در بیماری که پیشاپیش دچار ضعف سیستم قلبی‌ریوی شده، چنین کاهش در ظرفیت حیاتی می‌تواند به سرعت شکل کشنده به خود بگیرد.

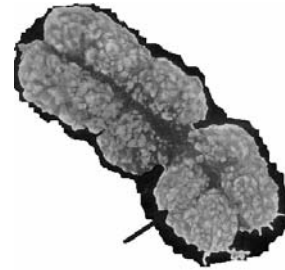
بنابراین، هدف از پایش ارتوپدیک این است که بیماران تا آنجا که ممکن است سال‌های بیشتری توانایی راه رفتن را حفظ کنند. برای نیل به این هدف، درباره انقباض‌ها و انحراف ستون مهره‌ها به ترتیب می‌توان از روش آزاد کردن بافت نرم و تثبیت زودهنگام ستون مهره‌ها استفاده کرد.

فراوانی

ایالات متحده. میزان بروز دیستروفی‌های عضلانی بسته به نوع دیستروفی متفاوت است. دیستروفی عضلانی دوشن شایع‌ترین دیستروفی عضلانی است که دارای الگوی وراثت وابسته به جنس مغلوب بوده و از هر سه‌هزار و پانصد نفر نوزاد پسر زنده‌زاد یک مورد را مبتلا می‌کند (دوبویوتز، ۱۹۹۵؛ امیری، ۱۹۹۳). یک سوم موارد بیماری در اثر جهش‌های خودبه‌خودی جدید روی می‌دهد (امیری،

نقایص ژنتیک و دیستروفین

در اشکال وابسته به جنس دیستروفی عضلانی، مانند دوشن و بکر، بازوی کوتاه کروموزوم ایکس (Xp) نقص دارد. هافمن و همکاران جایگاه ژنتیک ژن دیستروفین را در ناحیه Xp21 شناسایی کردند، که تقریباً دو میلیون جفت باز را در بر می‌گرفت. این ژن، Dp427 را رمزگذاری می‌کند که جزئی از اسکلت سلولی (Cytoskeleton) غشای سلول است.



دیستروفین، علاوه بر عضلات اسکلتی، در عضلات صاف و عضلات قلبی و همچنین مغز یافت می‌شود. بزرگ بودن اندازه ژن دیستروفین، سادگی وقوع جهش‌های خودبه‌خودی جدید را (چنانچه در دیستروفی عضلانی دوشن دیده می‌شود) توجیه می‌کند. از این گذشته، احتمال وقوع اشتباه در ساخت پروتئین در محل‌های مختلف از زنجیره پلی‌پپتیدی در مورد چنین ژن غول‌آسایی بیشتر است. نقایص برهم‌زننده قاب‌خوانش ترجمه یا توالی پروموتور که آغازگر سنتز دیستروفین است، باعث ایجاد پروتئین ناپایدار و غیرمؤثری می‌شود که در دیستروفی‌ها از جمله دیستروفی عضلانی دوشن دیده می‌شود. گسیختگی روند ترجمه در توالی‌های پایین‌دست‌تر منجر به تولید پروتئین‌های با وزن مولکولی پایین‌تری می‌شود که گرچه تولید می‌شوند، اما فعالیت کمتری داشته و باعث نوع خفیف‌تری از بیماری به نام دیستروفی عضلانی بکر (BMD) می‌شود.

دیستروفی عضلانی امیری - دریفوس، مانند دیستروفی عضلانی دوشن، یک اختلال وابسته به جنس مغلوب است، اما در این بیماری بازوی بلند کروموزوم ایکس در لوکوس q28 نقص دارد. با این وجود، بعضی از نویسندگان مواردی از یافته‌های مشابه را در امیری - دریفوس گزارش دادند که از الگوی وراثتی اتوزومال غالب پیروی می‌کردند (میلر و همکاران، ۱۹۸۵). اما این یافته را بیشتر می‌توان یافته‌ای نایجا (Aberration) دانست تا موردی طبیعی از دیستروفی عضلانی امیری - دریفوس.

در انواع اتوزومال مغلوب مانند دیستروفی عضلانی کمر بند شانه‌ای (LGMD)، نقص ژنتیک در لوکوس 13q12 واقع شده است. در دیستروفی عضلانی اتوزومال غالب فاسیواسکاپولوهومورال (صورتی کتفی بازویی)، لوکوس 4q35 نقص دارد. و بالاخره، در دیستروفی عضلانی دیستال، لوکوس‌های 2q12 تا 2q14 دچار نقص شده‌اند.

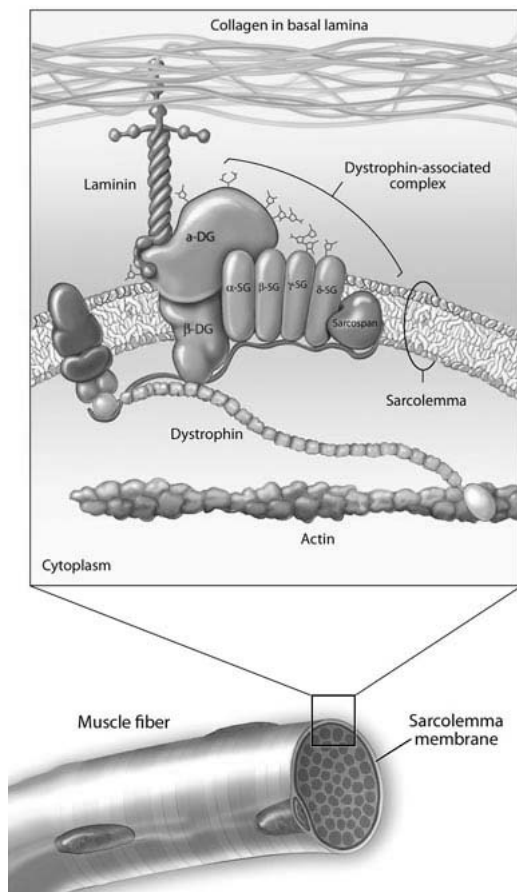
پاتوفیزیولوژی پروتئین‌های متعددی در برهم‌کنش‌های پیچیده غشای سلول عضله (سارکولم) با محیط برون‌سلولی نقش دارند.

دیستروفین و گلیکوپروتئین‌های وابسته به دیستروفین (DAGs) در حفظ پایداری سارکولم نقش مهمی دارند.

ژن دیستروفین در بازوی کوتاه کروموزوم ایکس در نزدیکی لوکوس p21 قرار گرفته و پروتئین بزرگ Dp427 را رمزگذاری می‌کند، که دارای سه هزار و شصت و هشتاد و پنج اسید آمینه است.

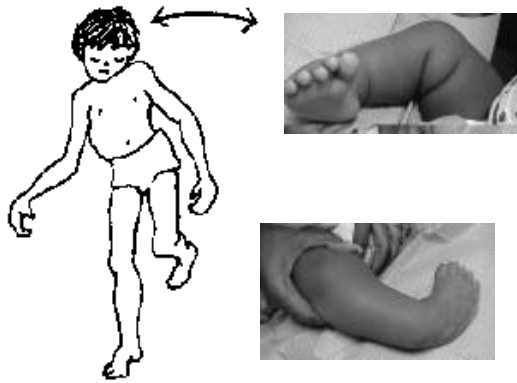
دیستروفین فقط حدود دوصدم درصد از پروتئین‌های موجود در عضله مخطط را در بر می‌گیرد، اما در حفظ انسجام غشای عضله اهمیت به‌سزایی دارد (هافمن و همکاران). دیستروفین به صورت هتروترامر در کاستومرهای عضلات اسکلتی تجمع یافته، و همچنین در پایانه N خود با اکتین و در پایانه C با مجموعه DAG همراه شده و مجموعه پایداری را تشکیل می‌دهد که با لامینین در ماتریکس برون‌سلولی برهم‌کنش می‌دهد. فقدان دیستروفین منجر به ناپایداری این گونه ارتباطات در سلول شده و موجب نشت پیشرونده اجزای درون‌سلولی به خارج از سلول می‌شود؛ اینها همه باعث افزایش مقدار کراتین فسفوکیناز (CPK) شده که یکی از آزمون‌های روتین بیوشیمی در Workup بیماران دیستروفی عضلانی دوشن به شمار می‌رود.

