

گزارش یک مورد نادر نشانگان منکس در ایران

چکیده

دکتر سیدحسین حسنیپوراونجی^I
دکتر محمد غفرانی^{II}

در این مقاله گزارشی اجمالی از نشانگان (Syndrome) نادر منکس (Menkes)، که احتمالاً اولین گزارش این مورد در ایران است، در پرسی ۱/۵ ساله، ساکن تهران ارائه می‌گردد. نامبرده در سن ۷ ماهگی، در بهمن‌ماه ۱۳۷۵، جهت مهار کردن تشنج و بررسی هیپوتوفی و عقب‌ماندگی ذهنی - حرکتی در بخش اعصاب مرکز آموزشی و درمانی کودکان مفید بستری گردید. بر اساس شرح حال و علامت بالینی، تشخیص نشانگان فوق در مورد او مطرح گردید که با مقدار کم مس و سرولوپلاسمین سرم مورد تأیید قرار گرفت.

کلید واژه‌ها: ۱- بیماری منکس ۲- کمبود مس ۳- اختلال متابولیسم مس
۴- بیماریهای زائل‌کننده مغز ۵- سرولوپلاسمین

مقدمه

نشانگان منکس (Menkes syndrome) یا Kinky-hair syndrome یا Menkes kinky-hair syndrome که با نام Trichopolio dystrophy هم خوانده می‌شود یک بیماری پیشرونده و زائل‌کننده مغزی و وابسته به جنس مغلوب است که اولین بار توسط Menkes و همکاران در سال ۱۹۶۲ میلادی شرح داده شد^(۱۰۸). تا به حال موارد متعددی از این نشانگان در نقاط مختلف دنیا معرفی شده‌است ولی بر اساس بررسیهای انجام شده، تاکنون گزارشی از این نشانگان در کشور جمهوری اسلامی ایران به دست نیامد. لذا بیمار فوق احتمالاً به عنوان اولین مورد معرفی می‌گردد.

معرفی بیمار

بیمار پسر ۱۸ ماهه‌ای است که در سن ۷ ماهگی به علت تشنج و هیپوتوفی و تأخیر در تکامل ذهنی و حرکتی، در بهمن‌ماه ۱۳۷۵، در بخش اعصاب مرکز آموزشی و درمانی

کودکان مفید جهت بررسی و مهار تشنج بستری گردید. مشکل عمده بیمار دو روز قبل از بستری به صورت حملات مکرر تونیک و اسپاسم عضلانی در سر، دستها و پاها که ۴۰ الی ۵۰ ثانیه طول می‌کشید، شروع شده، روزانه ۲۰-۳۰ بار و اکثراً در موقع بیداری تکرار می‌گردید. شیرخوار حاصل اولین زایمان رسیده (Term) و طبیعی مادری ۲۰ ساله و سالم بوده که سابقه‌ای از سقط یا مرگ زودرس جنینی نداشته‌است. مادر مشکلی را در دوران حاملگی ذکر نمی‌کند و سابقه وجود بیماری تشنجی و عصبی را در خانواده خود به یاد نمی‌آورد. بیمار در بدو تولد دارای وزن ۲/۳۲۰ کیلوگرم، دور سر ۳۱ سانتی‌متر (هر دو کمتر از صدک ۵)، قد ۴۷ سانتیمتر (در حد صدک ۵) و هوماتوم سری (Cephalhematoma) در ناحیه آهیانه چپ بود. این بیمار دچار زردی نوزادی شد که منجر به تعویض خون او در ۱۰ روزگی گردید. مایه کوبی (Vaccination) این فرد بر اساس جدول متداول

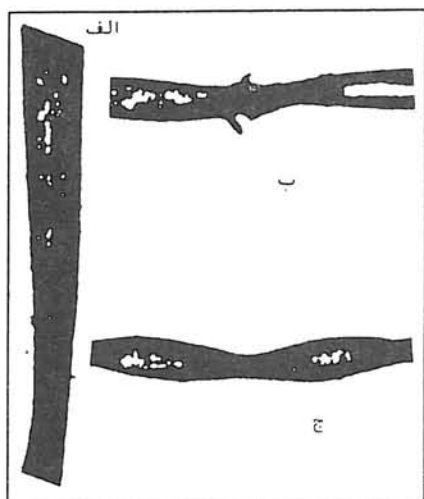
این مقاله در کنگره بین‌المللی بیماریهای کودکان، تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، مهر ۱۳۷۷ ارائه شده‌است.

