

## دیستروفینوپاتی‌ها

مسعود روانبخش \*

منبع:

Korf, B.R., Darras. B.T. and Urion. D: Dystrophinopathies, Gene Reviews; 23 June 2003.  
(www.genetests.org).

### چکیده:

دیستروفینوپاتی‌ها<sup>(۱)</sup> شامل طیفی از بیماری‌های عضله هستند که در اثر جهش در ژن DMD که پروتیین دیستروفین را رمزدهی می‌کند، رخ می‌دهند. دیستروفینوپاتی‌ها با طیفی از بیماری‌های عضله مشخص می‌شوند که از خفیف تا شدید را در بر می‌گیرند. انتهای خفیف طیف موارد فاقد علائم با افزایش غلظت سرمی کراتین فسفوکیناز (CK) و کرامپ‌های عضلانی همراه با مایوگلوبینوری و موارد منفرد مایوپاتی عضله چهار سر را در بر می‌گیرد. انتهای شدید طیف شامل بیماری‌های عضلانی پیشرونده‌ای است که اگر ابتدا عضله اسکلتی گرفتار شود در دیستروفی عضلانی دوشن/بکر دسته بندی می‌شوند و در صورتی که در آغاز عضلات قلب درگیر شوند در دسته کاردیومایوپاتی دیلاته وابسته به ایکس (XLDCM) قرار داده می‌شوند. اساس تمایز بین دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و دیستروفی عضلانی بکر (BMD) سن وابستگی به صندلی چرخدار است که در مورد DMD کمتر از ۱۲ سال و در BMD بیش از ۱۶ سال است. مبتلایان به کاردیومایوپاتی دیلاته وابسته به ایکس شواهد بالینی بیماری عضله اسکلتی را یا دارند یا ندارند. ارتباط متقابل XLDCM و لوکوس دیستروفین در Xp۱۲.۲ به اثبات رسیده است. در این مقاله جنبه‌های گوناگون بیماری‌های یاد شده به گونه‌ای جامع ارزیابی شده‌اند. مهمترین جنبه‌هایی که در مرکز توجه قرار گرفته‌اند عبارتند از: تشخیص بالینی، بررسی سایتوژنتیک، آزمایش ناقلان، تشخیص پیش از تولد، ترفندهای کنونی در مدیریت و درمان، مشاوره ژنتیک و....

کلید واژه‌ها: دیستروفینوپاتی، دیستروفی، دیستروفین، دوشن، بکر، XLDCM

### مقدمه:

خفیف طیف موارد فاقد علائم با افزایش غلظت سرمی کراتین فسفوکیناز (CK) و کرامپ‌های عضلانی همراه با مایوگلوبینوری و موارد منفرد مایوپاتی عضله چهار سر را در بر می‌گیرد. انتهای شدید طیف شامل: بیماری‌های عضلانی پیشرونده‌ای است که اگر ابتدا عضله اسکلتی گرفتار شود، در دیستروفی عضلانی دوشن/بکر

ویژگی‌های بیماری: دیستروفینوپاتی‌ها شامل: طیفی از بیماری‌های عضله هستند که در اثر جهش در ژن DMD که پروتیین دیستروفین را رمزدهی می‌کند، رخ می‌دهند. دیستروفینوپاتی‌ها با طیفی از بیماری‌های عضله مشخص می‌شوند که از خفیف تا شدید را در بر می‌گیرند. انتهای

\* دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی شناسی - دانشکده بهداشت دانشگاه تهران

1) Dystrophinopathies

بستگی به وضع ناقلیت مادر دارد. زنان ناقل در هر بارداری ۵۰ درصد شانس انتقال جهش DMD را به فرزندان خود دارند. پسرانی که جهش را به ارث می‌برند بیمار می‌شوند؛ دخترانی که جهش را به ارث می‌برند ناقل می‌شوند. پسران مبتلا به DMD به سن تولید مثل نمی‌رسند. اما پسران مبتلا به BMD و XLDCM قادر به تولید مثل هستند. همه دختران این افراد ناقل می‌شوند و هیچ‌یک از پسران آنها جهش DMD پدر را به ارث نمی‌برند. اگر جهش بیماری‌زای DMD در یکی از اعضای خانواده شناسایی شده باشد، یا شاخص‌های آگاهی دهنده مرتبط دیده شده باشند، آزمایش پیش از تولد برای بارداری‌های در خطر امکانپذیر است.

### تشخیص:

**تشخیص بالینی:** علاوه بر وجود پیشینه خانوادگی سازگار با بیماری ارثی و وابسته به ایکس مغلوب، یافته‌های بالینی موید تشخیص دیستروفی عضلانی دوشن، دیستروفی عضلانی بکر و کاردیومیوپاتی دیلاته و وابسته به ایکس در مردان به شرح زیر است:

#### دیستروفی عضلانی دوشن (DMD):

- ضعف عضلانی پیشرونده قرینه، که بیشتر مؤثر بر عضلات پراگزیمال است، تا دیستال و اغلب با هایپرتروفی عضله نرمه ساق یا همراه است.
- علائم پیش از پنج سالگی پدیدار می‌شوند.
- بیمار پیش از ۱۳ سالگی ناگزیر به استفاده از صندلی چرخدار می‌شود.

#### دیستروفی عضلانی بکر (BMD):

- ضعف و آتروفی عضلانی پیشرونده قرینه که بیشتر پراگزیمال است تا دیستال و اغلب با هایپرتروفی عضله نرمه ساق همراه است؛ گاه ضعف عضله چهار سر ران می‌تواند، تنها نشانه باشد.
- در بعضی از بیماران فعالیت باعث کرامپ عضلانی می‌شود.
- جمع شدگی مفاصل آرنج در حالت فلکسیون (flexion contracture) ممکن است، در مراحل نهایی بیماری دیده شود.
- اجبار به استفاده از صندلی چرخدار اگر دیده شود، پس از ۱۶ سالگی رخ می‌دهد.
- حفظ قدرت عضله فلکسور گردن، BMD را از DMD

1- waddling gait

دسته‌بندی می‌شوند و در صورتی که در آغاز عضلات قلب درگیر شوند. در دسته کاردیومیوپاتی دیلاته و وابسته به ایکس (XLDCM) قرار داده می‌شوند. دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) معمولاً در آغاز دوران کودکی پدیدار می‌شود و علائم بعدی آن تاخیر در مستقل نشستن و مستقل ایستادن است. ضعف عضلات پراگزیمال موجب اردک و راه رفتن<sup>(۱)</sup>، دشواری در بالا رفتن از پله، سطوح شیب دار و بلندی می‌شود.

سرعت پیشرفت DMD زیاد است، کودکان بیمار تا دوازده سالگی ناگزیر به استفاده از صندلی چرخدار می‌شوند. کاردیومیوپاتی در همه بیماران پس از ۱۸ سالگی رخ می‌دهد. تعداد اندکی از بیماران پس از بیست سالگی (دهه سوم زندگی) زنده می‌مانند و علت رایج مرگ عوارض تنفسی و کاردیومیوپاتی است. دیستروفی عضلانی بکر (BMD) با آغاز دیرتر ضعف عضلات اسکلتی مشخص می‌شود و بیماران در دهه سوم زندگی هنوز توانایی راه رفتن دارند. با وجود خفیف تر بودن گرفتاری عضلانی، در این بیماران نارسایی قلبی در اثر کاردیومیوپاتی دیلاته (DCM) علت رایج ابتلا و رایجترین علت مرگ است. میانگین سنی مرگ اواسط دهه چهارم زندگی است. کاردیومیوپاتی دیلاته و وابسته به ایکس (XLDCM) با گشادی بطن چپ و نارسایی احتقانی قلب مشخص می‌شود. زنان ناقل جهش‌های DMD بیشتر در خطر ابتلا به کاردیومیوپاتی دیلاته هستند.