اشکال کم‌فعال‌تر دیستروفین ممکن است هنوز به عنوان لنگرهای سارکولمایی عمل کنند، اما نمی‌توانند به طور موثر ورود و خروج مواد را در سلول عضله تنظیم کنند و در نتیجه مقداری از مواد درون‌سلولی به خارج نشت می‌کند. این همان شکل کلاسیک دیستروفی بکر است. در هر دو نوع دیستروفی عضلانی دوشن و بکر، واحدهای سلول عضله به تدریج مرده و ماکروفاژها به محل هجوم می‌آورند. گرچه روند آسیب سلولی را در دیستروفی عضلانی وابسته به سیستم ایمنی ندانسته‌اند، اما آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I روی غشای عضلات دیستروفیک یافت شده‌اند؛ این ویژگی، عضلات یادشده را به حملات با واسطه سلول T حساس می‌کند.



مدرسه (مثل سوار شدن به اتوبوس، بالا رفتن از پله، و حرکات متقابل طی فعالیت‌های مدرسه‌ای)، توجه به بیماری افزایش یافته و بیماری در تمام کودکان بیمار تشخیص داده می‌شود.

ویژگی زودرس دیگر عبارت است از ناهنجاری در شیوه راه رفتن، که به طور کلاسیک Waddling (اردکوار راه رفتن) نامیده شده و شامل گشاد راه رفتن همراه با افزایش غیرعادی قوس کمر (Hyperlordosis) و پنجه‌روی می‌شود. علت آن ضعف عضلات سرینی بزرگ و سرینی میانی و ناتوانی بیمار در حمایت از ایستادن روی یک پا است. بدین ترتیب، کودک برای حفظ تعادل در مرکز گرانش بدنش، به یک طرف یله شده و این حرکت در هر قدم تکرار می‌شود. ضعف در عضله بازکننده لگن نیز باعث کج شدن لگن به جلو می‌شود، که برای حفظ ایستایی، قوس ستون مهره‌ها دچار افزایش غیرعادی (Hyperlordosis) می‌شود. سپس کودک شروع به پنجه‌روی می‌کند، چون عمودی ایستادن با پای آسیبی (Equinus) آسان‌تر از پای صاف است؛ گرچه هنوز در این مرحله ابتدایی از بیماری کوتاه‌شدگی واقعی زردپی آشیل وجود ندارد.



به تدریج، دشواری محسوس در قدم برداشتن کودک مشاهده می‌شود. اغلب، زمین خوردن‌های پیاپی بدون سکندری خوردن روی می‌دهد، که در توصیف آن گفته شده که گویا پاها از زیر بدن کودک جارو می‌شوند. سپس کودک اندک اندک در برخاستن از وضعیت نشسته یا تاق‌باز مشکل پیدا کرده و فقط با نشان دادن نشانه گاور (Gower sign) می‌تواند برخیزد (ادامه مقاله خواننده شود).

نشانه گاور یکی از یافته‌های کلاسیک در معاینه جسمی بیماران دیستروفی عضلانی بوده و پیامد ضعف در عضلات پروکسیمال لگن کودک است. کودک برای برخاستن از وضعیت تاق‌باز باید روی آرنج‌ها و زانوهایش دمر شود. سپس، زانوها و آرنج‌ها برای بلند کردن بدن از زمین باز می‌شوند. آنگاه، دست‌ها به تدریج روی پاها بالا آورده می‌شوند تا مرکز گرانش بدن را روی پاها بیاورند. در این لحظه، ممکن است کودک یک دست را رها کرده و در حالی که پاهای خود را به آرامی جابجا می‌کند، از حرکت سکان‌مانند دست دیگر خود برای رسیدن به وضعیت ایستاده استفاده کند. گرچه نشانه گاور یافته‌ای کلاسیک در معاینه جسمی بیماران دیستروفی عضلانی دوشن است، اما به هیچ وجه نشانه بیماری

از روش هیبریدیزاسیون انتخابی با آنتی‌بادی مونوکلونال برای شناسایی سلول‌های T سایتولیتیک و همچنین ماکروفاژهای مهاجم استفاده شد؛ کمپلکس‌های حمله به غشا با واسطه فعال شدن کمپلمان نیز در عضلات دیستروفیک شناسایی شدند. با گذشت زمان، پوسته عضلات مرده با انفیلترای فیبر- چربی جایگزین شده و از نظر بالینی به صورت هیپرتروفی کاذب عضله پدیدار می‌شود. کمبود عضلات کارآمد باعث ضعف و سرانجام کوتاه شدن عضلات می‌شود.

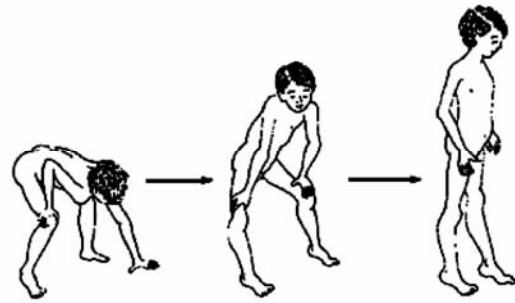
انواع دیگر دیستروفی عضلانی به علت تغییرات در رمزگذاری یکی از پروتئین‌های کمپلکس DAG به وجود می‌آیند. جایگاه‌های ژنتیک رمزگذار هر یک از پروتئین‌های کمپلکس DAG بیرون از کروموزوم‌های ایکس قرار دارند. نقایص ژنتیک در این محصولات پروتئینی نیز منجر به تغییرات در تراوایی غشا می‌شوند؛ با این وجود، به خاطر تفاوت اندک در سازوکار عملکرد و نیز جایگاه این محصولات ژنی در بدن، تاثیرات همراه دیگری نیز مانند آنچه در دیستروفی‌های اکولار و کمربندشانه‌ای دیده می‌شود وجود دارد.

بالینی. در دیستروفی عضلانی دوشن، هنگام تولد هیچ گونه ناهنجاری در بیمار گزارش نشده است و تظاهرات ضعف عضلانی تا زمانی که کودک آغاز به راه رفتن نکرده است نمایان نمی‌شوند؛ مگر اینکه پیش از آن بیماری در یکی از فرزندان دیگر خانواده تشخیص داده شده باشد تا توجیهی باشد بر وجود بیماری در فرزندان تازه. سه نقطه عطف زمانی مهم در زندگی مبتلایان به دیستروفی عضلانی دوشن وجود دارد که عبارتند از: زمان شروع راه رفتن، هنگام از دست دادن توانایی راه رفتن، و سرانجام زمان مرگ.

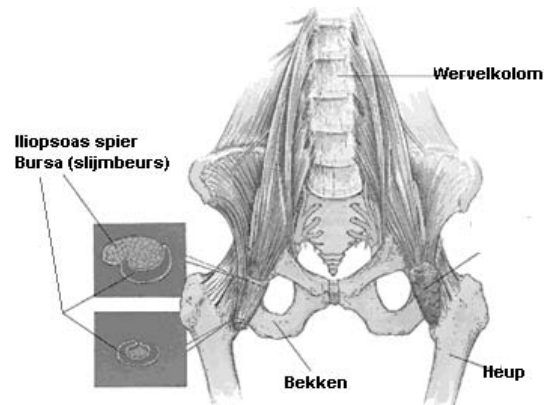
نقاط عطف حرکتی کودک ممکن است در بالاترین حدود طبیعی بوده یا تاخیر اندکی در آنها دیده شود. علت تاخیرها ممکن است ضعف ارثی عضلات باشد، اما بخشی از آن شاید ریشه در گرفتاری مغزی داشته باشد. گرچه مدت‌هاست که اختلال عقلانی در دیستروفی عضلانی شناخته شده است، اما در آغاز تصور می‌شد که این اختلال نتیجه محدودیت فرصت‌های آموزشی فراروی بیماران است (پروسر و همکاران، ۱۹۶۹). بررسی‌های روان‌سنجی از آن زمان تا کنون کمتر بودن قطعی بهره هوشی (IQ) را در بیماران دیستروفی عضلانی دوشن با وجود یکسان‌سازی فرصت‌های آموزشی نشان داده است (لیبوویتز و دوبوویتز، ۱۹۸۱). میانگین IQ در بیماران دیستروفی عضلانی دوشن هشتادوپنج است، در مقایسه با یکصدوپنج برای جمعیت سالم با بهره‌گیری از مقیاس هوش بزرگسالان وچسler (WAIS) (دوبوویتز، ۱۹۹۵؛ پروسر و همکاران؛ لیبوویتز و دوبوویتز).