(I) استادیار بیماریهای کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، خیابان ظفر، تهران (مؤلف مسئول)

(II) استاد بیماریهای اعصاب کودکان، بیمارستان کودکان مفید دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران

(Trichorrhexis nodosa) و برآمدگیهای متعدد در طول مو
(*Pili torti*) نشان می‌داد (شکل ۱).

بر اساس یافته‌های عصبی و خصوصیات موی سر بیمار، تشخیص نشانگان منکس مطرح گردید که با توجه به کم بودن مس و سرولوپلاسمین سرم مورد تأیید قرار گرفت. در بدو بستری جهت مهار تشنج بیمار فنوباریتال و سپس فنی توئین و سرانجام کلونازپام تجویز گردید که مؤثر واقع نشد. در نهایت تجویز *Vigabatrin* (سابریل) تشنجهای بیمار مهار شد. بیمار با توصیه جهت انجام دادن خدمات توانبخشی و مشاوره ژنتیکی مرخص گردید. در پیگیریهای مکرری که تا ۸ ماه بعد از ترخیص انجام شد، مشخص شد که تشنج مهار شده است ولی ۱۸ ماهگی سه بار به علت عفونتهای گوارشی و ریوی بستری شد. در آخرین بستری، تشنجهای بیمار عود نمود که منجر به تغییر درمان ضد تشنج او گردید. در سیر تکاملی بیمار پیشرفتی حاصل نشده است.



شکل ۱- مشخصات موی سر بیمار

الف: موی سر با قطر متفاوت (*Monilethrix*)

ب: شکستگی و دوشاخه شدن تنه مو (*Trichorrhexis nodosa*)

ج: تغییر شکل و دوکی شدن مو (*Pili torti*)

بحث

نشانگان منکس یک بیماری زائل‌کننده (*Degenerative*) و پیشرونده مغزی، وابسته به جنس (وابسته به کروموزوم ایکس) و مغلوب است که در اثر اختلال متابولیسم