#### تشخیص/آزمایش: آزمایش ژنتیک مولکولی ژن DMD

(لوکوس کروموزومی Xp21.2) از نظر بالینی در دسترس است و امکان تشخیص دیستروفیوپاتی را بدون بیوپسی عضله در بیشتر موارد DMD و BMD فراهم می‌کند. در باقی موارد DMD، BMD و XLDCM ترکیبی از یافته‌های بالینی، شرح حال خانوادگی، غلظت سرمی CK و بیوپسی عضله همراه با مطالعه دیستروفین، تشخیص را تایید می‌کند. تقریباً همه موارد DMD و دست کم ۸۵ درصد مردان مبتلا به BMD دارای جهش‌های قابل تشخیص در ژن DMD هستند. تعداد افراد دچار XLDCM و جهش‌های تشخیص پذیر مشخص نشده است.

#### مشاوره ژنتیک: شیوه وراثت دیستروفیوپاتی‌ها

وابسته به جنس (X) مغلوب است. خطر ابتلای فرزندان

تمایز می دهد.

سریع انجام می شود؛ با پیشرفت بیماری، به علت کاهش فراخوانی، الگوی تداخل ناکامل می شود و سرانجام عضله از نظر الکتریکی خاموش می شود. با این وجود، این یافته‌ها غیر اختصاصی هستند و در همه اختلال‌های مایوژنیک دیده می شوند. در عمل، EMG فقط به ندرت در تشخیص دیستروفینوپاتی‌ها به کار می رود.

#### بیوپسی عضله اسکلتی:

بافت شناسی: بافت شناسی عضله در آغاز بیماری تغییرهای دیستروفیک غیر اختصاصی را نشان می دهد که شامل تغییر در اندازه رشته‌های عضله (فیبرها)، کانون‌های نکروز و رژنراسیون، هیالینیزاسیون و در مراحل بعدی بیماری جایگزینی چربی و بافت پیوندی است. روش‌های وسترن بلات و ایمونوهیستوشیمی در جدول ۲ خلاصه شده است.

#### بررسی ساینوژنتیک:

مردان: در موارد نادر، پسران مبتلا به DMD یافت می شوند که ناهنجاری‌های وابسته به ایکس دیگری مانند رتینیت پیگمنتوزا، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) و فنوتیپ گویچه‌های سرخ مک لود یا کمبود گلیسرول کیناز

توجه: وجود فاسیکولاسیون (انقباض خودبه خودی عضلات) یا از دست دادن توانایی‌های حسی تشخیص دیستروفینوپاتی را رد می کند. در بیماران دارای فنوتیپ حدواسط شدت علائم متوسط است و این بیماران در سنین ۱۳ تا ۱۶ سال ناگزیر به استفاده از صندلی چرخدار می شوند.

#### کار دیومایوپاتی دیلاته وابسته به ایکس (XLDCM):

• کار دیومایوپاتی دیلاته (DCM) همراه با نارسایی احتقانی قلب که علائم آن معمولاً در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی در مردان و در زنان در سنین بالاتر بروز می کند.  
• به طور معمول هیچ‌گونه شواهد بالینی از بیماری عضله اسکلتی وجود ندارد؛ ممکن است به عنوان BMD تحت بالینی دسته بندی شوند.  
• پیشرفت به سوی مرگ در مردان در عرض چند سال و در زنان آهسته‌تر و در عرض یک دهه یا بیشتر رخ می دهد.

#### آزمایش‌ها:

غلظت کراتین فسفوکیناز (CK) سرم:

جدول ۱- غلظت کراتین فسفوکیناز (CK) سرم در انواع دیستروفینوپاتی

Males: phenotype	% of patients	Serum CK concentration
DMD	100% <sup>1</sup>	> 10 × normal
BMD	100% <sup>1</sup>	> 5 × normal
XLDCM	Most patients <sup>2</sup>	"Increased"
<i>Female carriers for phenotype</i>		
DMD	~50% <sup>3,4</sup>	2- 10 × normal
BMD	~50% <sup>3,4</sup>	2- 10 × normal

۱. مشخص شده که غلظت CK سرم با افزایش سن، به علت حذف پیشرونده رشته‌های عضلانی دیستروفیک که منبع افزایش غلظت سرمی CK هستند، کاهش می یابد.
۲. مقادیر CK به طور معمول افزایش نشان می دهد، اما در XLDCM مقادیر طبیعی CK نیز گزارش داده شده است.
۳. Hoogerwerf, van der Walle et al. 1999
۴. سایر تحقیقات تفاوت و گوناگونی گسترده غلظت CK سرمی را در میان ناقلان DMD/BMD تایید کرده است که متوسط غلظت آن در ناقلان جوانتر از ۲۰ سال در مقایسه با ناقلان بالای ۲۰ سال افزایش چشمگیری نشان می دهد.

#### الکترومایوگرافی (EM):

و هایپوپلازی آدرنال را به عنوان بخشی از سندرم‌های جانبی حذف ژن داشته باشند. در چنین کودکانی نیاز به مطالعات تفکیک کروموزومی برای یافتن حذف‌ها یا نوترکیبی‌های ساینوژنتیک در برگیرنده لوکوس Xp21.2

در تمایز روندهای مایوپاتیک از ناهنجاری‌های نورولوژیک مفید است. این عمل با نشان دادن پتانسیل‌های حرکتی کوتاه، کم دامنه، پلی فازیک و دارای فراخوانی

جدول ۲- یافته‌های مربوط به پروتیین دیستروفین حاصل از بیوپسی عضله اسکلتی

Phenotype	Western Blot		Immunohistochemistry <sup>1</sup>
	Dystrophin Molecular Weight <sup>2</sup>	Dystrophin Quantity <sup>3</sup>	
Males			
DMD	Non-detectable	0-5%	Complete/almost complete absence
Intermediate	Normal/Abnormal	5-20%	
BMD	Normal Abnormal	20-50% 20-100%	Normal appearing or reduced intensity ± patchy staining
Female Carriers			
DMD	Mosaic Pattern [Arabata et al 1989]		

۱. از آنتی بادی‌های مونوکلونال ضد پایانه C، پایانه N و دومن میله ای دیستروفین استفاده می شود.

۲. جرم مولکولی طبیعی آن 472 Kb است.

۳. مقدار دیستروفین بر حسب درصد نسبت به مقادیر کنترل بیان شده است. دامنه‌های مرجع یاد شده در این جدول مقادیری هستند که اکنون در آزمایشگاه‌های بالینی به کار می روند و نشانگر داده‌های تقریبی و تطبیق داده شده با متون می باشند.

آن با XLDGM, BMD, DMD روشن شده است.