علاوه بر نقایص ذهنی، نقطه عطف حرکتی دیگری که دچار تأخیر می‌شود سن به راه افتادن کودک بیمار است. کودکان مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن معمولاً تا حدود هجده ماهگی یا بیشتر آغاز به راه رفتن نمی‌کنند. در بررسی انجام شده توسط دوبوویتز (۱۹۹۵)، هفتادوپنج درصد کودکان مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن تظاهرات بیماری را تا چهار سالگی نشان دادند. تا پنج سالگی، با مشکل پیدا کردن کودک در انجام کارهای مربوط به

(Pathognomic) دوشن نیست؛ انواع دیگر دیستروفی عضلانی و اختلالات همراه با ضعف پروکسیمال نیز این نشانه را دارند.



کودک گرچه هنوز توانایی راه رفتن دارد اما ممکن است درمیتی‌های اندکی، شامل درمیتی خاصه‌ای کمری (Iliopsoas) یا کشیدگی زردپی آشیل، داشته باشد. اگر کودک ایستایی نامتقارن داشته باشد، احتمال وجود اسکولیوز (انحراف طرفی ستون مهره‌ها) نیز می‌رود. گرفتاری دست‌ها به ندرت در آغاز روی می‌دهد، گرچه شاید در آزمایش دستی قدرت عضلانی، ضعف عضلات پروکسیمال بازو مشهود باشد. هنگامی که در مراحل بعدی دیستروفی عضلانی دوشن گرفتاری دست‌ها پیش می‌آید، حالت متقارن داشته و با ضعف بیستال همراه است، که معمولاً در پی آن وضعیت کودک بدتر شده و به سمت وابستگی به صندلی چرخ‌دار پیش می‌رود.



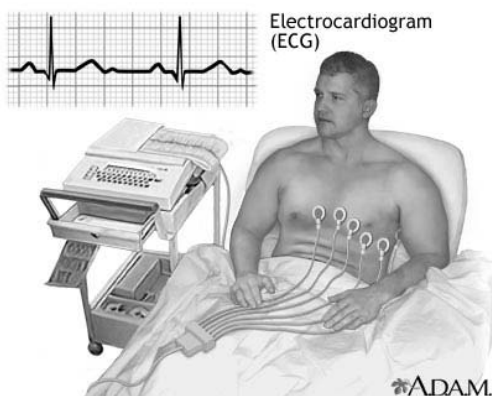
دومین مرحله مهم در دیستروفی عضلانی دوشن از دست دادن توانایی راه رفتن است. این وضعیت معمولاً بین سنین هفت تا سیزده سالگی روی داده و البته برخی بیماران حدود شش سالگی به صندلی چرخ‌دار وابسته می‌شوند. اگر کودک مبتلا به دیستروفی عضلانی پس از سیزده سالگی هنوز توانایی راه رفتن داشته باشد، باید در تشخیص دیستروفی عضلانی دوشن تجدید نظر کرد، چون چنین بیمارانی معمولاً مبتلا به شکل خفیف‌تری از دیستروفی عضلانی به نام دیستروفی عضلانی بکر هستند.

در بررسی انجام شده توسط امری (۱۹۹۳)، صدک پنجاهم برای از دست دادن توانایی راه رفتن در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن سن ۸/۵ سالگی بود، و در همین حال صدک‌های نودوپنجم و نودونهم آن به ترتیب سنین ۱۱/۹ و ۱۳/۲ سالگی بودند. هنگامی که کودک توانایی راه رفتن را از دست می‌دهد، معمولاً روند به سرعت پیش‌رونده کوتاه شدن عضله یا زردپی و

انحراف طرفی ستون مهره‌ها (اسکولیوز) آغاز می‌شود. بیشتر متخصصین هنگامی که ظرفیت حیاتی در بهترین وضعیت است، جوش دادن بخش خلفی ستون مهره‌ها در بیست درجه را توصیه می‌کنند (تامپسون و برنسون، ۲۰۰۰؛ دوبویترز، ۱۹۹۵؛ شاپیرو و اسپچت؛ ساسمن ۱۹۸۴؛ وایمن و همکاران، ۱۹۸۳). با این وجود، گزارش‌های جدید و سایر گزارش‌ها نشان دادند که عملکرد تنفسی پس از جوش دادن ستون مهره‌ها تغییر چشمگیری نمی‌کند (آلمنرادر و پاتل، ۲۰۰۶؛ کینالی و همکاران، ۲۰۰۶؛ برنکرانت، ۲۰۰۶؛ میلر و همکاران، ۱۹۹۱؛ میلر و همکاران، ۱۹۸۸). پژوهشگران نتیجه گرفتند که نارسایی تنفسی در اثر ضعف عضلانی بوده و نه چنانچه پیش از آن تصور می‌شد، در اثر ذم‌های مکانیکی قفسه سینه.

دیستروفی عضلانی یک بیماری درمان‌ناپذیر (Terminal) است که در آن معمولاً مرگ در دهه سوم زندگی بیمار روی می‌دهد (بیشتر در نتیجه عقب‌نشینی قلبی‌ریوی) (دوبویترز، ۱۹۹۵). شایع‌ترین رویداد مرگ‌آور نوعی عفونت تنفسی است که با وجود روند خوش‌خیم ابتدایی، فوق‌العاده سریع پیشرفت می‌کند. نارسایی تنفسی حاصل می‌تواند به آسانی در اثر کاهش تهویه پیش‌رونده شبانه‌گاهی و هیپوکسی یا بی‌کفایتی حاد قلبی روی دهد.

دیگر یافته‌های بالینی دیستروفی عضلانی دوشن عبارتند از: فقدان رفلکس‌های عمقی زردپی در دست‌ها و کشکک زانو (گرچه رفلکس زردپی آشیل حتی در مراحل بعدی این بیماری نیز دست‌نخورده است)، درد در عضلات نرمه ساق پا (Calves) هنگام فعالیت (در کمتر از سی درصد بیماران)، هیپرتروفی کاذب عضلات نرمه ساق پا (شصت درصد)، و بزرگی زبان (Macroglossia) (سی درصد). گرفتاری قلبی‌ریوی از آغاز مراحل بیماری وجود دارد، اما این یافته‌ها چندان از نظر بالینی مشهود نیستند. در منحنی الکتروکاردیوگرام (ECG)، کشیدگی بطن راست، امواج R بلند، امواج Q عمیق، و امواج T معکوس مشاهده می‌شود.



دیستروفی عضلانی بکر شبیه دیستروفی عضلانی دوشن است، اما چون بیماران مقداری پروتئین دیستروفین کارآمد دارند، تظاهرات دیستروفی عضلانی بکر دیرتر پدیدار شده و بیماران مبتلا به این شکل خفیف‌تر بیماری پس از دهه‌های چهارم یا پنجم زندگی نیز به زندگی خود ادامه می‌دهند.

دیستروفی عضلانی امری - دریفوس نوعی دیستروفی وابسته به جنس غیرشایع است که با کوتاه‌شدگی‌های زودرس و کاردیومیوپاتی

اندیکاسیون‌ها

اندیکاسیون‌های مداخله جراحی در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی شامل تشخیص با استفاده از بیوپسی عضلانی یا روش‌های خاص طولانی کردن مدت کارایی بیمار و/ یا توانایی راه رفتن اوست. تا پیش از ابداع روش‌های تشخیصی زیست‌شناسی مولکولی، بیوپسی عضلانی آزمایش قطعی و نهایی برای تشخیص و تأیید دیستروفی‌های عضلانی بود. تغییرات بافت‌شناسانه یافت شده در دیستروفی‌های عضلانی بستگی به مرحله بیماری و عضله انتخاب شده داشته و بهترین محل برای مشاهده تغییرات، عضله Vastus lateralis است که در آن یک برش جراحی کوچک جانبی فشرده زده می‌شود. سایر روش‌های توصیه شده عبارتند از: بریدن زردپی آشیل و خصرهای کمربندی برای آسان کردن استفاده از بریس، انتقال یا بریدن زردپی Tibialis posterior در دفورمیتی‌های Equinovarus سفت‌تر پا، و تثبیت سگمنت‌تال ستون مهره‌ها در اسکولیوز به سرعت پیشرونده (درمان جراحی دیده شود).