(*Routine*) مایه کوبی انجام شده است. شیرخوار در دو ماهگی دارای توجه نسبی و خنده اجتماعی بود و توانائی نگهداری سر را در امتداد تنه داشت. اما به تدریج مهارتهای فوق را از دست داد. در ۶ ماهگی فاقد توجه بود و نمی‌توانست سر خود را نگهدارد و بدون کمک بنشیند. مادر بیمار اظهار می‌کند که موهای سر فرزندش به تدریج از ۳ تا ۴ ماهگی شروع به از دست دادن رنگ کرده، شکننده شده است. بیمار دو بار به علت عفونت ریوی و گاستروآتریت در بیمارستان بستری شده است. در معاینه عصبی حال عمومی به نسبت خوب بوده، دور سر و وزن او در حد منحنی صدک ۲۵ و ۳ بود. موهای ابرو و سر کم پشت و رنگ پریده و در لمس شکننده بودند. سر حالت *Plagiocephaly* داشت و خط عرضی در کف هر دو دست مشهود بود. در معاینه چشمها، تعقیب نور ضعیف بود و توانائی تثبیت دید بر روی اشیا را نداشت. بیمار دچار هیپوتونی منتشر و کاهش قدرت عضلانی شدید بود و حرکات خودبه‌خودی و توانائی نگهداری سر در امتداد تنه را نداشت. واکنشهای وتری قرینه کاهش یافته بودند. در بررسی آزمایشگاهی فرمول شمارش خون، هموگلوبین، پلاکت، قند، اوره، الکترولیت‌ها آزمایشهای فعالیت کبد و تیروئید، اسیدهای آمینه خون و ادرار و بررسی مایع مغزی - نخاعی طبیعی بودند. کشت خون و ادرار و مایع نخاعی منفی بود ولی غلظت سرمی مس و سرولوپلاسمین به ترتیب ۳۰ میکروگرم درصد و ۶ میلی‌گرم درصد (مقادیر طبیعی به ترتیب عبارتند از ۷۸-۱۳۱ میکروگرم درصد و ۲۲-۴۰ میلی‌گرم درصد) گزارش شدند. پرتونگاری ریه‌ها طبیعی بود ولی در پرتونگاری از استخوانهای جمجمه، *Wormian bone* و در قسمت دیستال استخوان زند زبرین (*Radius*) حالت دندان دندان مشاهده گردید. سونوگرافی کلیه‌ها، کبد و طحال طبیعی بود ولی در برش‌نگاری رایانه‌ای (CT) مغز تغییرات آتروفیائی (*Atrophic*) مشهود بود. در *MRI* افزایش چگالی (*Intensity*) در *T2* مشاهده شد. در الکتروآنسفالوگرافی بیمار امواج تیز چندکانونی به طور پراکنده مشاهده گردید. بررسی میکروسکوپی موی سر بیمار تغییراتی غیرطبیعی را به صورت ضخامت متفاوت در تنه مو (*Monilethrix*)، شکستگی آن

کروموزوم غیرفعال یا غیرطبیعی در موارد نادری باعث بروز نشانگان منکس می‌گردد. میزان مس سرم این ناقلها طبیعی است ولی کشت فیبروبلاست آنها افزایش جذب مس را نشان می‌دهد^(۱). شیوع این نشانگان در حدود یک سیصد هزارم تا یک سی و پنج هزارم متولدین زنده تخمین زده می‌شود^(۱۲،۹). این بیماری در جنس مذکر و اغلب علائم آن قبل از ۶ ماهگی بروز می‌نماید. یافته‌های بالینی بیماری به صورت وزن نگرفتن، هیپوتونی، کوآدری پارزی، تشنج، تأخیر تکامل ذهنی و حرکتی، قیافه و صورت مخصوص و موهای سر کم‌پشت، رنگ پریده و شکننده می‌باشد^(۱۴). یافته‌های مذکور در بیمار ما مشاهده گردید. همچنین، کاهش فشارخون و هیپوترمی ممکن است در نتیجه کمبود آنزیم سیتوکروم اکسیداز دیده شود^(۴) که این تغییرات در بیمار مورد مطالعه مشاهده نگردید. آزمایش میکروسکوپی موی سر بیماران نشان‌دهنده تغییرات مختلف می‌باشد^(۱۲،۱۰) که در بیمار ما ملاحظه شد. تغییرات غیرطبیعی در پرتونگاری استخوانها، به صورت داندانه‌دار شدن متافیز و واکنش ضریع (*Periosteum*) در استخوانهای بلند و وجود *Wormian bone* در استخوانهای جمجمه می‌باشد^(۱۲). همه یافته‌های فوق‌الذکر در بیمار مورد مطالعه مشاهده گردید.