موارد استفاده بالینی:

- آزمایش تشخیصی
- آزمایش تشخیص تاییدی
- آزمایش ناقلان
- تشخیص پیش از تولد

روش‌های آزمایش:

آزمایش‌های تشخیصی

DMD/BMD

- حذف‌ها: Multiplex PCR، ساترن بلا تینگ و FISH (با پروب‌های دربر گیرنده اگزون‌های ۳-۶، ۸، ۱۲، ۱۳، ۱۷، ۱۹، ۳۲-۳۴، ۳۸-۴۳، ۵۰، ۵۱ و ۶۰) روش‌های موجود برای شناسایی حذف‌ها که ۶۵ درصد جهش‌ها در DMD و ۸۵ درصد جهش‌ها در BMD را در بر می گیرند، هستند. در حدود ۹۸ درصد حذف‌ها با این سه روش شناسایی می شوند.
- دوپلیکاسیون‌ها: روش ساترن بلا تینگ و PCR کمی را می توان برای شناسایی دوپلیکاسیون‌ها به کار برد. دوپلیکاسیون‌ها می توانند نسخه‌های In-frame یا Out-of-frame را به وجود آورند که نزدیک به ۶۰ درصد از مردان مبتلا به DMD باعث جهش‌های بیمار یزا می شوند.
- میان نهش‌ها (Insertions) و حذف‌های کوچک/جهش‌های

یا آزمایش FISH با پروب‌های پوشش دهنده ژن‌های GK و NRDB1 علاوه بر اگزون‌های ژن DMD حس می شود.

زنان: دختران مبتلا به DMD کلاسیک ممکن است دچار یک نوترکیبی یا حذف کروموزوم ایکس در بر گیرنده لوکوس، Xp21.2، غیاب کامل کروموزوم ایکس (یعنی سندرم ترنر)، یا دیزومی کامل کروموزوم ایکس از یک والد باشند. دختران دارای یافته‌های متداول DMD نیازمند مطالعات کروموزومی با قدرت تفکیک بالا هستند.

آزمایش ژنتیک مولکولی:

Gene Reviews یک آزمایش ژنتیک را تنها هنگامی در دسترس قلمداد می کند که دست کم به وسیله یکی از آزمایشگاه‌های مورد تایید CLIA در ایالات متحده یا یک آزمایشگاه تشخیص پزشکی خارج از ایالات متحده در کتاب راهنمای آزمایشگاهی Gene Tests فهرست شده باشد. Gene Tests مستقلاً اطلاعات رسیده از آزمایشگاه‌ها را تایید نمی کند و هیچ یک از جنبه‌های کار یک آزمایشگاه را توجیه نمی کند؛ قرار گرفتن در فهرست Gene Tests به این معنا نیست که آزمایشگاه مربوطه از قوانین مجوزها و حقوق انحصاری پیروی می کند. پزشکان باید برای تایید اطلاعات مستقیماً با آزمایشگاه‌ها تماس بگیرند.

ژن DMD (لوکوس Xp21.2) تنها ژنی است که ارتباط

هنگامی که جهش DMD در فرد مورد مطالعه ناشناخته است:

در خانواده‌هایی که بیش از یک کودک بیمار با تشخیص قطعی DMD/BMD/XLDCM دارند و در زنان در معرض خطر برای تعیین ناقلیت می‌توان روش بررسی ارتباط را پیشنهاد کرد.

اساس روش بررسی ارتباط<sup>(۲)</sup> بر تشخیص بالینی صحیح DMD/BMD/XLDCM در افراد بیمار خانواده و درک درست ارتباط ژنتیک در خانواده است. روش بررسی ارتباط بستگی به این دارد که اعضای از خانواده که مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا چه حد در دسترس هستند و تمایل به شرکت در بررسی را دارند. شاخص‌های مورد استفاده در بررسی ارتباط در DMD/BMD/XLDCM بسیار پلی مورفیک و آگاهی دهنده هستند که هم درون لوکوس DMD و هم در دو سوی آن قرار می‌گیرند؛ بنابراین، در بیشتر خانواده‌های دچار DMD/BMD/XLDCM به کار برده می‌شوند. با این وجود، بزرگی ژن DMD خطر نوترکیبی را افزایش چشمگیری می‌دهد. برآوردها نشان می‌دهند که خود ژن به تنهایی فاصله‌ای به اندازه ۱۲ سانتی مورگان را در بر می‌گیرد. بنابراین، نوترکیبی‌های متعدد در اعضای مختلف یک خانواده شاید، تفسیر مطالعه ارتباط را دشوار سازند. مطالعه ارتباط در خانواده‌هایی که یک مرد مبتلا وجود دارد امکانپذیر نیست.

نقطه‌ای/جهش‌های اسپلایسینگ: پیمایش<sup>(۱)</sup> جهش‌ها و بررسی توالی را می‌توان برای شناسایی حذف‌ها یا میان نهش‌های کوچک، تغییرهایی در یک باز آلی یا جهش‌های اسپلایسینگ که مسئول حدود ۳۰ درصد جهش‌ها در ژن DMD به شمار می‌روند، به کار برد.

#### XLDCM:

● میان نهش‌های کوچک/حذف‌ها/جهش‌های نقطه‌ای/ جهش‌های اسپلایسینگ: از پیمایش جهش‌ها و بررسی توالی می‌توان برای شناسایی جهش‌ها یا میان نهش‌های کوچک، تغییرهای در یک باز آلی یا جهش‌های اسپلایسینگ بهره‌گرفت. داده‌های موجود برای تخمین درصد بیماران دچار XLDCM که جهش‌های قابل شناسایی DMD دارند ناکافی است.

#### آزمایش ناقلان:

هنگامی که جهش DMD در فرد مورد مطالعه شناخته شده است:

● آزمایش ناقلان از نظر جهش‌ها و دوپلیکاسیون را می‌توان با استفاده از بررسی کمی دوزاژ ژن انجام داد.  
● آزمایش ناقلان از نظر حذف‌ها را می‌توان به روش FISH نیز انجام داد.  
● آزمایش ناقلان از نظر جهش‌های نقطه‌ای را می‌توان با بررسی توالی‌های ژنی انجام داد.

جدول ۳- آزمایش‌های ژنتیک مولکولی مورد استفاده در دیستروفینوپاتی‌ها

Test methods	Mutation detected	% of males with DMD	% of males with BMD	% of males with XLDCM	Test availability
Multiplex PCR, Southern blotting, or FISH	Deletion of one or more exons of DMD gene	~65%	~85%	?	Clinical testing
Southern blotting or quantitative PCR	Duplication of one or more exons of DMD gene	~6%	?	?	Clinical testing
Mutation scanning and/or Sequence analysis	Small insertions/deletion/ point mutations/ splicing mutations of DMD gene	~30%	?	?	Clinical testing

1- scanning

2- Linkage analysis

## توصیف بالینی:

مردان:

دیستروفینوپاتی‌ها طیفی از بیماری‌های عضله از خفیف تا شدید را در بر می‌گیرند. انتهای خفیف طیف شامل: فنوتیپ‌های فاقد افزایش علائم در غلظت CK سرمی، کرامپ‌های عضله همراه با مایوگلوبینوری، و مایوپاتی‌های منفرد عضله چهار سر ران می‌شود. انتهای شدید طیف شامل: بیماری‌های پیش‌رونده عضله است که اگر در آغاز عضله اسکلتی گرفتار شود در دو دسته دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و دیستروفی عضلانی بکر (BMD) قرار می‌گیرند و در صورتی که ابتدا قلب درگیر شود کاردیومیوپاتی دیلاته وابسته به ایکس (XLDCM) نامیده می‌شوند.

اساس تمایز بین دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و دیستروفی عضلانی بکر (BMD) سن وابستگی به صندلی چرخدار است که در مورد DMD کمتر از ۱۳ سال و در BMD بیش از ۱۶ سال است. گروه میانه ای از بیماران نیز شناسایی شده‌اند که بین ۱۳ و ۱۶ سال به صندلی چرخدار وابسته می‌شوند. از این گذشته، برخی پژوهشگران انتهای خفیف طیف بیماری DMD را به بیماری‌هایی که غلظت CK سرمی بالا و در بیوپسی عضله دیستروفین غیر طبیعی دارند اما گرفتاری عضله اسکلتی در آنها حالت تحت بالینی دارد، عمومیت داده‌اند. هنگامی که این بیماران مبتلا به بیماری آتی پیک دچار کاردیومیوپاتی شدید می‌شوند، افتراق بین BMD و XLDCM ناممکن می‌شود. معمولاً کاردیومیوپاتی دیلاته (DCM) با نارسایی احتقانی قلب، ثانوی به افزایش اندازه بطن و اختلال در عملکرد آن نمود می‌یابد. افراد بیمار شواهد بالینی بیماری عضله اسکلتی را یا دارند یا ندارند.

**DMD:** به طور معمول در نخستین سال‌های کودکی و با تاخیر در نشستن و ایستادن مستقل پدیدار می‌شود. میانگین سنی راه رفتن در این کودکان ۱۸ ماه (۱۲ تا ۲۴ ماه) است. معمولاً نخستین علائم DMD که به وسیله والدین شناسایی می‌شوند، عبارتند از: تاخیر حرکتی همگانی (۴۲ درصد)؛ مشکلات در راه رفتن، شامل سر پنجه راه رفتن مداوم و صافی کف پا (۳۰ درصد)؛ تاخیر در راه رفتن (۲۰ درصد)؛ دشواری‌های یادگیری (۵ درصد) و مشکلات گفتاری (۳۰ درصد). میانگین سنی تشخیص کودکان مبتلا به DMD در خانواده‌های بدون پیشینه خانوادگی DMD در حدود ۴ سال و ۱۰ ماه با محدوده ۱۸ ماه تا ۸ سال است.

## تفسیر نتایج آزمایش:

تفسیر نتایج به دست آمده از بررسی توالی:

- انواع تغییر توالی که ممکن است، شناسایی شوند:
- تغییر توالی بیماری‌زا در متون گزارش داده شده است.
- بیماری‌زا بودن تغییر توالی پیشگویی شده اما در متون گزارش داده نشده است.
- تغییر توالی ناشناخته با اهمیت بالینی پیشگویی ناپذیر.
- خوش خیم بودن تغییر توالی پیشگویی شده اما در متون گزارش داده نشده است.
- تغییر توالی خوش خیم در متون گزارش داده شد.
- احتمالاتی که در صورت شناسایی نشدن تغییر توالی وجود دارد:

• بیمار در ژن آزمایش شده جهش ندارد (به عنوان مثال تغییر توالی در ژن دیگر و در لوکوس دیگری وجود دارد).

• بیمار دارای تغییر توالی شناسایی ناپذیر به وسیله بررسی توالی است (به عنوان مثال یک حذف بزرگ، یک حذف در جایگاه برش و دوخت).

• بیمار در ناحیه ای از ژن نوعی تغییر توالی دارد (به عنوان مثال یک اینترون یا ناحیه تنظیمی) که به وسیله تست آزمایشگاهی پوشش داده نمی‌شود.

## ترفندهای تشخیصی در فرد مورد مطالعه:

در بیمارانی که یافته‌های بالینی یک دیستروفینوپاتی را نشان می‌دهند و غلظت CK سرمی بالا است، نخستین مرحله در تشخیص آزمایش ژنتیک مولکولی روی ژن DMD است.

• اگر جهش مولد بیماری شناسایی شود، تشخیص به اثبات می‌رسد؛ در این موارد، بررسی بافت عضله می‌تواند کمکی باشد، به تمایز بین فنوتیپ‌های BMD و DMD در بیماران جوانتری که پیشینه خانوادگی منفی دارند.

• اگر هیچ‌گونه جهش مولد بیماری در ژن DMD شناسایی نشد، بیوپسی عضله اسکلتی بیماران مشکوک به DMD یا BMD برای انجام بررسی‌های وسترن بلات و ایمونوهیستوشیمی روی پروتیین دیستروفین موجه است.

## ناهنجاری‌های ژنتیک وابسته:

هیچ فنوتیپ دیگری شناخته نشده است که با جهش‌های ژن DMD ارتباط داشته باشد.

ضعف عضلات پراگزیمال باعث اردک وار راه رفتن<sup>(۱)</sup> و دشواری در صعود به بلندی می شود. پسران مبتلا برای برخاستن از حالت تاق باز از مانور Gower استفاده می کنند، به این معنی که برای کمک به عضلات ضعیف کمر بند لگنی از بازوها یاری می گیرند. عضلات نرمه ساق (Calf) هایپرتروفیک و در لمس سفت هستند. گاه درد در نرمه ساق دیده می شود. پیشرفت DMD سریع است و کودکان مبتلا در حدود ۱۲ سالگی ناگزیر به استفاده از صندلی چرخدار می شوند.

در کودکان مبتلا به DMD انسیدانس کاردیومیوپاتی در سال های نوجوانی به طور ثابت افزایش نشان می دهد و تا ۱۴ سالگی تقریباً یک سوم بیماران، تا ۱۸ سالگی یک دوم بیماران و پس از ۱۸ سالگی همه بیماران دچار این عارضه می شوند. تعداد زیادی از بیماران پس از ۲۰ سالگی (دهه سوم بیماری) زنده می مانند و علت رایج مرگ در این سنین عوارض تنفسی و کاردیومیوپاتی است.

در کودکان مبتلا به DMD قدری اختلال شنیداری غیر پیشرونده رایج است و بیشتر توانایی های کلامی مختل می شوند تا عملکردهای غیر کلامی (یعنی آزمون هایی مانند III،-WISC، مقدار IQ کلامی کمتر از IQ عملکردی است). **BMD**: با آغاز دیرتر ضعف عضلات اسکلتی مشخص می شود؛ بیماران در دهه سوم زندگی هنوز توان راه رفتن دارند. با وجود خفیف تر بودن گرفتاری عضلات اسکلتی، نارسایی قلبی در اثر DCM (کاردیومیوپاتی) علت رایج بیماری و شایع ترین علت مرگ در این بیماران است. میانگین سنی مرگ میانه دهه چهارم زندگی است. با بهبود روش های تشخیص مشخص شده است که انتهای خفیف طیف، مردانی هستند که علائم در آنها پس از ۳۰ سالگی آغاز می شود و حتی در دهه هفتم زندگی هنوز توان راه رفتن دارند.

افراد دچار بیماری خفیف که مطالعات ژنتیک مولکولی و یا بررسی وجود دیستروفین در بیوپسی های عضله بیماری DMD را آنها مورد تایید قرار می دهد را می توان به یکی از دو حالت زیر تقسیم بندی کرد (BMD ۱)؛ با درگیری تحت بالینی عضلات اسکلتی همراه با افزایش غلظت سرمی CK، هایپرتروفی عضله نرمه ساق، کرامپ های عضله، میالژی و مایوگلوبینوری در اثر فعالیت عضلانی شدید؛ و (۲) درگیری خوش خیم عضلات اسکلتی هنگامی که یافته های تحت بالینی با ضعف عضلانی در

کمر بند لگنی یا شانیه ای همراه است. در BMD شیوع یا شدت اختلال های شناختی به اندازه DMD نیست.

**XLDCM**: در سال ۱۹۸۷، پنج نسل از یک خانواده با ۶۳ عضو که دچار کاردیومیوپاتی دیلاته بودند گزارش داده شدند، اما در این افراد هیچ گونه شواهدی از مایوپاتی اسکلتی دیده نشد. بیماری در مردان، در نوجوانی و در دهه سوم زندگی دیده می شود، پیشرفت بیماری سریع است و آریتمی های بطنی رایج است. زنان ناقل در دهه چهارم یا پنجم زندگی مبتلا به کاردیومیوپاتی خفیف با پیشرفت آهسته می شوند. تنها اختلال بیوشیمیایی افزایش غلظت سرمی CK است. Towbin و همکارانش ارتباط متقابل XLDCM و لوکوس دیستروفین در Xp21.2 را در این خانواده به اثبات رسانیدند. پژوهش های بعدی نشان داده اند که در بیماران دارای شدیدترین فنوتیپ قلبی، معمولاً عضله قلبی توانایی تولید دیستروفین را ندارد، در حالی که عضله اسکلتی گرفتار نشده است.

XLDCM ممکن است، در مبتلایان به BMD که شواهد بیماری عضله اسکلتی را ندارند یا شواهد ناچیزی دارند دیده می شود. بعضی از پژوهشگران چنین بیمارانی را به صورت BMD تحت بالینی یا خوش خیم تقسیم می کنند، در حالی که سایر پژوهشگران شاید آنها را به صورت DCM همراه افزایش فعالیت CK سرمی دسته بندی کنند. در یک مطالعه روی ۲۸ بیمار دچار BMD تحت بالینی و خوش خیم در محدوده سنی ۸ تا ۴۸ سال، ۱۹ مورد (۶۸ درصد) گرفتاری مایوکار دیال داشتند، گرچه فقط دو نفر دارای علائم بودند. در بررسی دیگری که روی ۲۱ بیمار در محدوده سنی ۳ تا ۶۳ سال (میانگین سنی ۴۰ سال) انجام شد، ۳۳ درصد بیماران، با وجود نسبتاً خفیف بودن یافته های عضله اسکلتی، نارسایی قلبی داشتند.

#### زنان:

گاه زنان مشخصات بالینی DMD را دارند که در این افراد بیماری در اثر بازآرایی های کروموزومی در بر گیرنده لوکوس (Xp21.2) DMD به وجود می آید. در موارد دیگر، زنان دارای جهش بیماریزای DMD، به علت سندرم ترنر (یعنی فقدان کامل یا جزئی کروموزوم ایکس) یا غیر فعال سازی غیر تصادفی کروموزوم ایکس دچار این عارضه شده است. بررسی ها در مطالعات غیر فعال سازی کروموزوم ایکس در لوکوسیت ها هیچ ارتباطی بین نسبت

1- Waddling gait

دوپلیکاسیون‌هایی که اگزون‌های درون قاب را پهلوی هم قرار می‌دهند، برخی جهش‌های برش و دوخت و بیشتر تغییرات تک‌بازی که باعث کوتاه شدن پروتیین نمی‌شوند و به ترجمه یک محصول پروتیینی با پایانه‌های N و C دست نخورده می‌انجامند به وجود می‌آید. مولکول پروتیینی کوتاه‌تر از حد طبیعی که جزیی از عملکرد خود

کروموزوم ایکس فعال به غیر فعال با غلظت سرمی CK، نشانه‌های بالینی، یا نسبت رشته‌های عضلانی دیستروفین منفی در بیوپسی عضله نشان ندادند.

در جدول (۴) نتیجه بررسی‌های انجام شده روی نشانه‌ها و علائم DMD و BMD در ناقلان تایید شده را مشاهده می‌کنید.

جدول ۴- نشانه‌ها و علائم در ناقلان دیستروفی عضلانی دوشن و بکر

	DMD carriers	BMD carriers
No symptoms / signs	76%	81%
Muscle weakness <sup>1</sup>	19%	14%
Myalgia / cramps	5%	5%
Left ventricle dilation	19%	16%
Dilated cardiomyopathy	8%	0

۱. ضعف خفیف تا متوسط From Hoog Waard, Vander Weuwetal 1999

را نگاه می‌دارد فنوتیپ خفیف تر BMD را به وجود می‌آورد. **XLDCM**: کاردیومیوپاتی دیلاته و وابسته به ایکس در نتیجه جهش‌های ژن DMD که پیش بر عضله (P<sub>M</sub>) و نخستین اگزون (E1) را تحت تاثیر قرار می‌دهند ایجاد می‌شود و باعث می‌شود که رونوشت‌های دیستروفین در عضله قلبی تولید نشوند؛ با این وجود، دو پیش بر دیگری که معمولاً فقط در مغز (P<sub>P</sub>) و سلول‌های پورکنژ (P<sub>M</sub>) فعال هستند در عضله اسکلتی فعال می‌باشند و با بیان مقدار کافی از پروتیین دیستروفین جلوی بروز علائم در عضله اسکلتی را می‌گیرند. همچنین ممکن است XLDCM در اثر تغییر اپی‌توپ‌ها در ناحیه‌ای از پروتیین که برای عضله اسکلتی اهمیت عملکردی خاص دارد، یا احتمالاً در نتیجه جهش در اگزون‌های فرضی ویژه قلب رخ دهد.

#### شیوع:

انسیدانس DMD در شمال انگلستان در هر ۵۶۱۸ نوزاد پسری که زنده متولد می‌شوند ۱ نفر و انسیدانس BMD در هر ۱۸۴۵۰ پسر زنده متولد شده ۱ نفر است.

#### تشخیص افتراقی:

دیستروفی عضلانی کمربند شانه‌ای (LGMD): به گروهی از ناهنجاری‌ها گفته می‌شود که از نظر بالینی شبیه DMD است، اما در هر دو جنس و با وراثت اتوزومال مغلوب و

#### روابط ژنوتیپ و فنوتیپ:

در مردان مبتلا به DMD و BMD، فنوتیپ‌ها کاملاً با میزان بیان دیستروفین ارتباط دارند و میزان بیان ژن تا حدود زیادی به وسیله قاب خوانش<sup>(۱)</sup> پیام‌برش یافته حاصل از ال حذف شده تعیین می‌شود.

**DMD**: حذف‌های بسیار بزرگ می‌توانند، به عدم بیان دیستروفین بینجامند. جهش‌های به هم زنده قاب خوانش شامل جهش‌های متوقف‌کننده، برخی جهش‌های برش و دوخت و حذف‌ها یا دوپلیکاسیون‌ها می‌شود؛ این جهش‌ها باعث تولید مولکول پروتیین دیستروفین شدیداً کوتاه شده‌ای می‌شوند که تجزیه می‌شود و فنوتیپ شدیدتر DMD را به وجود می‌آورد. استثناً بر این فرضیه قاب خوانش جهش‌هایی هستند که در دومن‌های متصل شونده به پروتیین روی می‌دهند که حتی اگر به صورت رویدادهای درون قاب و جا انداختن اگزون (Exon-skipping) باشند که در آن جهش‌های خارج از قاب مانند جهش‌های درون قاب رفتار می‌کنند و بر عکس، باز هم ممکن است، عملکرد ژن را شدیداً تحت تاثیر قرار دهند. اطلاعات نشان می‌دهند که جهش‌های در بر گیرنده ایزوفرم دیستال مغزی DP140 در ژن دیستروفین با اختلال‌های ذهنی همراه است.

**BMD**: فنوتیپ BMD هنگامی روی می‌دهد که مقداری دیستروفین تولید می‌شود و معمولاً در اثر جهش‌ها یا

**مدیریت و کنترل درمان:**

مردان مبتلا به DMD/BMD: هیچ‌گونه درمان قطعی برای دیستروفی عضلانی دوشن یا بکر وجود ندارد. کنترل مناسب بیماران می‌تواند طول عمر را افزایش دهد و کیفیت زندگی را بهبود بخشد. مسائل اصلی عبارتند از:

- کنترل وزن و جلوگیری از چاقی
- فیزیوتراپی برای افزایش توان حرکتی و پیشگیری از جمع شدگی‌ها
- در صورت نیاز، مراقبت و دخالت جراحی برای بهبود عوارض ارتوپدیک، به ویژه اسکولیوز (انحراف جانبی ستون مهره‌ها)
- به محض تشخیص، آغاز مراقبت روتین به وسیله یک کاردیولوژیست برای بررسی شواهد کاردیومیوپاتی در مبتلایان به بیماری عضلانی شدید و در مبتلایان به BMD که گرفتاری عضلات اسکلتی در آنها نسبتاً خفیف است. درمان تهاجمی با داروهای ضد احتقان پس از تشخیص بیماری.

**درمان‌های دارویی:**

چند مطالعه نشان داده‌اند که پردنیزون قدرت و توانایی مبتلایان به DMD را افزایش می‌دهد. تصور کنونی درباره مکانیزم عمل پردنیزون توانایی این دارو در تثبیت غشا است و شاید اثر ضد التهابی نیز داشته باشد. هنوز روشن نشده است که آیا علت بهبودی اثر سرکوبگر ایمنی است یا خیر، زیرا در بیماران درمان شده با آزاتیوپرین هیچ اثر درمانی دیده نشده است. در یک کارآزمایی تصادفی دو سو کور<sup>(۳)</sup> شش ماهه، تجویز پردنیزون با دوز 1.5 mg/kg/day یا 0.75 mg/kg/day قدرت عضلانی را افزایش داد و تحلیل ماهیچه‌ها را در مردان دچار DMD کاهش داد. مطالعات پیگیرانه نشان دادند که دوز 0.75 mg/kg/day موثرتر از دوز 0.3 mg/kg/day است. با این وجود، بررسی‌های بعدی تاثیر دوزهای پایین‌تر (0.35 mg/kg/day) پردنیزولون را در هر دو گروه بیماران DMD و BMD به اثبات رسانید. یکی از پژوهشگران خاطرنشان کرده است که آغاز درمان با دوزهای 0.75 mg/kg/day (حداکثر 40 mg روزانه) و سپس کاهش تدریجی آن (معمولاً نه به صورت عمدی، بلکه به سبب افزایش سن و بالا رفتن وزن بیماران) به 0.4 mg/kg/day تاثیر مداوم و پایداری دارد. بهبودی در

اتوزومال غالب روی می‌دهد. دیستروفی‌های کمر بند شانه‌ای در نتیجه جهش در ژن‌های رمزدهنده سارکولیکان‌ها و سایر پروتیین‌های مرتبط با غشای سلول عضله، که با دیستروفین واکنش می‌دهند، رخ می‌دهند. در بیماران مبتلا به دیستروفی‌های دیستروفین مثبت، آزمایش کمبود پروتیین‌های مربوط به مجموعه سارکولیکان‌های غشایی توصیه می‌شود.

دیستروفی عضلانی امری - دریفوس<sup>(۱)</sup>: با جمع شدگی عضو و آریتمی قلبی همراه است. به اشکال وابسته به ایکس مغلوب و اتوزومال غالب دیده می‌شود. اشکال اتوزومال مغلوب نیز وجود دارند که در اثر جهش در ژن LMNA رخ می‌دهند.

آتروفی نخاعی - عضلانی<sup>(۲)</sup>: در افراد دارای تونوس عضلانی ضعیف؛ ضعف عضلانی متقارن هستند که عضلات صورت و چشم را گرفتار نمی‌کند و شواهد درگیری سلول شاخ قدامی، شامل فاسیکولاسیون‌های زبان و فقدان بازتاب‌های عمقی تاندون مطرح می‌شود، علت بروز SMS جهش‌هایی است که در ژن SMA (لوکوس کروموزومی 5q11-q13) روی می‌دهند. آزمایش ژنتیک مولکولی از نظر بالینی در دسترس است و برای تایید تشخیص SMA و فراهم آوردن امکانات مشاوره ژنتیک برای اعضای از خانواده که در معرض بیماری هستند (At risk) به کار می‌رود.

کاردیومیوپاتی دیلاته می‌تواند، خانوادگی یا غیرخانوادگی باشد. در مطالعات بزرگی که در آنها بررسی‌های خانوادگی انجام شد، یک سوم بیماران DCM غیر خانوادگی و دو سوم DCM خانوادگی داشتند. علل DCM خانوادگی عبارتند از: اتوزومال غالب (۵۶ درصد)، اتوزومال مغلوب (۱۶ درصد)، وابسته به ایکس مغلوب با جهش در (DMD ۱۰ درصد)، اتوزومال غالب با بیماری عضلانی تحت بالینی (۷/۷ درصد) DCM، با نقایص در هدایت عصبی (۲/۶ درصد) و دسته‌بندی نشده (۷/۷ درصد).

طیف کاردیومیوپاتی‌های دیلاته وابسته به ایکس دوران کودکی به علت جهش در ژن G4-5 (لوکوس کروموزومی Xq28) شامل این موارد است: سندرم بارت،<sup>(۳)</sup> فیبروالاستوز وابسته به ایکس انسودوکار، عدم تـسـراکـم بطن چپ و کاردیومیوپاتی دیلاته وابسته به ایکس شدید.

1- Emery-Derifuss  
2- Spinalmuscular atrophy

3- Barth syndrome  
4- Double-blind

دریافت کننده دفلازاکورت مبتلا به آب مروارید فاقد علائم شدند. گزارش داده شده است که تجویز سایکلو سپورین به مدت ۸ هفته در کودکان دچار DMD عملکرد بالینی را بهبود می بخشد. با این وجود، به علت وجود گزارش های ناسازی درباره بروز مایوپاتی القا شده توسط سایکلو سپورین در بیمارانی که به دلایل دیگری از این دارو استفاده کرده بودند، استفاده از سایکلو سپورین در DMD هنوز مورد بحث است.

به تازگی در یک مطالعه مقدماتی<sup>(۱)</sup> نشان داده شده است که یک استروئید آنابولیک (آندروژنیک) به نام اگزاندرون اثرات مشابه پردنیزون و در عین حال اثرات جانبی کمتری دارد. به تازگی یک کارآزمایی تصادفی آینده نگر کنترل شده روی اگزاندرون در بیماران DMD انجام شده و نشان داده است که اگزاندرون در مقایسه با دارونما تغییر چشمگیری در مقدار متوسط قدرت عضلات دست نمی دهد؛ با این وجود، میانگین تغییر در قدرت کمی عضله محسوس بود. پژوهشگران دست اندر کار این مطالعه تصور کردند که شاید اگزاندرون پیش از آغاز درمان با کورتیکواستروئیدها مفید باشد زیرا این دارو در دوره های کوتاه مدت بی خطر است، رشد خطی را تشدید می کند و ممکن است، در آهسته کردن پیشرفت ضعف عضلانی سودمند باشد. با این حال، اثرات طولانی اگزاندرون در درمان DMD مورد مطالعه قرار نگرفته است.

بنابراین، اکنون کورتیکواستروئید درمانی همچنان درمان انتخابی برای بیماران ۵ تا ۱۵ ساله است. باید خاطرنشان کرد که به تازگی مطالعه موارد منفرد نشان داده است که شاید در مراحل اولیه بیماری (زیر سن ۵ سال) یک پنجره درمانی مطلوب وجود داشته باشد، اما تاکنون کارآزمایی های کنترل شده گسترده روی کورتیکواستروئید درمانی در مراحل آغازین DMD انجام نشده است.

روش انتقال مایوبلاست (MTT) موثر نبوده است. درمان با پیوند سلول های بنیادی (SC) در مرحله پژوهشی است اما هنوز جنبه تجربی دارد.

زنان: از آنجا که گرفتاری قلبی به طور معمول در آغاز بدون علائم است، در همه ناقلان دست کم یک بار معاینه قلبی سفارش می شود. یک مطالعه جدید نشان می دهد که احتمال وقوع اختلال های قلبی مربوطه در گروه سنی کودکان وجود ندارد. بنابراین، معاینه قلبی زنان ناقل را

عرض ۱۰ روز پس از آغاز درمان شروع می شود و برای دستیابی به حداکثر درمان یک دوز منفرد ۰.۵۷ mg/kg/day پردنیزون نیاز است که پس از ۳ ماه به حالت ثابت (Plateau) در می آید و در کودکانی که دوزهای ۰/۵ و ۰/۶ میلی گرم در کیلوگرم در روز را حفظ کرده اند، می توان تجویز دارو را تا ۳ سال ادامه داد. اثرات جانبی مشاهده شده شامل افزایش وزن (بیش از ۲۰ درصد میزان پایه) (۴۰ درصد)، پرفشاری خون، تغییرات رفتاری، کندی رشد، قیافه کوشینگوئید (۵۰ درصد) و آب مروارید است. پردنیزون را می توان برای برخی بیماران که هنوز توان راه رفتن دارند پس از ۵ سالگی تجویز کرد و اگر اثرات جانبی شدید نبودند دست کم تا زمانی که هنوز بیمار ناچار به استفاده از صندلی چرخدار نشده درمان را ادامه داد. در بیمارانی که محدود به صندلی چرخدار شده اند نیز این دارو می تواند باعث افزایش قدرت بازوها و حداکثر ظرفیت حیاتی (FVC) شود. یک مطالعه نیمه تمام نشان می دهد که درمان با پردنیزون می تواند توانایی راه رفتن را دو سال افزایش دهد. پزشکان از دوزهای یک روز در میان و متناوب (مانند دوز ۱۰ روز On و ۱۰ روز Off) نیز استفاده کرده اند با این وجود، دوز مطلوب و زمان بندی تجویز دارو به قدر کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است. یک بررسی تازه نشان داد که دوز یک بار در هفته میزان بروز عوارض جانبی را کاهش می دهد.

دفلازاکورت، که یکی از مشتقات صنایع پردنیزولون است، در اروپا استفاده می شود، اما هم اکنون در ایالات متحده موجود نیست- تصور می شود که عوارض جانبی این دارو کمتر از پردنیزون است. بررسی بزرگتری در اروپا که به مقایسه دفلازاکورت با پردنیزون پرداخته بود نشان داد که هر دو دارو تاثیر یکسان یا مساوی در آهسته کردن روند کاهش قدرت عضلانی در DMD دارند. کارآزمایی تصادفی دو سو کور با همکاری چند مرکز در اروپا که به مقایسه دفلازاکورت و پردنیزون در DMD پرداخت نشان داد که تاثیر آن دو در بهبود عملکرد حرکتی و کارایی عملکردی بیماران مساوی است. به نظر می رسد که اثرات جانبی درمان با دفلازاکورت، به ویژه از نظر افزایش وزن، کمتر از پردنیزون است. مطالعه ای جدیدتر روی درمان با دفلازاکورت اثربخشی این دارو را در حفظ عملکرد ریوی علاوه بر عملکرد حرکتی آشکار نشان داد. عوارض جانبی کم بودند؛ با این وجود، ۱۰ نفر از ۳۰ پسر

#### 1- Pilot study

می‌توان تا سنین نوجوانی به تاخیر انداخت. اگر گشادی بطن چپ یا DCML وجود داشته باشد، پیگیری دقیق موجه است.

**XLDCM:** در صورت نیاز، می‌توان علائم را به وسیله داروهای ضد احتقان کنترل کرد. در موارد شدید، از پیوند قلب استفاده شده است.

#### مشاوره ژنتیک:

مشاوره ژنتیک روند اطلاع‌رسانی به افراد و خانواده‌ها درباره سرشت، وراثت و کاربردهای ناهنجاری‌های ژنتیک است، تا آنها را در اتخاذ تصمیمات پزشکی و شخصی آگاهانه یاری دهد. بخش زیر به ارزیابی خطر وراثتی و بهره‌گیری از شرح حال خانوادگی و آزمایش ژنتیک برای روشن کردن وضعیت وراثتی اعضای خانواده می‌پردازد. این بخش ادعای پرداختن به همه مسائل شخصی یا فرهنگی که اشخاص با آن روبه‌رو هستند را ندارد و نمی‌تواند جایگزین مشاوره با متخصص ژنتیک باشد.

#### شیوه وراثت:

وراثت دیستروفینوپاتی‌ها وابسته به ایکس مغلوب است.

#### خطر برای اعضای خانواده:

##### والدین کودک بیمار:

• زنان دارای پسر بیمار که یکی از بستگان مادری آنها نیز بیمار است، هتروزیگوت اجباری به شمار می‌روند.  
• زنی که بیش از یک فرزند بیمار دارد، اما هیچ پیشینه خانوادگی دیگری از دیستروفینوپاتی ندارد را می‌توان در یکی از دو گروه زیر قرار داد:

۱. جهش در سلول‌های زایا (یعنی در یکی از سلول‌های زایای خود جهش بیماریزا در ژن DMD دارد).

۲. موزایسیسم<sup>(۱)</sup> در سلول‌های زایا (یعنی موزایسیسم از نظر جهش بیماریزا در ژن DMD که سلول‌های زایای او را در بر می‌گیرد).

• اگر بررسی شجره‌نامه نشان بدهد که فرزند تنها عضو بیمار خانواده است، باید به این پرسش پاسخ داد که آیا مادر و دیگر اعضای خانواده او ناقل جهش بیماریزا در ژن DMD هستند یا خیر. ساز و کارهای ژنتیک احتمالی عبارتند از:

۱. فرزند بیمار دارای یک جهش بیماریزای جدید (De novo) در ژن DMD است که ساز و کارهای احتمالی آن

به شرح زیر است.

• جهش در تخم به هنگام باروری روی داده است؛ بنابراین، در همه سلول‌های بدن کودک وجود دارد. در این مورد، مادر کودک جهش بیماریزا در ژن DMD ندارد و هیچ یک از اعضای دیگر خانواده در خطر نیست.

• جهش پس از باروری رخ داده است و بنابراین در بعضی از سلول‌های بدن کودک وجود دارد و در همه سلول‌ها دیده نمی‌شود (موزایسیسم سوماتیک). در این مورد، احتمال هتروزیگوت بودن مادر کم است.

۲. مادر جهش بیماریزای جدید (De novo) در ژن DMD دارد. تقریباً دو سوم مادران پسران دچار DMD که پیشینه خانوادگی این بیماری را ندارند ناقل بیماری هستند. مکانیزم‌های زیر را برای وقوع جهش بیماریزای جدید (De novo) در ژن DMD در مادران می‌توان یاد کرد:

• جهش در تخمک یا اسپرم در زمان باروری روی داده است (جهش در سلول‌های زایا) و بنابراین در همه سلول‌های بدن وجود دارد و در گویچه‌های سفید شناسایی پذیر است.

• جهش در تعدادی از سلول‌های بدن وجود دارد و در همه سلول‌ها دیده نمی‌شود (موزایسیسم سوماتیک) و در گویچه‌های سفید گاه شناسایی پذیر و گاه شناسایی ناپذیر است.

• جهش فقط در سلول‌های تخمک وجود دارد (موزایسیسم سوماتیک) و در نمونه خون شناسایی پذیر نیست. احتمال موزایسیسم سلول‌های زایا در این مورد ۱۵-۱۲ درصد است. در نتیجه، همه فرزندان چنین مادری شدیداً در خطر جهش بیماریزای DMD هستند.

۳. مادر کودک بیمار جهش DMD را از یکی از افراد زیر به ارث برده است:

- مادری که ناقل بیماری بوده است.
- مادری که موزایسیسم سوماتیک داشته‌اند.
- مادری که موزایسیسم سلول‌های زایا داشته‌اند.

#### فرزندان فرد بیمار:

• خطر برای فرزندان فرد بیمار بستگی به وضع ناقلیت مادر دارد.

• زنان ناقل در هر بارداری ۵۰ درصد شانس انتقال جهش DMD را دارند. پسران به ارث برنده جهش بیمار می‌شوند؛ دختران به ارث برنده جهش ناقل خواهند شد.

1- Mosaicism

در آینده است. چون ممکن است در آینده متدولوژی‌های آزمایش و درک ما از ژن‌ها، جهش‌ها و بیماری‌ها بهبود و افزایش یابد، باید به تهیه بانک DNA افراد بیمار توجه داشت. بانک DNA به ویژه در مواردی مهم است که حساسیت آزمایش‌های موجود کمتر از ۱۰۰ درصد است.

#### تشخیص پیش از تولد:

برای بارداری‌های خطرناک آزمایش‌های پیش از تولد وجود دارد. روش رایج تعیین جنسیت جنین به روش کاریوتایپی یا بررسی‌های ویژه‌ای است که کروموزوم‌های جنسی را در نمونه‌های سلولی پرزهای کوریون (CVS) در حدود هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ بارداری یا نمونه‌های آمنیوسنتز در هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ بارداری شناسایی می‌کنند. اگر جنین XY، ۴۶ باشد DNA، استخراج شده از سلول‌های جنینی به روش‌های شرح داده شده در بخش آزمایش ژنتیک مولکولی ارزیابی می‌شود. پیش از آن که بتوان آزمایش پیش از تولد را انجام داد، باید آلل بیماریزار در عضو بیمار خانواده شناسایی شده یا ارتباط در خانواده به اثبات رسیده باشد.

#### ژنتیک مولکولی:

● واریان‌های اللی طبیعی: ژن DMD ۲/۴ مگاباز از DNA را در بر می‌گیرد و دارای ۷۹ اگزون است. این ژن دست کم چهار پیش بر دارد و بزرگترین ژن انسانی شناخته شده است. واریان‌های درون ژنی بی شماری شرح داده شده‌اند که بسیاری از آنها به عنوان شاخص‌های ارزیابی ارتباط ژنتیک مفید هستند.

● واریان‌های اللی پاتولوژیک: الل‌های بیماریزا بسیار گوناگون هستند و شامل حذف کل ژن، حذف یا دوپلیکاسیون یک یا چند اگزون و حذف‌های کوچک، میان نهش‌ها، یا تغییرات تک‌بازی می‌شوند. در هر دو بیماری DMD و BMD، حذف‌ها و دوپلیکاسیون‌های کوچک در دو نقطه داغ گرد هم آمده‌اند، یکی پروگزیمال در پایانه

از این رو، در هر بارداری، زنان ناقل ۲۵ درصد شانس داشتن یک کودک بیمار دارند.

● اگر در لوکوسیت‌های مادر جهش DMD شناسایی نشود، فرض بر این گذاشته می‌شود که فرد بیمار یک جهش جدید دارد و خطر انتقال جهش به فرزندان فرد بیمار بستگی به میزان جهش خودبه‌خودی DMD و احتمال موزایسیسم سلول‌های زایا دارد.

مردان دچار DMD معمولاً پیش از سن تولید مثل می‌میرند یا به قدری معلولیت دارند که توان تولید مثل را ندارند. مردان دچار BMD و XLDCM امکان تولید مثل دارند. همه دختران ناقل هستند. هیچ یک از پسران پدری که جهش DMD دارد جهش را به ارث نمی‌برند.

#### دیگر اعضای خانواده فرد بیمار:

خاله‌ها و پسرخاله‌های فرد بیمار در خطر ناقل یا بیمار شدن هستند (بسته به سن و نسبت خانوادگی آنها و وضع ناقلیت مادر فرد بیمار).

● آزمایش ناقلیت: برای زنان در معرض خطر آزمایش ناقلیت وجود دارد. به بخش آزمایش ژنتیک مولکولی، زنان ناقل مراجعه کنید.

#### مسائل مربوط به مشاوره ژنتیک:

● زنانی که به عنوان ناقل جهش بیماریزای DMD شناخته می‌شوند را باید از خطر ابتلا به کاردیومیوپاتی دیلاته و توصیه‌های مراقبتی آن آگاه کرد.

● چون در برخی خانواده‌ها BMD و XLDCM همزمان دیده شده است، هنگام گرفتن شرح حال خانوادگی کل طیف بیماری عضلانی احتمالی را باید در نظر گرفت.

● بهترین زمان برای تعیین خطر ژنتیک، پی‌بردن به وضعیت ناقلی و بحث بر سر دسترسی به تشخیص پیش از تولد پیش از بارداری است.

● بانک DNA: بانک DNA ذخیره DNA (معمولاً از گویچه‌های سفید استخراج می‌شود) برای استفاده احتمالی

جدول ۵. ژنتیک مولکولی دیستروفینوپاتی‌ها

نام پروتیین	لوکوس کروموزومی	نماد ژن
دیستروفین	Xp21.2	DMD

داده‌های جدول از مراجع استاندارد زیر گردآوری شده‌اند؛ نماد ژن از HUGO؛ لوکوس کروموزومی، نام لوکوس، منطقه حیاتی و گروه مکمل از OMIM؛ نام پروتیین از Swiss-Prot.

جدول ۶- ورودی های OMIM برای دیستروفینوپاتی ها

300376	MUSCULAR DYSTROPHY, BECKER TYPE; BMD
300377	DYSTROPHIN; DMD
302045	CARDIOMYOPATHY, DILATED, X-LINKED XLCM
310200	MUSCULAR DYSTROPHY, PSEUDOHYPERTROPHIC PROGRESSIVE, DUCHENNE AND BECKER TYPES

جدول ۷- بانک های ژنومی برای دیستروفینوپاتی ها

Gene Symbol	Locus Specific	Locus Link	HGMD	Gene Cards	GDB	Gene Atlas
DMD	DMD	300377	119850	DMD	119850	DMD

که با پروتیین های غشایی که به نوبه خود به پروتیین های ماتریکس برون سلولی متصل می شوند، با اسکلت سلولی ارتباط برقرار می کند.

● **محصول ناهنجار ژن:** جهش های منجر به عدم بیان دیستروفین گرایش به ایجاد DMD دارند در حالی که جهش های منجر به ناهنجاری در کیفیت یا کمیت دیستروفین باعث BMD می شوند.

۵۰ ژن که اگزون های ۲ تا ۲۰ را در بر می گیرد (۳۰ درصد)، و دیگری دیستال و در بر گیرنده اگزون های ۵۳-۴۴ (۷۰ درصد).

● **محصول طبیعی ژن:** دیستروفین یکی از پروتیین های وابسته به غشا است که در سلول های عضله و تعدادی از نورون ها وجود دارد. دومن پایانه N به اکتین متصل می شود. یک دومن میله ای بزرگ شامل ۲۴ توالی یکسان که ساختار  $\alpha$ -Helix می سازند، یک ناحیه غنی از سیستئین متصل شونده به کلسیم در نزدیکی پایانه C و یک دومن پایانه C که به دیگر پروتیین های غشایی متصل می شوند. بنابراین، دیستروفین بخشی از مجموعه پروتیینی است