آناتومی مربوط و موارد عدم استعمال

آناتومی مربوط. پیش از مداخله جراحی، باید وضعیت کلی هر بیمار در نظر گرفته شود؛ که در بیماران دچار ضعف عضلانی مانند دیستروفی عضلانی اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. برای مثال، جوش دادن بخش خلفی ستون مهره‌ها به لگن موجب صاف شدن اسکولیوز شده و امکان تعادل بهتر را در هنگام راست نشستن فراهم می‌کند. با این وجود، در بیماران دارای ظرفیت حیاتی پایین (کمتر از سی درصد)، خطرات عوارض ریوی بسیار بیشتر بوده و توجه به این خطرات ممکن است کفه ترازو را به سمت انجام ندادن عمل جراحی روی اسکولیوز سنگین‌تر کند. مثال‌های دیگر شامل انقباض‌های اسبی (Equinus) در بیماران بسیار ضعیف است، که عمل طولی کردن زردپی خود ناگزیر باعث ضعیف شدن عضله گرفتار می‌شود. اگر با وجود ضروری بودن حفظ پای اسبی دارای زردپی‌های سفت‌شده برای حفظ توانایی راه رفتن بیمار، عمل جراحی طولی کردن زردپی انجام شود، بیمار توانایی راه رفتن را از دست خواهد داد. ممکن است بیمار پس از جراحی اسکولیوز نیاز به حمایت ریوی بیشتر و ماندن طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) داشته باشد. تراکتوستومی پیش از جراحی معمولاً هرگز تاثیری در زودتر به حرکت درآوردن بیماران دیستروفیک پس از عمل ندارد؛ در صورت نیاز، این روش فقط پس از تثبیت اوضاع بیمار و آماده شدن زمینه برای کار گذاشتن بریس با ایجاد برش در قفسه سینه و شکم، انجام می‌شود.

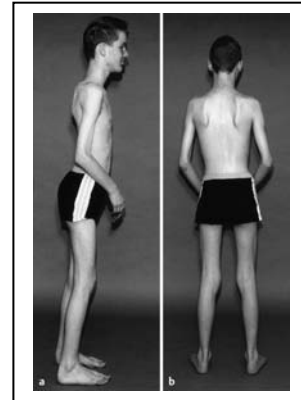
موارد عدم استعمال. در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی، برخی موارد عدم استعمال نسبی عبارتند از: چاقی، ضعف عضلانی به سرعت پیشرونده، بدی وضعیت قلبی‌ریوی، و بی‌انگیزگی بیمار برای همکاری در برنامه‌های بازتوانی پس از عمل.

ورک‌آپ (Workup)

بررسی‌های آزمایشگاهی:

♦ تعیین مقدار CPK اختصاصی‌ترین آزمایش برای دیستروفی عضلانی است.

در بیماران مبتلا نمایان می‌شود؛ تظاهرات تیپیک عبارتند از: کوتاه‌شدگی‌های زردپی آشیل، کوتاه‌شدگی‌های تاکننده آرنج، کوتاه‌شدگی‌های بازکننده گردن، سفتی و کشیدگی عضلات پیرامون مهره‌ها، و ناهنجاری‌های قلبی. مرگ شاید در دهه چهارم یا پنجم زندگی در نتیجه انسداد دهلیزی بطنی (AV) روی دهد، حالتی که معمولاً در تظاهر ابتدایی این بیماری وجود ندارد.



دیستروفی عضلانی دیستال اتوزومال غالب شکل نادری از دیستروفی عضلانی است که در سنین سی تا چهل سالگی رو به آشکار شدن می‌گذارد؛ این بیماری در سوئد بیشتر از کشورهای دیگر یافت شده و می‌تواند باعث ضعف خفیفی شود که بازوها را زودتر از پاها گرفتار می‌کند.

دیستروفی اتوزومال غالب صورتی کتفی-بازویی (فاسیواسکاپولوهومورال) باعث ضعف عضلات صورت و دست‌ها و کاهش حرکت کتفی توراسیک شده و کتف پیچ‌خوردگی پیدا می‌کند. این نوع دیستروفی در هر دو جنس روی داده و در هر سنی پدیدار می‌شود، گرچه در اواخر نوجوانی رایج‌تر است.



دیستروفی اتوزومال غالب چشمی حلقی در سنین بیست تا سی سالگی پدیدار می‌شود. گرفتاری عضله حلقی منجر به اختلال گفتاری و دیس‌فازی می‌شود، که شاید انجام میوتومی تسکین‌دهنده روی غضروف انگشتی حلقی (Palliative cricopharyngeal myotomy) را ایجاب نماید. مشکل چشمی شامل افتادگی پلک بالاست، که شاید تا میانسالی آشکار نشود. هیچ یک از حالت‌های اتوزومال غالب تاثیر چشمگیری بر طول عمر ندارند.



- می‌رود؛ در مراکزی که کارکنان آموزش دیده دارند، این روش به سرعت جایگزین الکترومیوگرافی می‌شود.
- ◆ حتی در مراحل ابتدایی دیستروفی عضلانی، فراصوت‌نگاری افزایش پژواک‌زایی در عضلات مبتلا را نشان می‌دهد که با کاهش متناسب در پژواک استخوان زیرین آن همراه است.
- ◆ مزیت فراصوت‌نگاری غیرتهاجمی بودن آن بوده و برای پایش ادامه‌دار روند بیماری در طول زمان قابل اعتماد است.

آزمایش‌های دیگر

◆ ECG

- انتظار می‌رود که ECG کشیدگی عضلات بطن چپ، امواج R بلند، امواج Q عمیق، و امواج T معکوس شده را نشان دهد.

- پیش از عمل جراحی باید با متخصص قلب مشورت شود، چون ممکن است در نگهداری پس از عمل بیماران دیستروفیک کنترل وضعیت قلبی ضروری باشد.

◆ آزمایش عملکرد ریوی (PFTs)

- PFTs، شامل آنالیز گازهای خون شریانی و ورک‌آپ هماتولوژیک به عنوان بخشی از ورک‌آپ پیش از عمل، ضروری است.
- می‌توان پیش از عمل جراحی با متخصص ریه مشورت کرد، چون نظرات او می‌تواند در کنترل راه‌های هوایی بیمار در دوره پس از عمل مفید باشد.

روش‌های تشخیصی

◆ بیوپسی عضله

- پیش از ابداع روش‌های زیست‌شناسی مولکولی، بیوپسی عضله آزمایش قطعی و نهایی برای تشخیص و تأیید بیماری عضلانی بود.
- تغییرات بافت‌شناسانه بستگی به مرحله بیماری و عضله انتخاب‌شده دارد.
- بهترین محل برای بیوپسی عضله Vastus lateralis بوده و باید نمونه‌برداری را با ایجاد یک برش کوچک کناری کم‌حجم انجام داد.

◆ EMG

- EMG معمولاً کاهش شدت پتانسیل‌های فعالیت واحد حرکتی کوتاه‌مدت چندفازی را نشان می‌دهد.
- نکته. این یافته در همه فرآیندهای میوپاتیک مشترک بوده و یافته اختصاصی برای تشخیص دیستروفی‌های عضلانی نیست.

- افزایش مقدار CPK نشانگر بیماری عضلانی است.
- چون غلظت CPK در گویچه‌های سرخ ناچیز است، همولیز بر مقدار CPK اثری ندارد.
- CPK به اندازه سایر آنزیم‌های آزمایش‌شده (مانند ترنس‌آمینازها، آلدولاز، و لاکتات دهیدروژناز) تحت تاثیر نقص کارکرد کبد قرار نمی‌گیرد.
- بالا بودن مقدار CPK نشانه نشت آنزیم از فقط سلول‌های عضلانی است. این تغییر مقدار ارتباط کامل و دقیقی با شدت بیماری ندارد.
- همه دیستروفی‌های عضلانی در مرحله فعال بیماری مقداری باعث افزایش CPK می‌شوند.
- مشاهده سه مرتبه افزایش مقدار در فواصل یک‌ماهه، برای دیستروفی عضلانی ارزش تشخیصی دارد.
- در ابتدای روند بیماری، مقدار CPK پنجاه تا سیصد برابر مقدار طبیعی است، اما با کاهش توده عضلانی مقدار آن رو به کاهش می‌گذارد.
- بیشترین مقدار CPK در دیستروفی عضلانی دوشن و افزایش کمتری در دیستروفی عضلانی پکر دیده می‌شود.
- آنزیم‌هایی که احتمال افزایش آنها وجود داشته و مقدارشان در اثر نقص عملکرد کبدی نیز تغییر می‌کند شامل ترانس‌آمیناز، لاکتات دهیدروژناز، و آلدولاز می‌شود.
- شاید انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) سودمند باشد.
- PCR روشی است که در سال ۱۹۸۸ به وسیله چمبرلن و همکارانش ابداع شد. بررسی‌های انجام شده با این روش نشان داد که حذف‌های یافت شده در ژن دیستروفین گرایش به تجمع در اطراف دو ناحیه Hot-spot دارند که یکی در اگزون‌های سه تا سی و دیگری در اگزون‌های چهل و چهار تا پنجاه و پنج قرار گرفته است.
- روش PCR با تکثیر DNA در نواحی Hot-spot و استفاده همزمان از تعدادی پرایمر مناسب احاطه‌کننده این نواحی Hot-spot، حذف‌های موجود در ژن دیستروفین را به سرعت شناسایی و غربالگری می‌کند.
- PCR را می‌توان برای شناسایی بیش از نود و هشت درصد حذف‌های موجود در عرض بیست و چهار ساعت به کار برد.

بررسی‌های تصویربرداری

- ◆ فراصوت‌نگاری روشی نسبتاً غیرتهاجمی است که برای غربالگری بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی به کار

پژوهشگران، با پیروی از روند مورد انتظار ترسیم‌شده توسط شرح حال طبیعی، افزایش قطعی قدرت عضلانی را در پسران درمان شده با استروئید در فواصل یک، دو، و سه ماه پس از تجویز در مقایسه با گروه شاهد گیرنده دارونما نشان دادند.

با این حال، فایده استروئید وابسته به دوز در مطالعه مندل و همکاران کوتاه‌مدت بود. کودکان بررسی شده قدرت به دست آورده را پس از ماه سوم از دست داده و سپس روند از دست دادن قدرت از سر گرفته شده. از این گذشته، آثار بد استروئیدهای با دوز بالاتر، مانند وزن‌گیری سریع، میوپاتی، پوکی استخوان، و کند شدن رشد، آثار سودمند افزایش گذرا و مختصر قدرت عضلانی را زیر سوال بردند. در نتیجه، یکی از مشتقات پردنیزولون به نام دفلازاکورت به عنوان گزینه درمانی جدید مطرح شد. گزارش‌ها نشان می‌دهند که دفلازاکورت بیشتر باعث حفظ استحکام استخوان و نگهداری ذخیره کربوهیدرات شده و در عوض، کمتر باعث وزن‌گیری شده و قدرت و کارایی بیمار را افزایش می‌دهد. اکنون دفلازاکورت، به خاطر کم بودن اثرات جانبی و داشتن خواص سودمند در نگهداری عضله و به تاخیر انداختن پیشرفت اسکولیوز، حتی در بیمارانی که کاملاً وابسته به صندلی چرخ‌دار شده‌اند استفاده می‌شود.

پژوهش‌های بالینی سرگرم بررسی امکان استفاده از دوره‌های کوتاه‌مدت تجویز ناگهانی دوز بالایی از استروئید (که فواید پایدار آن به مدت کمتر از هجده ماه نشان داده شده است) و سایر داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مانند آزاتیوپرین و سیکلوسپورین، هستند. گرچه داروهای گلوکوکورتیکوئید آسیب سیتوتوکسیک دیستروفی عضلانی به سلول‌های نکروروشونده عضله را به تاخیر می‌اندازند، اما توانایی ساختن یا تحریک سنتز دیستروفین و پروتئین‌های DAG (که فقدان یا کمبود آنها سرچشمه بیماری است) را ندارند.

PTC124 (PTC Therapeutics, Inc, South Plainfield, NJ)

یک ترکیب اکسیدازول است که اگر به صورت خوراکی مصرف شود، توانایی عبور از روی پیام‌های بی‌معنی توقف ترجمه را که در اثر جهش در ژن دیستروفین ایجاد شده‌اند دارد؛ بنابراین، پروتئین تولید شده از نظر طول کامل خواهد بود (Full-length protein). PTC124 اکنون در مرحله دوم کارآزمایی بالینی روی بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن و سیستمیک فیروز است.



ژن‌درمانی سوماتیک روش درمانی نوین دیگری است که تحقیقات شدیدی روی آن انجام می‌شود. در این روش درمانی، میوبلاست‌های نارس سالم را وارد عضلات می‌کنند، که در آنجا به سلول‌های عضله ملحق شده و برای وارونه کردن روند تخریب پیشرونده عضلات



یافته‌های بافت‌شناسی. نمونه‌های بافت‌شناسی به دست آمده

با نمونه‌برداری بیوپسی عضله در ابتدای بیماری دیستروفی عضلانی فقط تغییراتی در اندازه فیبرهای عضله و کانون‌های تخریب یا بازسازی فیبرها را نشان می‌دهند. در مراحل بعدی دیستروفی عضلانی، تغییرات آشکارتر بوده و به صورت تغییرات آشکار در اندازه فیبرهای عضله، تخریب، و بازسازی مشاهده می‌شوند. فیبرهای تیره و گردشده، هسته‌های درونی، پارگی فیبرها، و تکثیر بافت‌های همبند و چربی نیز دیده می‌شود. با پیشرفت بیماری، تعداد فیبرهای بازسازی‌شونده کمتر و کمتر می‌شود. در مرحله پایانی، بیشتر بافت عضله با بافت چربی جایگزین شده و فقط جزایر پراکنده‌ای از فیبرهای عضله در دریایی از چربی دیده می‌شود.

رنگ‌آمیزی هیستوشیمیایی با واکنش استاندارد آدنوزین تری-فسفاتاز (ATPase) برتری تعداد فیبرهای نوع I عضله و تمایزناپذیری آشکار بین انواع گوناگون فیبرها را نشان می‌دهد. مشاهده با میکروسکوپ الکترونی تخریب غیراختصاصی فیبرها را نشان داده و روش‌های ایمونوسیتوشیمیایی پایداری میوزین جنینی و آرام را در بسیاری از این فیبرها به نمایش می‌گذارد.

درمان

درمان پزشکی. از زمانه دوشن (میانۀ قرن نوزدهم) تاکنون، چندین و چند رژیم دارویی برای درمان ضعف عضله آزموده شده‌اند. از میان همه داروهایی که آمده و رفته‌اند، تنها دارویی که سودمندی نسبی آن به اثبات رسیده پردنیزون است. در آغاز تصور می‌شد که اثرات سودمند این دارو به واسطه سرکوب سلول‌های T سیتوتوکسیک ضد آنتی‌ژن‌های عضله نکروتیک است. در اوایل دهه ۱۹۷۰، درآخن و همکاران (۱۹۷۴) دست به کار درمان چهارده پسر مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن با استروئیدها شده و فواید درمانی را مشاهده کردند؛ اما، چون مطالعه آنها مطالعه کنترل‌نشده‌ای بود، روش درمان با استروئید در سطح گسترده پذیرفته نشد.

در سال ۱۹۸۹، مندل و همکاران روی یک‌صدوسه بیمار مذکر مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن در محدوده سنی پنج تا پانزده سال دست به یک مطالعه تصادفی دوسوکور چندمرکزی زدند. در دوره‌ای شش ماهه، به بیماران پردنیزون با دوزهای ۱/۵ و ۰/۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز یا دارونما داده شد. این

گرفتار، به مقدار کافی دیستروفین تولید می‌کند (راگوت و همکاران، ۱۹۹۳). با این وجود، گرچه ژن درمانی سوماتیک در موش‌های مبتلا به دیستروفی عضلانی وابسته به ایکس (موش‌های MDX) با ادغام سلول‌های عضلانی دهنده و گیرنده به موفقیت‌هایی دست یافته و مقداری دیستروفین تولید شده است، اما نتایج آن را نمی‌توان به انسان‌های مذکر تعمیم داد (راگوت و همکاران). موش‌ها از نشان دادن قدرت عضلانی خود ناتوان بوده و موش‌های پرورش‌یافته در آزمایشگاه نتوانستند پاسخ رد پیوند را مشابه آنچه در انسان دیده می‌شود به راه بیاندارند. محققین دیگر مطالعاتی روی مدل سگی MDX انجام داده‌اند، که نتایج آن را بهتر می‌توان به انسان تعمیم داد (وانگ و همکاران، ۲۰۰۷؛ هاول و همکاران، ۱۹۹۸).