بررسیهای نورورادیولوژی مانند برش‌نگاری رایانه‌ای (CT) و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) مغز ممکن است یافته‌های زیر را نشان دهد:

- ۱) آتروفی قشر مغز و مخچه
- ۲) تغییرات عروق مغزی
- ۳) آنسفالومالاسی قشر
- ۴) تجمع مایع در فضای زیر سخت‌شامه (*Subdural space*)^(۱۲،۳)

متأسفانه درمان در جلوگیری از پیشرفت ضایعات زائل‌کننده (*Degenerative*) مغزی مؤثر نمی‌باشد. البته، تجویز داخل وریدی ترکیبات مس مانند سولفات کلرید، *Glycinate EDTA*، هیستیدین و کمپلکس آلومین باعث اصلاح کمبود مس و سرولوپلاسمین در کبد و سرم و طبیعی شدن آنها می‌گردد و در مواردی بهبود شرائط فیزیکی نیز

مس ایجاد می‌شود^(۲). این نشانگان اولین بار در سال ۱۹۶۲ توسط منکس و همکاران شرح داده شد^(۱۳،۸،۵). ژن مسئول بیماری روی بازوی بلند کروموزوم ایکس قرار داشته، در ساخته شدن ترکیبی پروتئینی که باعث انتقال مس از جدار سلولی می‌شود دخالت دارد. در ساختمان این ترکیب، هزار و پانصد اسید آمینه وجود دارد^(۱۱).

اختلال در ساخته شدن پروتئین فوق، باعث اشکال در انتقال مس و پراکندگی آن در اندامهای مختلف می‌شود چنان که میزان مس در جدار موکوسی دستگاه گوارش، طحال و کلیه افزایش یافته، در کبد، خون محیطی و مغز کاهش می‌یابد^(۴). مس از ترکیبات اساسی تعداد زیادی از آنزیم‌های متابولیکی از جمله *Superoxidase*، *Desmolase*، *Cytochrome oxidase*، *Dopamine*، *Ascorbic acid oxidase*، *Lysyl oxidase* و *beta hydroxylase* و غیره می‌باشد^(۶). اشکال در انتقال مس و کمبود آن باعث اختلال و کمبود فعالیت آنزیم‌های حاوی مس شده، تغییرات آسیب‌شناختی متعددی را به وجود می‌آورد. برای مثال دیواره شریانها نامنظم و شکننده شده، پوشش داخلی آنها در اثر عدم کفایت کلاژن و الاستین پاره و پیچ در پیچ می‌شود. این تغییرات به علت اختلال در فعالیت آنزیم (*Lysyl oxidase*) حاصل می‌گردد^(۶). تغییرات در مغز به صورت زوال (*Degeneration*) وسیع موضعی، منتشر و کیسه‌ای (*Cystic*) در ماده سفید مغز همراه با زوال آکسونها، گلیوز و کاهش سلولی در مخچه است. این تغییرات به علت اختلالات عروقی و عدم کفایت آنها می‌باشد و با آنژیوگرافی قابل بررسی است^(۱۳،۵). در مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، اغلب افزایش قابل توجه میتوکندری‌ها در پریکاریون سلول‌های پورکنتر مخچه و به میزان کمتر در قشر مغز و عقده‌های قاعده‌ای (*Basal ganglia*) به چشم می‌خورد^(۱۲). میتوکندری‌ها اکثراً بزرگ و حاوی اجسام به هم فشرده الکترونی هستند. در مورد بیماریزائی این تغییرات، توافق نظر وجود ندارد ولی به نظر می‌رسد که این تغییرات در اثر کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به مس ایجاد می‌شوند^(۱۱). ناقلهای مؤنث این نشانگان (*Syndrome*) معمولاً طبیعی هستند و فقط در موی سر ۵۰ درصد از آنها *Pili torti* مشاهده می‌شود.

بیماری منکس نادر می‌باشد ولی لازم است تأخیر تکاملی، هیپوتونی، سپتی‌سمی بدون علت شیرخواران پسر و بیماریهای زائل‌کننده پیشرونده ناشی از آن مورد توجه قرار گیرد. تشخیص زودرس بیماری جهت مشاوره ژنتیکی و تشخیص قبل از تولد آن در خانواده‌ای که سابقه مثبت بیماری در آن وجود دارد مهم می‌باشد. در صورت تشخیص می‌توان به سقط نوزاد پسر مبتلا با رعایت موازین شرعی و رضایت والدین اقدام کرد. متأسفانه تا به حال درمان موفقیت‌آمیزی برای این بیماری پیشنهاد نشده است^(۸).