کارآزمایی‌های انسانی ژن درمانی در ۱۹۹۰ آغاز شدند. نخستین مورد یک کارآزمایی کنترل‌نشده روی هشت بیمار بود که به آنها میوبلاست‌های به دست آمده از دهنده‌های خانوادگی تزریق شد (گریگز و کارپاتی، ۱۹۹۰). آزمایش قدرت عضلانی و رنگ‌آمیزی دیستروفین پس از چند ماه انجام شد. نتایج اولیه هیچ گونه بهبودی در قدرت عضلات بیمار یا رنگ‌آمیزی دیستروفین نشان ندادند. بررسی‌های بعدی افزایش عرضه پروتئین‌های دیستروفین را نشان دادند. با این وجود، تغییری در نتایج بالینی مشاهده نمی‌شود. این نتایج مقدماتی، گرچه ناامیدکننده‌اند، اما امیدواری به ژن درمانی را کاهش نمی‌دهند. بیشتر طرفداران ژن درمانی بر این باورند که علت این شکست‌ها فقط عدم مهارت است، چنانچه پیش از این نیز در روش‌های نوینی همچون پیوند اعضا تجربه شده است.

سایر روش‌های مولکولی درمان شامل انتقال نسخه‌های نو ترکیب ژن دیستروفین با استفاده از ناقل‌های ویروسی یا غیرویروسی، و الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس است (راندو، ۲۰۰۷؛ ولز، ۲۰۰۶). در روش درمان با استفاده از ناقل‌های ویروسی، ویروس پیوسته به آدنوزین (Adenosine-associated) راهگشاست. در ژن درمانی غیرویروسی، تحویل ژن با واسطه پلاسمید، جانداختن اگزون با واسطه الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس، و ویرایش ژن با میانجی‌گری الیگونوکلئوتید، پا را از کارآزمایی‌های موفق در آزمایشگاه فراتر نهاده و کاربرد بالینی یافته‌اند. تقریباً در ده تا پانزده درصد از موارد پیش-بالینی (ولز)، می‌توان ماشین ترجمه را با استفاده از مواد شیمیایی متقاعد به عبور از روی یک کدون خاتمه پیش‌رس (stop codon) کرد تا مقدار بیشتری پروتئین کارای کامل از نظر طول تولید شود؛ چنان که درباره جهش‌های ژن دیستروفین خاطرنشان شد.

در آتروفی عضلانی نخاعی (SMA)، اساس ژنتیک مولکولی شامل از دست رفتن عملکرد ژن بقای نورون حرکتی موسوم به SMN1 است. یک نسخه مشابه نزدیک از این ژن به نام SMN2 به عنوان هدف درمانی احتمالی شناسایی شده است. داروهایی مانند والپروئیک اسید، فیل‌بوتیرات، سدیم بوتیرات، M344 (یک بنزآمید و مهارکننده هیستون داستیلاز [HDAC])، و اسید سوبروئیلانیلید هیدروکسامیک (SAHA) می‌توانند SMN2 را تحریک کرده و مقادیر پروتئین را افزایش دهند. در مرحله دوم کارآزمایی‌های بالینی و روش‌های درمانی تجربی منفرد، بیماران

نتایج امیدوارکننده‌ای نشان می‌دهند. مرحله سوم کارآزمایی‌های کنترل دارو در جریان است.

درمان جراحی. مشکلات ارتوپدیک در کودکان مبتلا به دیستروفی عضلانی عبارتند از: ضعف پیشرونده با از دست دادن توانایی راه رفتن، کوتاه‌شدگی‌های بافت‌های نرم، و بدریختی‌های ستون مهره‌ها. نقش جراح ارتوپدی تصحیح بدریختی‌ها و کمک به کودک دیستروفیک برای حفظ توانایی راه رفتن تا هر زمان که ممکن باشد (معمولاً یک تا سه‌ونیم سال)، است (بروک و همکاران، ۱۹۸۹؛ حکمت و همکاران، ۱۹۸۵). روش‌های موجود برای دستیابی به این اهداف را درن (۱۹۹۰) به‌خوبی برشمرده است؛ این اهداف عبارتند از: آزمایش عملکردی؛ فیزیوتراپی؛ استفاده از آرتوزها؛ کنترل شکستگی‌ها؛ جراحی‌های بافت نرم، استخوان، و ستون مهره‌ها؛ استفاده از صندلی چرخ‌دار در صورت نیاز؛ و آزمایش ژنتیک و/یا روانشناسانه.

مفهوم آزمایش عملکردی، چنانچه از نامش پیداست، ارزیابی پی‌درپی محدوده حرکتی و قدرتی عضلات گرفتار است. این شیوه درمانگرانی تربیت می‌کند که هدف آنها هدایت برنامه‌های درمانی انفرادی بیماران است. در این شیوه، نیاز به جلسات درمانی منظم است، چون درمانگر به بیماران روش راه رفتن و روش‌های انتقال را نیز آموزش می‌دهد. پزشکان متخصص ارتوپدی استفاده از همه ابزارها و وسایل سازگاری‌دهنده را برای سرپا نگهداشتن بیماران توصیه کرده‌اند.

درن نیز توصیه می‌کند که به بیماران دیستروفیک یک برنامه ورزشی خانگی شامل دو بار در روز نرمش‌های کششی روی یک سطح صاف آموزش داده شود تا میزان کوتاه‌شدگی‌ها به حداقل برسد. گاه، ممکن است برای کنترل جمع‌شدگی‌های فلکسیون در زانو یا جمع‌شدگی آسیبی در قوزک پا، نیاز به Casting پی‌درپی باشد. هدف بیماران دیستروفی عضلانی ادامه تحرک با وجود استفاده از یک cast است تا جلوی از دست دادن سریع قدرت عضلانی و کاهش سریع تراکم مواد معدنی استخوان گرفته شود. حتی در صورت از دست رفتن قدرت عضله برای تحمل وزن بیمار، باز هم آرتوز انعطاف‌پذیر بافت نرم و آرتوز سفت قوزک - پا (AFO) یا آرتوز حاجی حمایتی زانو - قوزک - پا (KAFO) می‌تواند به بیمار در حفظ تعادل ایستایی برای ماه‌ها تا سال‌ها کمک کند. جمع‌شدگی‌های چشمگیر دست‌ها به ندرت در بیماران دیستروفی عضلانی روی می‌دهد. گاه، کوتاهی عضلات جمع‌کننده (فلکسور) بلند ممکن است استفاده از صندلی چرخ‌دار خودکار را برای بیمار دشوار سازد، اما مدت‌هاست که این مشکل را با آرتوز شبانگاهی درمان کرده‌اند.

در بیماران دیستروفی عضلانی، جمع‌شدگی در پاها با بدریختی‌های آسیبی آغاز می‌شود. در ابتدا، جمع‌شدگی‌ها انعطاف‌پذیر بوده و ممکن است در حدود سن شش سالگی روی دهند. برای طویل کردن زردپی آشیل، می‌توان بیماران را به روش‌های گوناگونی درمان کرد، مانند طویل کردن زردپی وُلپوس (که از طویل شدن بیش از اندازه عضله پیشاپیش ضعیف شده جلوگیری می‌کند)، برش‌های جلدی

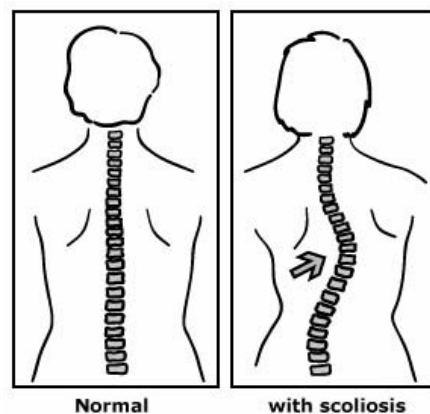
سه‌گانهٔ هوک - میلر (که برش‌های جراحی و بنابراین، بی‌حرکی پس از عمل جراحی را کاهش می‌دهد)، طولیل کردن به روش وارن - وایت، یا طولیل کردن Z استاندارد.

در دیستروفی عضلانی، جمع‌شدگی در لگن و زانوها دیرتر عارض می‌شود. وابسته شدن بیمار به صندلی چرخدار پیشرفت جمع‌شدگی (فلکسیون) لگن و زانوها را سریع‌تر می‌کند. ابتدا تصور می‌شد که جمع‌شدگی‌های همراه با دورشدگی اندام از خط میانی در حفظ تعادل هنگامی که بیمار گشادگشاد راه می‌رود مفید است، اما این عارضه باعث می‌شود که بیمار در استفاده از صندلی‌های چرخدار استاندارد و در هنگام خواب با مشکل و ناراحتی روبرو شود. برای درمان این عارضه روش‌های مختلف جراحی برای برش تاندون وجود دارد.

کپسول‌برداری پشت زانو می‌تواند به پاها انعطاف‌پذیری لازم را برای استفاده از بریس بدهد، گرچه این روش معمول نیست. KAFOS همراه با قفل کردن زانوها می‌تواند توانایی بیمار را برای راه رفتن یک تا سه سال افزایش دهد (حکمت و همکاران؛ شاپیرو و اسپجت). اما، تحمل قفل کردن پاها برای بیماران چندان آسان نبوده و به آنان احساس افتادن می‌دهد. این حالت از به زمین افتادن در اثر ضعف عضلهٔ چهارسر ران بدتر است. پس از عمل جراحی، همهٔ بیماران تحت نوعی ارتوز قرار می‌گیرند.

روش‌های جراحی جمع‌شدگی‌ها در بیماران دیستروفیک، به ویژه دیستروفی عضلانی دوشن، را می‌توان به روش‌های سرپانگهدارنده (آمبولاتوری)، توان‌بخشی، و آرامش‌دهنده خلاصه کرد. در گروه آمبولاتوری، ممکن است به روش تهاجمی عمل کرد و از همان ابتدا و پیش از آنکه بیماران توانایی راه رفتن را از دست بدهند یا در نخستین ماه پس از دست دادن توانایی راه رفتن، به سراغ همهٔ جمع‌شدگی‌ها رفت. در روش‌های توان‌بخشی، جراحی فقط برای تصحیح بدریختی‌هایی به کار می‌رود که احتمالاً فیزیوتراپی و پوشیدن تجهیزات ارتوز را با مشکل مواجه می‌کنند. روش آرامش‌دهنده، چنانچه از نامش پیداست، فقط برای برطرف کردن نگرانی‌های آتی بیماران، مانند دشواری در پوشیدن کفش، زخم‌ها، و مشکل وضعیتی هنگام استفاده از صندلی چرخدار، استفاده می‌شود. جراحی تهاجمی زودرس آزادسازی زردپی می‌تواند بیمار را ۳/۵ - سال بیشتر سرپا نگه دارد (بروک و همکاران؛ حکمت و همکاران).

اسکولیوز (انحراف جانبی ستون مهره‌ها) مشکل رایج دیگری در بیماران دیستروفی عضلانی است.



این عارضه در دیستروفی عضلانی دوشن از اشکال دیگر دیستروفی شایع‌تر بوده و انسیدانس آن در این بیماری هفتادوپنج تا نود درصد است (بروک و همکاران؛ حکمت و همکاران؛ تامپسون و برنسون). اسکولیوز زود ایجاد شده و تمایل به پیشرفت سریع دارد، به ویژه هنگامی که بیماران توانایی راه رفتن را از دست می‌دهند. انحراف ستون مهره‌ها معمولاً به صورت قفسه سینه‌ای کم‌ری یا کم‌ری بوده و با تورب لگن، کیفوز قفسه سینه، و افزایش لوردوز کمر همراه است. ناهنجاری در تراز ساژیتال ممکن است مشکلاتی در استفاده از صندلی‌ها و سیستم‌های مخصوص نشستن بیمار (حتی سیستم‌های بهسازی‌شده) به وجود آورد، که پیشرفت سریع اسکولیوز نیاز به تنظیمات مکرر صندلی چرخدار را به وجود می‌آورد. در مورد انحراف‌های پارالیتیک یا عصبی عضلانی، بریس‌ها مؤثر نبوده و اغلب استفاده از روش‌های جراحی توصیه می‌شود.

امروزه، پیشرفت‌های به‌دست‌آمده در مراقبت ریوی و داروهای قلبی به بیماران امکان زنده ماندن تا سنین بزرگسالی را داده و شاید در دیستروفی عضلانی دوشن دیگر نیاز قطعی به جراحی اسکولیوز حس نشود. به تازگی، در یک مطالعهٔ گذشته‌نگر ده ساله مشاهده شد که چهل‌وچهار نفر از یکصدوبیست‌ودو بیمار ناتوان از راه رفتن، با مدیریت مطلوب و بدون انجام عمل جراحی، به سن هفده سالگی یا بیشتر رسیدند (کینالی و همکاران، ۲۰۰۶). گرچه این تنها یک مورد گزارش جدید است، اما باعث امیدواری بسیاری از بیماران دیستروفیک مبتلا به اسکولیوز خواهد شد.

اتصال خلفی مهرهٔ T2 به استخوان خاجی روش انتخابی برای درمان اسکولیوز با انحراف بیست درصد یا بیشتر در بیماران دارای توانایی راه رفتن است. در این بیماران، تخریب سریع عملکرد قلبی-ریوی نیاز به تثبیت زودرس تر ستون مهره‌ها به روش جراحی را به وجود می‌آورد (میلر و همکاران، ۱۹۸۸). حداکثر FVC در کودکان کوچک‌تر از ده سال دیده می‌شود. از این سن به بعد، FVC رو به کاهش نهاده و در بیماران دارای FVC کمتر از سی درصد، عوارض بیهوشی به شدت افزایش می‌یابد.

اتصال ستون مهره‌ها به لگن گسترش داده شده و برای اطمینان از خشک کردن مفصل (آرتروسی)، مفاصل جانبی کاملاً از بین برده می‌شوند. در مطبوعات علمی، زیاد بودن انسیدانس شکست و تجدید جراحی در مواردی که اتصال به مهرهٔ خاجی ختم می‌شود ذکر شده است؛ بنابراین، اتصالات ستون مهره‌ها در بیماران دیستروفی عضلانی به لگن گسترش داده می‌شود، به ویژه اگر جراحی زمانی انجام شود که انحراف ستون مهره‌ها از سی درجه بیشتر شده باشد (گین و همکاران، ۲۰۰۴؛ سنگوپتا و همکاران، ۲۰۰۲؛ مبارک و همکاران، ۱۹۹۳).

جزئیات پیش از عمل جراحی. پیش از عمل جراحی، بیماران باید مورد بررسی قلبی مفصل، ارزیابی ریوی با PFTs (شامل آنالیز گازهای خون شریانی)، و ورک‌آپ هماتولوژیک قرار گیرند. به خاطر احتمال وجود کاردیومیوپاتی، باید هنگام تجویز داروهای بیهوشی پایش حین عمل جراحی به عنوان یکی از اجزای ضروری در نظر گرفته شود.

نتیجه‌گیری و پیش‌آگهی

با وجود پیشرفت‌های نوین در ژن‌درمانی و زیست‌شناسی مولکولی، هنوز دیستروفی عضلانی درمان‌ناپذیر است. مراقبت و توجه مناسب باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود، اما هنوز بیشتر بیماران پیش از رسیدن به سی سالگی در اثر نارسایی قلبی-ریوی فوت می‌کنند.

آینده و اختلاف نظرها

توانایی‌های به‌دست‌آمده در اثر پیشرفت فناوری و زیست‌شناسی مولکولی برای شناسایی جنین‌های مبتلا در سه ماهه نخست بارداری با آزمایش خون جنین، مسائل اخلاقی بسیاری را مطرح کرده است. یکی از این مسائل امکان استفاده از روش پایان دادن به بارداری در مواردی است که در جنین نوعی بیماری عضلانی شناسایی شده که احتمالاً در دهه سوم زندگی باعث مرگ خواهد شد.

در بیماران دیستروفی عضلانی، نقص عملکرد عضلات باعث انقباض غیرمؤثر رگ‌ها شده و بنابراین، معمولاً خونریزی حین عمل قابل توجه است. یکی دیگر از عوارض احتمالی بیهوشی هیپوترمی بدخیم است که در مبتلایان به بیماری‌های عضله از سایر بیماران رایج‌تر می‌باشد؛ می‌توان با استفاده از نیتروس اکسید، آرام‌بخش‌ها، و شل‌کننده‌های غیرقطبی‌ساز عضله، این خطر را کاهش داد.

عوارض و گرفتاری‌های بیماران

در آن دسته از مبتلایان به دیستروفی عضلانی که دچار جراحات‌های عضلانی‌اسکلتی خفیف (مانند پیچ‌خوردگی قوزک پا) شده یا توانایی حرکتی خود را از دست داده‌اند، معمولاً مشکل به صورت وابستگی زودرس به صندلی چرخ‌دار است. بی‌حرکی طولانی منجر به بدتر شدن ضعف بالینی ناشی از دیستروفی عضلانی شده و سرانجام باعث می‌شود که بیمار توانایی راه رفتن را از دست بدهد.

References:

1. Almenrader N, Patel D: Spinal fusion surgery in children with non-idiopathic scoliosis: is there a need for routine postoperative ventilation?. *Br J Anaesth* 2006 Dec; 97(6): 851-7.
2. Arikawa E, Hoffman EP, Kaido M, et al: The frequency of patients with dystrophin abnormalities in a limb-girdle patient population. *Neurology* 1991 Sep; 41(9): 1491-6.
3. Birnkrant DJ: New challenges in the management of prolonged survivors of pediatric neuromuscular diseases: a pulmonologist's perspective. *Pediatr Pulmonol* 2006 Dec; 41(12): 1113-7.
4. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al: Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989 Apr; 39(4): 475-81.
5. Bushby K: Genetics and the muscular dystrophies. *Dev Med Child Neurol* 2000 Nov; 42(11): 780-4.
6. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE: Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 1988 Dec 9; 16(23): 11141-56.
7. Conte G, Gioja L: Scrofola del sistema muscolare. *Annali Clinici dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli* 1836; 2: 66-79.
8. Dickey RP, Ziter FA, Smith RA: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Pediatr* 1984 Apr; 104(4): 555-9.
9. Dobrowski JM, Zajtchuk JT, LaPiana FG, Hensley SD Jr: Oculopharyngeal muscular dystrophy: clinical and histopathologic correlations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 Sep; 95(2): 131-42.
10. Drachman DB, Toyka KV, Myer E: Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1974 Dec 14; 2(7894): 1409-12.
11. Drennan J: Neuromuscular disorders. In: Lowell WW, Morrissy RT, Winter RB, eds. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1990: 381.
12. Dubowitz V: *Muscle Disorders in Childhood*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1995: 34-132.
13. Dubowitz V: *Progressive muscular dystrophy in childhood [thesis]*. University of Cape Town, South Africa; 1960.
14. Duchenne GBA: Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique ou paralysie myo-sclerosique. *Arch Gen Med* 1868; 11: 5-25.
15. Eagle M: Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases. Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002 Dec; 12(10): 975-83.
16. Emery AE: Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1(1): 19-29.
17. Emery AE: Duchenne's muscular dystrophy. In: *Oxford Monographs on Medical Genetics Series #24*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.
18. Gaine WJ, Lim J, Stephenson W: Progression of scoliosis after spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 2004 May; 86(4): 550-5.
19. Griggs RC, Karpanti G, eds: *Myoblast Transfer Therapy (Advances in Experimental Medicine and Biology)*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1990.
20. Hamed SA: Drug evaluation: PTC-124--a potential treatment of cystic fibrosis and Duchenne muscular dystrophy. *IDrugs* 2006 Nov; 9(11): 783-9.
21. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Hyde SA, et al: Prolongation of walking in Duchenne muscular dystrophy with lightweight orthoses: review of 57 cases. *Dev Med Child Neurol* 1985 Apr; 27(2): 149-54.

22. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987 Dec 24; 51(6): 919-28.
23. Howell J, Lochmuller H, O'Hara A: High level dystrophin expression with adenovirus-mediated dystrophin minigene transfer to skeletal muscle of dystrophic dogs: prolongation of expression with immunosuppression. *Hum Gene Ther* 1998 Mar 20; 9(5): 629-34.
24. Judge LM, Chamberlain JS: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: AAV leads the way. *Acta Myol* 2005 Dec; 24(3): 184-93.
25. Kinali M, Messina S, Mercuri E, et al: Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2006 Jun; 48(6): 513-8.
26. Kurz LT, Mubarak SJ, Schultz P, et al: Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1983 Jul; 3(3): 347-53.
27. Leibowitz D, Dubowitz V: Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981 Oct; 23(5): 577-90.
28. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al: Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989 Jun 15; 320(24): 1592-7.
29. Merlini L, Granata C, and Dominici P, Bonfiglioli S: Emery-Dreifuss muscular dystrophy: report of five cases in a family and review of the literature. *Muscle Nerve* 1986 Jul-Aug; 9(6): 481-5.
30. Meryon E: On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. *Medico-Chirurgical Trans* 1852; 35: 73-4.
31. Miller F, Moseley CF, Koreska J, Levison H: Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1988 Mar-Apr; 8(2): 133-7.
32. Miller RG, Layzer RB, Mellenthin MA, et al: Emery-Dreifuss muscular dystrophy with autosomal dominant transmission. *Neurology* 1985 Aug; 35(8): 1230-3.
33. Miller RG, Chalmers AC, Dao H, et al: The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991 Jan; 41(1): 38-40.
34. Mubarak SJ, Morin WD, Leach J: Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy-fixation and fusion to the sacropelvis? *J Pediatr Orthop* 1993 Nov-Dec; 13(6): 752-7.
35. Munsat TL, Baloh R, Pearson CM, Fowler W Jr: Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders. *JAMA* 1973 Dec 24; 226(13): 1536-43.
36. Pratt MF, Meyers PK: Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent ultrastructural evidence for mitochondrial abnormalities. *Laryngoscope* 1986 Apr; 96(4): 368-73.
37. Prosser EJ, Murphy EG, Thompson MW: Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1969 Apr; 44(234): 221-30.
38. PTC Therapeutics, Inc: PTC124 FAQs: frequently asked questions about PTC124. Available at: http://www.ptcbio.com/2.4_faqs.aspx. Accessed: March 19, 2007.
39. Ragot T, Vincent N, Chafey P, et al: Efficient adenovirus-mediated transfer of a human minidystrophin gene to skeletal muscle of mdx mice. *Nature* 1993 Feb 18; 361(6413): 647-50.
40. Rando TA: Non-viral gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: Progress and challenges. *Biochim Biophys Acta* 2007 Feb; 1772(2): 263-71.
41. Sengupta DK, Mehdian SH, McConnel JR: Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 2002 Sep 15; 27(18): 2072-9.
42. Shapiro F, Specht L: The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. *J Bone Joint Surg Am* 1993 Mar; 75(3): 439-54.
43. Soutter R: A new operation for hip contractures in poliomyelitis. *Boston Med Surg J* 1914; 170: 380-1.
44. Sussman MD: Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1984 Sep; 4(5): 532-7.
45. Thompson GH, Berenson FR: Other neuromuscular disorders. In: Morrissy RT, Weinstein SL, Winter RB, eds. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 540-51.
46. Wang Z, Allen JM, Riddell SR: Immunity to adeno-associated virus-mediated gene transfer in a random-bred canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* 2007 Jan; 18(1): 18-26.
47. Weimann RL, Gibson DA, Moseley CF: Surgical stabilization of the spine in Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 1983 Oct; 8(7): 776-80.
48. Wells DJ: Therapeutic restoration of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy. *J Muscle Res Cell Motil* 2006; 27(5-7): 387-98.
49. Yount CC: The role of tensor fascia femoris in certain deformities of the lower extremities. *J Bone Joint Surg* 1926; 8: 171-93.