مشاهده گردیده است ولی مس بافت مغزی با این درمانها افزایش نمی‌یابد و زوال (Degeneration) مغزی ادامه می‌یابد^(۱۴).

عده‌ای از محققان تجویز ترکیبات هیستیدین با مس را که می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور نماید پیشنهاد کرده‌اند^(۷،۴) ولی بررسیهای انجام شده نشان داده که این درمان موفقیت‌آمیز نمی‌باشد. بررسی و تشخیص قبل از تولد با کشت سلول‌های درون شامه (Amnion) یا پرزهای (Vili) برون شامه (Chorion) در مادرانی که سابقه وجود بیماری را دارند مقدور می‌باشد^(۱۵).

منابع

- 1) Gereds AM, et al: Clinical expression of Menkes syndrome in females. *Clin Genet* 36: 452-459, 1990.
- 2) Hirano A, et al: Fine structure of the cerebellar cortex in Menkes kinky hair disease. *Arch Neurol* 52-56, 1997.
- 3) Ichihushi ET, et al: Serial imaging of Menkes disease. *Neuroradiology* 32: 56-59, 1994.
- 4) Johnson DE, Colmand PL: MR of progressive neurodegenerative change in treated Menkes kinky hair disease. *Neuroradiology* 33: 181-182, 1991.
- 5) Menkes JH, et al: A sex-linked recessive disorder with growth retardation, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 29: 764-799, 1962.
- 6) Menkes JH: Kinky hair disease (Menkes syndrome). *The Textbook of Child Neurology*. 5th ed. pp 125-127, 1995.
- 7) Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JTR: Copper histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 123: 828-830, 1992.
- 8) Singh R, Tapper JMB: Menkes kinky hair syndrome in a Jamaican infant. *West Indian Med J* 41(1): 34-40, 1992.
- 9) Swaiman KF: Menkes kinky-hair disease. *Practice Pediatr Neurol* 2: 1019-1022, 1994.
- 10) Takahashi S, et al: Cranial MRI and MR angiography in Menkes syndrome. *Neuroradiology* 35: 556-580, 1993.
- 11) Tonnesen T, et al: Prenatal and postnatal diagnosis of Menkes disease: an inherited disorder of copper metabolism. *J Inherit Metab Dis* 12 (suppl Z) 5: 207, 1989.
- 12) Tonnesen T, Kleiyer WY, Horn N: Incidence of Menkes disease. *Hum Genet* 86: 408-410, 1991.
- 13) Vulle D, et al: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 7th ed. V 11, pp 2221-2230, 1994.
- 14) Vulpe C, et al: Isolation of a candidate gene for Menkes disease evidence that it encodes a copper transporting ATPase. *Nat Genet* 3: 7-13, 1992.
- 15) Wenk G, Suzuki K: The effect of copper supplementation on the concentration of copper in the brain of the brindled mouse. *Biochem J* 205(31): 485-487, 1982.

MENKES SYNDROME

(A CASE REPORT)

S. H. Hassanpoor Avanjy, MD^I

M. Ghofrani, MD^{II}

ABSTRACT

We described the first case of Menkes syndrome in an Iranian infant in Tehran. He was admitted for control of seizure and assessment of developmental delay in Mofid's Children Hospital in January 1997.

Clinical symptomatologies all favored the diagnosis of Menkes disease which was confirmed by low serum copper and ceruloplasmin levels.

Key Words: 1) Menkes disease
3) Copper metabolism

2) Copper deficiency

4) Degenerative brain diseases

5) Ceruloplasmin

I) Assistant Professor of Pediatrics, Hazrat Aliasghar's Children Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Zafar St., Tehran, Iran (Corresponding author)

II) Professor of Pediatric Neurology, Mofid's Children Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran