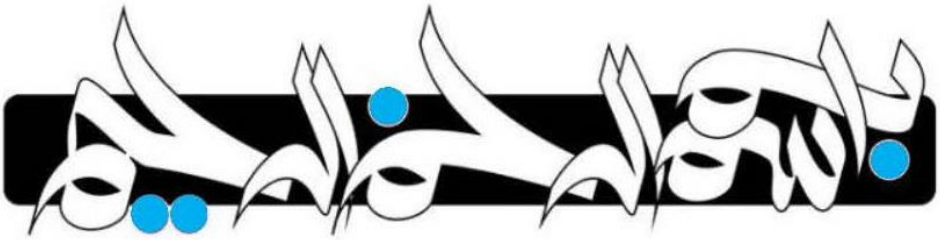


نورولوژی

انواع نوروپاتی و میوپاتی

Neuropathy and Myopathy

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد نورولوژی با پاسخ تشریحی

نورولوژی ۲۵

Merritt's 2022

کتاب آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۱

ترجمه و تلخیص: دکتر افشین نجفی

رتبه ۳ بورد تخصصی سال ۱۴۰۰

مقدمه ناشر

موسسه‌ی رهپویان شریف با بیش از بیست و دو سال تلاش در زمینه‌ی چاپ و نشر کتب آمادگی آزمون‌های ارتقاء و بورد تخصصی در بین داوطلبان جایگاه ویژه‌ای دارد.

از این‌رو با توجه به زمان اندک داوطلبان محترم، برای مطالعه‌ی تکست اصلی و حجم بالای مطالب، موسسه‌ی رهپویان شریف ساختار منحصر به فرد خود را این‌گونه ارائه داد تا با دسترسی داوطلبان به خلاصه مطالب موجود در رفرنس و همچنین مرور مطالب در قالب سوالات ارتقاء و بورد چند سال اخیر، در زمان کم بتوان به نتیجه‌ی مطلوب رسید.

همچنین در کنار ساختار اصلی کتب کیمیا، مجموعه کتاب‌هایی با عناوین اکسیر، سیمیا، مرور سریع، آسکی، مقالات و... تولید و در اختیار داوطلبان محترم قرار داده تا نیازهای علمی و آموزشی دستیاران و متخصصین رشته‌های مختلف مد نظر قرار گیرد.

کتاب حاضر که به رهپویان جامعه پزشکی تقدیم می‌شود نتیجه زحمات گروهی از زبده‌ترین مولفین بوده که هدف آن‌ها تهیه خلاصه‌ای در عین حال جامع از مطالب کلیدی کتب مرجع، در کنار بانکی از سوالات آزمون ارتقاء و بورد، جهت آمادگی علمی دستیاران محترم می‌باشد. در این کتاب علاوه بر این‌که سعی شده است کلیه نکات و موضوعات مهم آزمون‌ها با بیانی ساده و شیوا و به‌صورت کاملاً منظم پوشش داده شود، سوالات آزمون‌های مختلف دانشگاه‌ها و بورد نیز گردآوری و با استفاده از منابع معتبر معرفی و به‌طور تشریحی به آن‌ها پاسخ داده شده است. شالوده تنظیم این مجموعه آخرین ویرایش منابع آزمون‌های ارتقاء، گواهینامه و دانشنامه تخصصی تعیین شده از سوی دبیرخانه شورای آموزش پزشکی و تخصصی بوده که شامل شامل ویرایش چهاردهم Merritt 2022، ویرایش یازدهم Adams 2019 و ویرایش چهارم Shapiro 2021 بوده است.

امیدواریم این کتاب نیز همانند دیگر کتب موسسه رهپویان شریف مورد استقبال شایان جامعه پزشکی قرار گیرد.

دکتر مهدی شریف

ریاست موسسه رهپویان شریف

موسسه انتشاراتی رهپویان شریف

سرشناسه	:	نجفی، افشین، ۱۳۶۹-
عنوان و نام پدیدآور	:	انواع نوروپاتی و میوپاتی= Neuropathy and Myopathy : خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد نورولوژی با پاسخ تشریحی Merritt's 2022 کتاب آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۱/ ترجمه و تلخیص افشین نجفی.
مشخصات نشر	:	تهران: رهپویان شریف، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	:	۲۸۳ص.: مصور (بخشی رنگی)، جدول (بخشی رنگی).
فروست	:	نورولوژی؛ [ج.] ۲۵.
شابک	:	دوره978-600-09-3011-0؛ ۱۴۹۰۰۰۰ریال :978-600-09-3113-1
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص کتاب"Merritt's neurology, 14th. ed, 2022" اثر الن‌دی. لوئیس، استفان.ا مایر، جیمز ام. نوبل است.
موضوع	:	عصب‌شناسی Neurology اعصاب -- بیماری‌ها Nervous system -- Diseases ماهیچه‌ها -- بیماری‌ها Muscles -- Diseases عصب‌شناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Neurology -- Examinations, questions, etc. اعصاب -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Nervous system -- Diseases -- Examinations, questions, etc.
شناسه افزوده	:	لوئیس، ایلن دی.
شناسه افزوده	:	Louis, Elan D.
شناسه افزوده	:	مایر، استفان ا.
شناسه افزوده	:	Maier, Stefan A.
شناسه افزوده	:	نوبل، جیمز ام.
شناسه افزوده	:	Noble, James M.
شناسه افزوده	:	مریت، هایرم هوستون، ۱۹۰۲ - ۱۹۷۹م.
شناسه افزوده	:	Merritt, Hiram Houston
شناسه افزوده	:	نورولوژی؛[ج.] ۲۵.
رده بندی کنگره	:	RC۳۴۶
رده بندی دیویی	:	۸/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	:	۸۷۱۵۵۱۵

مبتکر بزرگترین طرح های آموزش پزشکی در کشور

عنوان کتاب: انواع نوروپاتی و میوپاتی/ Merritt's 2022 / خلاصه درس به همراه مجموعه سؤالات آزمون ارتقاء و بورد نورولوژی با پاسخ تشریحی/کتاب آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۱ ترجمه و تلخیص: دکتر افشین نجفی حروفچینی و صفحه آرایی : رهپویان شریف طراح و گرافیست : رهپویان شریف	چاپ و لیتوگرافی: رهپویان شریف نوبت چاپ : اول ۱۴۰۰ تیراژ : ۳۰۰ جلد شابک دوره : ۰-۳۰۱۱-۰۹-۶۰۰-۹۷۸ شابک : ۱-۳۱۱۳-۰۹-۶۰۰-۹۷۸ بهاء: ۱۴۹/۰۰۰ تومان

آدرس: تهران – خیابان فاطمی غربی نبش جمال زاده – پلاک ۲۷۴ – طبقه دوم

صندوق پستی : ۱۴۱۸۵/۳۱۳ www.drsharif.org

شماره تمامس: ۶۶۹۰۸۰۰۰ –۰۲۱ info@drsharif.org

این اثر تحت حمایت قانون مولفین و مصنفین قرار دارد و هرگونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

به‌نام خداوند مهربانی‌ها

دوستان و همکاران عزیز؛

کتاب Merritt's neurology ویرایش ۱۴ یکی از رفرنس‌های کاربردی نورولوژی می‌باشد و در سال‌های اخیر تمایل به طراحی سوال برای امتحانات ارتقا و دانشنامه از این کتاب بسیار افزایش یافته است.

در کتاب پیش‌رو سعی بر این شده است که به شیواترین بیان و با رعایت اصل امانت و صداقت ترجمه انجام شود. در انتهای هر فصل سوالات ارتقا و دانشنامه با ذکر جواب جهت یادگیری بهتر ذکر شده است.

در این میان بر خود واجب می‌دانم که از زحمات همسر و خانواده گرانقدرم برای حمایت‌ها و زحمات‌شان در تمام مراحل زندگی‌ام تشکر و قدردانی نمایم. همچنین از همکاران عزیز در انتشارت رهپویان شریف صمیمانه سپاسگزارم.

در انتها امیدوارم این کتاب برای خوانندگان مفید و موثر واقع شود.

دل از اسطوره‌ها برکن

و بتهای حریم ذهن را با تیشه‌ی اندیشه‌ات بشکن

تو خود اسطوره خواهی شد

اگر باور کنی خود را

دکتر افشین نجفی

دی ماه ۱۴۰۰

راهنمای بخش‌ها و امکانات اپلیکیشن رهپویان شریف

از سال ۱۳۹۹ و در جهت ارتقای سطح آموزش‌های موسسه رهپویان شریف، خدمات بسیار متنوعی که در ادامه به آنها پرداخته می‌شود در قالب **اپلیکیشن رهپویان شریف** ارائه می‌شود. شما می‌توانید به آسانی و با مراجعه به سایت موسسه به آدرس WWW.DRSHARIF.ORG نسبت به نصب اپلیکیشن و استفاده از امکانات آن اقدام فرمایید.

معرفی بخش‌ها

منوی اپلیکیشن:
لیست تمام ابزارها، آموزش استفاده و ارسال تیکت پشتیبانی در این منو قرار دارد

اسکن QR:
شما با این ابزار می‌توانید QR های موجود در کتب هوشمند را اسکن کرده و مستقیما محتوای مرتبط با آن مبحث را مشاهده فرمایید.

تازه‌ها:
در این بخش آخرین محتوای رشته تخصصی شما که به روز رسانی شده نمایش داده می‌شود و می‌توانید با کلیک بر روی هرکدام، آن را مشاهده فرمایید.

آموزش و آزمون:
در این بخش می‌توانید لینک برگزاری کارگاه‌های آنلاین، آخرین گایدلاین‌ها، متون رفرنس انگلیسی، دوره‌ها و آزمون‌های تخصصی، و تمام آنچه که برای آمادگی آزمون‌ها نیاز است را مشاهده فرمایید.

محتوای من:
در این بخش، ویدئوها، پادکست‌ها، تصاویر، متون و... مرتبط با رشته تخصصی شما قرار گرفته است.

فروشگاه آنلاین:
چنانچه قصد تهیه بسته‌های تخصصی رشته خود را داشته باشید، می‌توانید با مراجعه به بخش فروشگاه، آن را مشاهده و تهیه فرمایید.

فلش کارت:
در بخش فلش کارت می‌توانید بسته‌های متنوع سوالات پرتکرار و مهم همراه با نکات کلیدی که توسط اساتید طراحی شده‌اند را مشاهده و آنها را مرور نمایید.

اخبار:
تمام اطلاع‌رسانی‌های مهم رشته شما در این بخش صورت گرفته و شما می‌توانید به آسانی از آنها مطلع گردید.

با آنکه خدمات ارائه شده در این اپلیکیشن که قابل استفاده در انواع موبایل‌های اندرویدی و IOS بوده بسیار متنوع است، لیکن طراحی آن به نحوی است که کاربر بتواند به آسانی و بدون کوچک‌ترین پیچیدگی از تمام قابلیت‌های آن استفاده نماید. لازم به ذکر است در آینده نزدیک و طبق برنامه‌های توسعه‌ای، امکانات و ابزارهای متنوع و کاربردی دیگری متناسب با نیاز داوطلبان گرامی به آن اضافه گردید.

فهرست

فصل ۸۸: آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس و بیماری‌های موتور نورون ۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۸۸ ..... ۳۱
فصل ۸۹: فلج بل و نوروپاتی‌های کرانیال ۳۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۸۹ ..... ۵۹
فصل ۹۰: مونونوروپاتی‌ها و نوروپاتی‌های فشاری ۶۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۰ ..... ۸۳
فصل ۹۱: نوروپاتی‌های اکتسابی محیطی ۸۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۱ ..... ۱۲۱
فصل ۹۲: نوروپاتی‌های محیطی ارثی ۱۲۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۲ ..... ۱۴۱
فصل ۹۳: میاستنی‌گراویس و سایر اختلالات محل اتصال عصب ـ عضله ۱۴۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۳ ..... ۱۷۹
فصل ۹۴: میوپاتی‌های التهابی و اتوایمیون ۱۸۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۴ ..... ۲۰۳
فصل ۹۵: نوروپاتی و میوپاتی بیماری کریتیکال ۲۰۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۵ ..... ۲۱۵
فصل ۹۶: میوپاتی‌های توکسیک و اندوکرین ۲۱۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۶ ..... ۲۳۱
فصل ۹۷: فلج دوره‌ای و سایر کانالوپاتی‌ها ۲۳۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۷ ..... ۲۴۵
فصل ۹۸: سندرم فرد سفت و تحریک‌پذیری بیش از حد عصب محیطی و عضله ۲۴۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۸ ..... ۲۶۱
فصل ۹۹: میوپاتی‌های متابولیک و میتوکندریال در بالغین ۲۶۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۹۹ ..... ۲۸۱

فصل ۸۸: آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس و بیماری‌های موتور نورون

نکات کلیدی
۱. ALS شایع‌ترین بیماری موتور نورون با شروع بزرگسالی است که عمدتاً شامل دژنراسیون نورون‌های حرکتی نخاع، بولبار و کورتیکواسپاینال است.
۲. ALS یک بیماری ژنتیکی پیچیده است که جهش‌های بیماری‌زا در بیش از ۳۰ ژن برای آن شناسایی شده است. با این‌حال، تقریباً ۹۰ـ ۸۵٪ از بیماران ALS هیچ سابقه خانوادگی یا جهش شناخته شده ژن ALS ندارند.
۳. ویژگی‌های پاتولوژیک رایج در اکثریت قریب به اتفاق موارد ALS مکانیسم‌های مشترک زمینه‌ای بیماری را نشان می‌دهد.
۴. شواهد بالینی، پاتولوژیک و ژنتیکی ALS را به اختلال نورودژنراتیو مرتبط، دمانس فرونتوتمپورال (FTD) مرتبط می‌کند. تقریباً نیمی از بیماران ALS درجاتی از اختلال عملکرد فرونتوتمپورال دارند.
۵. درمان ALS تا حد زیادی حمایتی است. دو داروی مورد تایید FDA برای ALS ـ ریلوزول و اداراوون ـ تأثیر متوسطی بر روند بیماری دارند.

مقدمه

بیماری‌های موتورنورون شامل چندین اختلال است که عمدتاً با دژنراسیون تدریجی نورون‌های حرکتی در نخاع با یا بدون درگیری هسته‌های حرکتی ساقه مغز مشخص می‌شوند. بیماری موتورنورون برای توصیف بیماری با شروع معمول در بزرگسالی (ALS) استفاده می‌شود که در آن هم نورون‌های کورتیکواسپاینال یا نورون‌های حرکتی فوقانی و نورون‌های حرکتی تحتانی درگیر می‌شوند. واژه‌های بیماری موتور نورون و آمیوتروفیک لترال اسکلروز در ایالات متحده به‌جای یکدیگر استفاده می‌شوند، جایی‌که این بیماری در اصطلاح عامیانه به نام بیماری لوگریگ از نام بازیکن مشهور بیسبال که در سال ۱۹۴۱ بر اثر ALS درگذشت، نامیده می‌شود. در اروپا، ALS با عنوان ژان مارتین شارکو که برای اولین بار ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک این بیماری را در سال ۱۸۶۹ تشریح کرد، نام‌گذاری شده است. همان‌طور که شارکو گزارش کرد، ALS عمدتاً یک بیماری نورون حرکتی است، اما شواهد بالینی، ژنتیکی و عصبی نشان داده اند که ALS یک اختلال عصبی چند سیستمی است که اغلب با دمانس فرونتوتمپورال (همان‌طور که در فصل ۵۲ توضیح داده شد) همراه است. اصطلاح آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) به سندرم‌هایی اشاره دارد که فقط با علائم نورون حرکتی تحتانی مشخص می‌شوند. به‌طور متعارف، اصطلاح آتروفی عضلانی نخاعی برای فرم کودکی ارثی، که در فصل ۱۴۶ توضیح داده شد، استفاده می‌شود. سایر انواع بیماری نورون حرکتی عبارتند از آتروفی عضلانی پیشرونده (PMA)، که در آن بیماران فقط علائم نورون حرکتی تحتانی را نشان می‌دهند. اسکلروز لترال اولیه (PLS)، که در آن فقط علائم نورون حرکتی فوقانی وجود دارد. فلج بولبار پیشرونده (PBP)، که در آن ضعف به عضلات بولبار محدود می‌شود؛ و آمیوتروفی مونوملیک، که در آن یافته‌های نورون حرکتی تحتانی معمولاً به یک اندام محدود می‌شود. این زیرگروه‌های بیماری نورون حرکتی با جزئیات بیشتر در بخش‌های زیر توضیح داده شده‌اند (جدول ۱ـ۸۸).

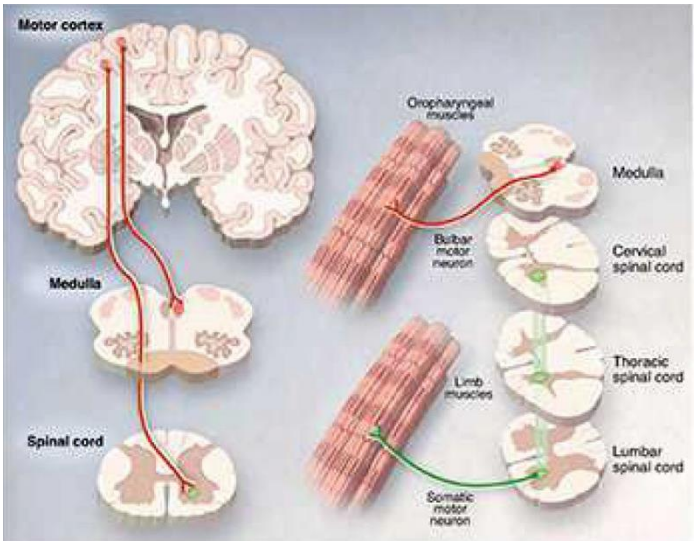
جدول ۱ـ ۸۸: واریانت‌های بیماری موتور نورون	
آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس ALS	دژنراسیون UMN و LMN
آتروفی عضلانی پیشرونده PMA	درگیری خالص LMN
اسکلروز لترال اولیه PLS	درگیری خالص UMN
فلج بولبار پیشرونده	فقط علائم بولبار یا ALS با شروع بولبار
آتروفی عضلانی منوملیک	ارجحیت LMN ـ درگیری یک بازو
آمیوتروفی بای‌براکیال	ارجحیت LMN ـ درگیری هر دو بازو

لازم به‌ذکر است که مقداری همپوشانی بالینی بین بیماری‌های موتور نورون، نوروپاتی‌های حرکتی خالص (به‌ویژه آن‌هایی‌که ارثی هستند) و پاراپلژی اسپاستیک ارثی (**HSPs**) وجود دارد. تمایز و طبقه‌بندی فنوتیپ‌های بالینی که در هم‌پوشانی بین این تشخیص‌ها قرار دارند، در حال حاضر به‌دلیل عدم وجود بیومارکرهای تشخیصی، اغلب از نظر بالینی چالش‌برانگیز است.

آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس

ALS از نظر پاتولوژیک به‌عنوان بیماری که در آن دژنریشن هر دو نورون‌های حرکتی فوقانی در قشر حرکتی و نورون‌های حرکتی تحتانی که به ساقه مغز و نخاع می‌رسد، شناخته می‌شود (شکل ۱ـ۸۸).

از نظر بالینی، ALS با شواهدی از هر دو اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی (ضعف، آتروفی و فاسیکولیشن) و اختلال عملکرد نورون حرکتی فوقانی (اسپاسم، رفلکس تاندونی بیش از حد یا کلونوس) شناخته می‌شود. هیچ آزمون قطعی برای تشخیص قطعی ALS وجود ندارد. تشخیص ALS، هم‌چنان یک تشخیص بالینی براساس وجود علائم نورون حرکتی فوقانی و تحتانی در بیماران مبتلا به ضعف عضلانی پیشرونده و بدون درد که هیچ توضیح جایگزین در آن یافت نمی‌شود می‌باشد.



شکل ۱ـ۸۸: دژنریشن حرکتی انتخابی در. ALS دژنریشن نورون‌های کورتیکواسپاینال در قشر حرکتی منجر به علائم بالینی حرکتی فوقانی غیر نرمال می‌شود: رفلکس تاندونی بیش فعال، علامت هافمن، علامت بابینسکی و کلونوس. دژنریشن نورون‌های حرکتی در ساقه مغز و نخاع باعث آتروفی عضلات، ضعف و فاسیکولیشن می‌شود.

اپیدمیولوژی

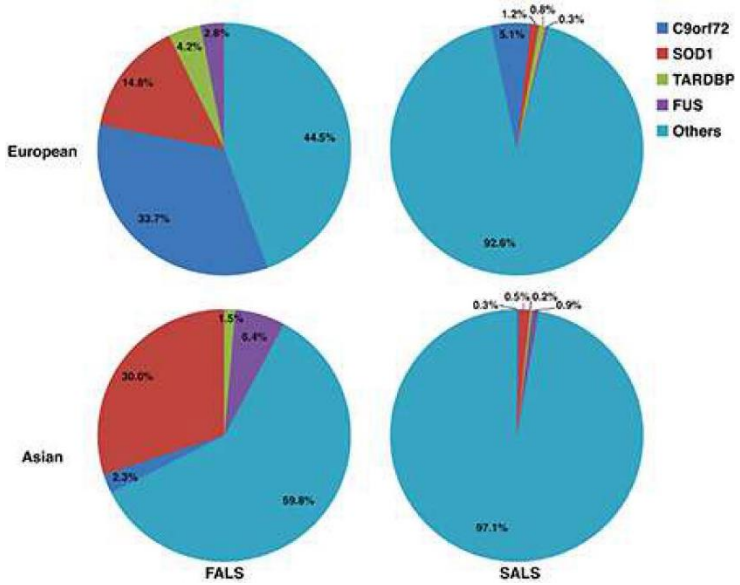
بروز ALS سالانه تقریباً ۲ تا ۳ در ۱۰۰۰۰۰ و شیوع آن ۱۰ تا ۱۲ در ۱۰۰۰۰۰ در اروپا و ایالات متحده است. با این‌حال، تفاوت‌های قابل توجه جغرافیایی وجود دارد؛ به‌عنوان مثال، بروز ALS در آسیا کم‌تر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ در سال است .اگرچه نادر تلقی می‌شود، اما خطر تجمعی ابتلا به ALS در طول زندگی ۱ در ۳۵۰ برای مردان و ۱ در ۴۰۰ برای زنان برآورد شده است. به‌طور متوسط، سن شروع علائم بین ۵۸ تا ۶۳ سال برای فرم اسپورادیک بیماری و ۴۰ تا ۶۰ سال برای ALS فامیلیال (fALS) متغیر است. بیشتر اوقات یک بیماری میانسالی و دیررس است، فقط ۱۰٪ موارد ALS قبل از ۴۰ سالگی و ۵٪ قبل از ۳۰سالگی شروع می‌شود. نسبت بیشتری از موارد جوان تر با یک جهش پاتوژنیک در ژن ALS مرتبط است. هیچ‌گونه قومیت شناخته شده‌ای به جز میزان کمی بیشتر در نروژ به‌دلیل تجمع برخی جهش‌های ژنتیکی وجود ندارد.

به‌جز ژنتیک، سن و جنسیت مرد، هیچ عامل دیگری در مطالعات کنترل شده مشخص نشده که خطر ابتلا به ALS را افزایش دهد. نقش احتمالی سبک زندگی (سیگار کشیدن، تناسب اندام، شاخص توده بدنی و ورزش بدنی)، مواجهه‌های شغلی و محیطی (فیلدهای الکترومغناطیسی، فلزات، آفت‌کش‌ها، β-methylamino-L-alanine و عفونت ویروسی) و ارتباط‌های احتمالی بین ALS و سایر وضعیت‌های پزشکی (ضربه به سر، بیماری‌های متابولیک، سرطان و بیماری‌های التهابی) درنظر گرفته شده است، اما هیچ رابطه علیتی به‌طور قانع‌کننده‌ای نشان داده نشده است.

پاتوبیولوژی

ژنتیک

ALS یک بیماری پیچیده ژنتیکی است. جهش در بیش از ۳۰ ژن در ارتباط با ALS و بیماری نورودژنراتیو مرتبط (FTD) بوده است. تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد موارد ALS، fALS هستند که بیشتر اوقات به‌صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسند اگر چه وراثت مغلوب و X-linked هم گزارش شده است. علاوه بر این، به‌دلیل جهش‌های جدید، نفوذ ناقص یا سابقه خانوادگی محدود، جهش بیماری‌زا در درصد قابل توجهی از موارد به ظاهر اسپورادیک ALS نیز یافت می‌شود. جهش در ژن‌های شناخته شده ALS تقریباً عامل ۶۰ درصد موارد fALS در اروپایی‌ها، اما کم‌تر از نیمی از موارد fALS آسیایی، و اساس ژنتیکی این موارد ارثی ALS هنوز باید شناخته شوند (شکل ۲ـ۸۸).



شکل ۲ـ۸۸: معماری ژنتیکی ALS فامیلیال (FALS) و اسپورادیک (SALS) در جمعیت‌های اروپایی و آسیایی

شایع‌ترین علت شناخته شده ALS جهش در ژن C9orf72 است. در سال ۲۰۱۱، گسترش تکرار هگزانوکلئوتید GGGGCC در این ژن کشف شد و مشخص شد که مسئول ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد fALS و ۵ تا ۱۰ درصد موارد اسپورادیک در اروپا است. جهش در بیماران آسیایی کم‌تر شایع است (شکل ۲ـ۸۸ را ببینید) گسترش C9orf72 نیز شایع‌ترین علت FTD است و هر دو یا هر یک از این فنوتیپ‌های بالینی در افراد و خانواده‌های مبتلا به این جهش رخ می‌دهد. جهش در ژن کدکننده آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD1) 1 دومین علت ژنتیکی شایع ALS در اروپایی‌ها و شایع‌ترین علت در آسیا، به‌ترتیب ۱۵٪ و ۳۰٪ و موارد fALS را تشکیل می‌دهد (شکل ۲ـ۸۸ را ببینید) اگر چه مکانیسم‌های مولکولی که SOD1 جهش‌یافته موجب تخریب عصبی می‌شود به‌طور کامل شناخته نشده است، شواهدی از مدل‌های حیوانی و سلولی و مطالعات

آزمایشگاهی نشان داده است که سمیت ناشی از افزایش عملکرد و نه از دست دادن فعالیت SOD1 است. این نشان داد که خاموش شدن ژن انتخابی ممکن است یک استراتژی درمانی موثر برای بیماران ALS با جهش SOD1 باشد.

لیستی از جهش‌های فعلی شناسایی شده در fALS در زمان انتشار این متن در جدول ۲ـ۸۸ ذکر شده است.

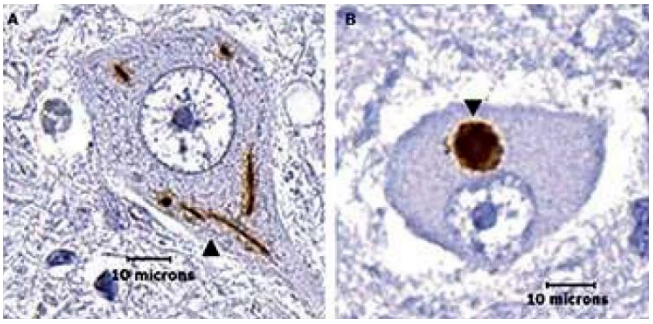
جدول ۲ـ۸۸: ALS فامیلیال

نام	محل	ژن	توارث	
FTD-ALS	9p21	C9ORF72	AD	ALS و FTD توزیع هگزانوکلئوتید شایع‌ترین علت ALS فامیلیال
ALS-1	21q22.1	SOD1	AD	بالغین ۲۰-۱۵٪ ALS فامیلیال
ALS-2	2q33	Alsin	AR	جوانان ـ مشابه PLS
ALS-3	18q21	-	-	-
ALS-4	9q34	senataxin (SETX)	AD	جوانان، پیشرفت آهسته، آلل با CMT2
ALS-5	15q15.1-q21.1	SPG11	AR	جوانان، شایع‌ترین AR ALS، در HSP هم دیده می‌شود.
ALS-6	16p11.2	FUS	AD	بالغین
ALS-7	20p13	-	AD	بالغین
ALS-8	20q13.33	VAPB	AD	بالغین
ALS-9	14q11.2	ANG	AD	-
ALS-10	1p36.22	TARDBP	AD	گاهی با FTD است
ALS-11	6q21	FIG4	AD	آلل با CMT 4J (AR)
ALS-12	10P13	OPTN	AD/AR	-
ALS-13	12q24.12	$ATXN_2$	AD	گسترش CAG و ↑ خطر ALS، گسترش آن همراه با SCA2 هم دیده می‌شود.
ALS-14	9p13.3	VCP	AD	موتاسیون همچنین با IBMPFD دیده شده است.
ALS-15	Xp11.21	UBQLN2	X-Linked	↓ نفوذ در خانم‌ها
ALS-16	9p13.3	SIGMAR1	AR	جوانان
ALS-17	3P11.2	CHMP2B	AD	شاید باعث FTD شود.
ALS-18	17p13.2	PFN1	AD	-
ALS-19	2q34	ERBB4	AD	-
ALS-20	12q13.13	HNRNPA1	AD	شاید باعث پروتئینوپاتی مولتی سیستم گردد.
ALS-21	5q31.2	MATR3	AD	میوپاتی دیستال ۲، VCPDM
ALS 22	2q35	TUBA4A	AD	ALS and FTD
ALS 23	10q22.3	ANXA11	AD	
ALS 24	4q33	NEK1	AD	
ALS 25	12q13.3	KIF5A	AD	Adult Also seen in HSP

نوروپاتولوژی

معاینه نوروپاتولوژیک مغز و نخاع بیماران ALS آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌های کورتیکواسپاینال در لایه ۵ کورتکس موتور اولیه و نورون‌های حرکتی α با قطر بزرگ در ساقه مغز و نخاع را نشان می‌دهد. هال‌مارک پاتولوژیک ALS، انکلوزیون‌های نورونی هستند که شامل (bodies Bunina انکلوزیون‌های ائوزینوفیلی داخل نورونی کوچک) و تجمعات dash like (خط تیره مانند) skein (کلاف مانند) یاubiquitinated (پراکنده در همه جا) می‌باشند. در اکثریت قریب به اتفاق (>۹۵%) بیماران ALS، از جمله موارد اسپورادیک و موارد ارثی مرتبط با جهش در C9orf72 و TARDBP و نیز بیشتر ژن‌های مرتبط با ALS، این انکلوزیون‌های سیتوپلاسمیک و نوریتیک با وجود DNA binding protein 43 TAR (TDP-43) و پروتئین متصل‌شونده به DNA یا RNA که توسط ژن TARDBP کدگذاری می‌شود، شناسایی می‌شوند که نقش کلیدی هیستوپاتولوژیک در ALS و FTD دارند.

جهش‌های پاتوژنیک در in sarcoma FUsed (FUS) یک ژن کدکننده پروتئین اتصال‌شونده به DNA یا RNA که ارتباط نزدیکی با TDP-43 دارد، متعاقباً در افراد و خانواده‌های مبتلا به ALS شناسایی شدند. شامل مواردی با شروع در نوجوانی که با پیشرفت بالینی سریع و انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی FUS مثبت در معاینه نوروپاتولوژیک مشخص می‌شوند. انکلوزیون‌های ایمونوراکتیو FUS اجسام بازوفیل هستند که مرتبط اما متمایز از کنگلومراهای هیالین و انکلوزیون‌های عصبی فیلامان اینترمدیت موجود در ALS و فرم‌های وابسته FTD هستند. جهش‌های نادر FUS و پاتولوژی FUS همچنین با یک زیرگروه از FTD با فنوتیپ شناختی / رفتاری متمایز مرتبط است. (شکل ۴ـ۸۸)

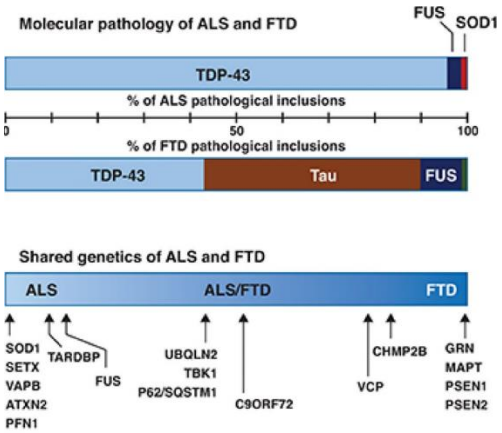


شکل ۳ـ۸۸: تجمعات سیتوپلاسمی TDP-43 مثبت در نورون‌های حرکتی نخاع در ALS

A: Skein تجمعات TDP-43 مثبت نخ مانند متعدد

B: انکلوزیون‌های گرد متراکم: تجمعات TDP-43 مثبت متراکم و گرد

TDP-43 و تجمعات سیتوپلاسمیک پراکنده در ALS اسپورادیک فرکانس پایینی دارد و به‌طور گسترده‌ای در ستون‌های نورون حرکتی تحتانی مستقل از انتشار بیماری توزیع می‌شود.



شکل ۴ـ۸۸: اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و دمانس فرونتوتمپورال (FTD) بیماری‌های مرتبط با هم هستند که ویژگی‌های مختلف ژنتیکی و سیتوپاتولوژیک دارند. در حالی‌که پاتولوژی TDP-43 در اکثر موارد ALS مشاهده می‌شود، انکلوزیون‌های SOD1 و FUS در بیماران ALS با جهش در ژن مربوطه یافت می‌شود. پاتولوژی TDP-43، FUS و MAPT (tau) هال‌مارک‌های دژنریشن لوبار فرونتوتمپورال در بیماران FTD هستند. در طیف ALS-FTD، برخی جهش‌های ژنتیکی باعث ALS یا FTD می‌شوند، اما تعدادی از این جهش‌های مرتبط با ALSهمچنین باعث FTD در خانواده‌ها و افراد می‌شوند. مهم‌ترین آن‌ها گسترش هگزانوکلئوتید در ژن C9orf72 می‌باشد.

یکی دیگر از استثنائات قابل توجه در مورد پاتولوژی TDP-43 در ALS، موارد مرتبط با جهش‌های SOD1 است که در آن‌ها انکلوزیون‌های غیر طبیعی دارای رنگ مثبت برای SOD1 می‌شوند. مکانیسم اساسی برای این سندرم‌های حرکتی و همچنین برای FTD. مطالعات ژنتیکی بینش مهمی را در مورد علت ALS و موارد مرتبط با آن ارائه کرده است. جهش‌های مرتبط با ALS در TARDPB، FUS و سایر ژن‌های کدکننده ریبونوکلئوپروتئین (مثل hnRNPA1، TAF15) نشان می‌دهند که نقص‌ها در متابولیسم RNA، مکانیسم کلیدی بیماری‌زایی است. برجستگی این پروتئین‌ها در هیستوپاتولوژی ALS در غیاب جهش ژنتیکی نشان می‌دهد که این مکانیسم‌ها بین موارد اسپورادیک و فامیلیال ALS مشترک هستند. جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در اتوفاژی و سایر مسیرهای کنترل کیفیت پروتئین (مثل TBK1، OPTN، p62 SQS TM1، و احتمالاً C9orf72) نشان می‌دهد که نقص در پروتئواستاز در پاتوژنز ALS هم نقش دارد. ژن‌های ALS کدکننده پروتئین‌های دخیل در دینامیک سیتواسکلتال و انتقال آکسونال (مثل پروفیلین ۱ [PFN1]، KIF5A، DCTN1، TUBA4A) نیز در پاتوبیولوژی ALS نقش دارند.

آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس و دمانس فرونتوتمپورال

پیوندهای بالینی، پاتولوژیک و ژنتیکی بین ALS وFTD به‌طور فزاینده‌ای آشکار شده‌اند .(شکل ۴ـ۸۸ و فصل ۵۲) تقریباً ۵۰ درصد بیماران با ALS درجاتی از اختلال عملکرد فرونتوتمپورال دارند که به‌صورت درجات متغیری از اختلال در عملکرد اجرایی و عملکرد زبانی و رفتاری نمایان می‌شود. در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران ALS، معیارهای نوع رفتاری FTD یا آفازی پیشرونده اولیه را دارند و می‌توانند به‌صورت ALS-FTD

تشخیص داده شوند. تعداد فزاینده‌ای از ژن‌ها با هر دو ALS و FTD مرتبط‌اند. از جمله C9orf72، TARDBP (TDP-43)، FUS، VCP، CHMP2B، hnRNPA1، CHCHD10، SQSTM1/p62، TBK1 و UBQLN2.
در معاینه نوروپاتولوژیک، پاتولوژی TDP-43 و FUS هر کدام در بیماران FTD همانند ALS مشاهده می‌شوند.

تظاهرات بالینی

شروع بالینی ALS متغیر است. بیماران با محل شروع علایم مشخص می‌شوند. بیماران با شروع علائم بولبار ابتدا مشکل در گفتار یا بلع دارند (دیس‌آرتریا یا دیسفاژی)، در حالی‌که در کسانی‌که شروع بیماری در ستون فقرات است، ضعف ممکن است در اندام فوقانی یا تحتانی شروع شود. نارسایی تنفسی اغلب عارضه دیررس بیماری است اما همچنین می‌تواند یک علامت اولیه در بیماران ALS باشد. ضعف عضلانی آگزیال و افتادن سر نیز در مراحل بعدی بیماری شایع است اما می‌توانند علائم پرزنت‌کننده بیماری باشند.
تمایزات بالینی در ALS همچنین براساس موارد زیر انجام می‌شود: سن شروع، میزان پیشرفت، درجه نسبی نشانه‌های موتور فوقانی در مقابل تحتانی و وجود یا عدم وجود علائم و نشانه‌های غیر حرکتی از جمله اختلال عملکرد فرونتو تمپورال یا افکت سودوبولبار (PBA).
ضعف پیشرونده و بدون درد مشخصه اصلی بالینی ALS است که معمولاً به‌صورت کانونی شروع می‌شود و به مناطق آناتومیکی مجاور گسترش می‌یابد (به‌عنوان مثال، بازوی راست به بازوی چپ یا بازوی راست به پای راست) اغلب ابتدا دست‌ها درگیر می‌شوند، معمولاً غیر قرینه، با آتروفی عضلانی (شکل ۵ـ۸۸) و فاسیکولاسیون (در نتیجه دپلاریزاسیون خودبه‌خودی نورون حرکتی و انقباض همزمان همه فیبرهای یک موتور یونیت) راه رفتن به‌علت ضعف عضلات پا مختل می‌شود. فوت‌دراپ کاراکتریستیک است اگرچه گاهی ابتدا عضلات پروگزیمال اندام درگیر می‌شود. در بیماری غالب نورون حرکتی فوقانی، ممکن است اختلال راه رفتن اسپاستیک و نقص کنترل حرکتی مشهود باشد. کرامپ‌های عضلانی، انقباضات غیر ارادی ناگهانی و دردناک هستند که با فایرینگ با فرکانس بالای (تا ۱۵۰ هرتز) نورون‌های حرکتی همراه است. کاهش وزن معمولاً در ALS در نتیجه تحلیل عضلات، دیسفاژی و بی‌اشتهایی دیده می‌شود اما هایپرمتابولیسم هم نقش دارد.
اختلال تنفسی ناشی از درگیری دیافراگم و عضلات فرعی تنفس است. دیسفاژی ممکن است منجر به آسپیراسیون و پنومونیت شود،که برای بیماران ALS کشنده هستند. به‌طور معمول، اختیار روده و مثانه و عملکرد جنسی در ALS حفظ می‌شود، که به دست‌خورده باقی‌ماندن هسته onuf در طناب نخاعی ساکرال نسبت داده می‌شود. هسته‌های حرکتی اکستراکولار به‌ندرت درALS درگیر می‌شوند بنابراین عضلات کنترل‌کننده حرکات چشم معمولاً دست‌نخورده باقی می‌مانند. از نظر بالینی هیچ اختلال حسی مشاهده نمی‌شود مگر این‌که نوروپاتی همراه وجود داشته باشد. درد یک علامت اولیه در ALS نیست، اما ممکن است به‌علت اسپاستیسیتی و کانترکچر مفصلی در اندام بی‌حرکت ایجاد شود.

شکل ۵ـ۸۸: آتروفی دست در ALS

اگر تشخیص بخواهد ارزشمند باشد، باید علایم LMN نورون حرکتی تحتانی وجود داشته باشند. فاسیکولاسیون‌ها شاید در زبان حتی بدون دیزآرتری دیده شوند. اگر ضعف و ازدست‌رفتن عضلات اندام وجود داشته باشد، تقریباً همیشه فاسیکولاسیون دیده می‌شود. رفلکس‌های تاندونی شاید افزایش یا کاهش یافته باشند. ترکیب رفلکس‌های افزایش‌یافته با علامت هافمن در اندام دچار ضعف، تحلیل و فاسیکولاسیون کاملاً برای ALS پاتوگنومونیک است. علایم واضح اختلال UMN: اسپاستیسیتی، علایم هافمن یا بابنسکی و کلونوس هستند. اگر اختلال راه رفتن اسپاستیک بدون علایم نورون حرکتی تحتانی در پاها دیده شود، ضعف نباید در ساق‌ها یافت شود ولی عدم هماهنگی به‌صورت تنبلی و سستی و آهسته شدن در انجام حرکات متناوب وجود دارد (جدول ۳ـ۸۸).

جدول ۳ـ۸۸: یافته‌های شاخص بالینی در ALS

علائم و نشانه‌های نورون حرکتی فوقانی
- اسپاستیسیتی - هایپررفلکسی در رفلکس‌های تاندونی عمقی و / یا کلونوس - علامت بابنسکی / پاسخ کف پایی اکستانسور - علامت هافمن - ↑ رفلکس فکی - دیزآرتری اسپاستیک - اثر سودوبولبار
علائم و نشانه‌های نورون حرکتی تحتانی
- کاهش تون عضلانی - آتروفی عضله - فاسیکولاسیون‌ها - کرامپ - هیپورفلکسی - فاسیکولاسیون و آتروفی زبان - ضعف صورت - دیس‌فاژی - دیزآرتری - ضعف تنفسی - ضعف گردن / افتادن سر

اختلال هسته‌های اعصاب حرکتی کرانیال به‌صورت دیزآرتری، تحلیل و فاسیکولاسیون زبان و اختلال حرکت زبان کوچک (اوولا) وجود دارد. (شکل ۶ـ۸۸)
ضعف و تحلیل عضلات صورت هم می‌تواند خصوصاً در عضله منتالیس دیده شود ولی معمولاً خیلی برجسته و واضح نیست. دیزآرتری و دیسفاژی ایجاد شده با بیماری UMN با حرکات اوولا که در حرکت رفلکسی بسیار شدیدتر از حرکت ارادی است، ثابت می‌گردد. اوولا حین تولید صوت حرکت مناسب ندارد ولی پاسخ شدید در رفلکس gag یا فارنژیال دیده می‌شود.

شکل ۶،۸۸: آتروفی زبان در ALS

سودوبولبار پالسی یک فلج نورون حرکتی فوقانی ناشی از فقدان ورودی مسیر کورتیکوبولبار به هسته‌های حرکتی کرانیال است. بیماران مبتلا به فلج سودوبولبار دارای عدم حالت چهره، مشکل در جویدن و ناپایداری عاطفی (PBA) هستند و با علایم نورون حرکتی فوقانی (زبان اسپاستیک، رفلکس‌های gag و jaw jerk افزایش‌یافته) تظاهر می‌کنند. برخلاف بیماران با فلج بولبار که علایم نورون حرکتی تحتانی (آتروفی و فاسیکولیشن زبان، عدم وجود رفلکس gag) را نشان می‌دهند. PBA یک تظاهر غیر حرکتی شایع ALS است که با خنده یا گریه غیر قابل کنترل و غیر ارادی که نامتناسب با یک رویداد است، مشخص می‌شود. اپیزودها همچنین ممکن است از نظر روحی ناسازگار باشند زیرا ممکن است فرد هنگام عصبانیت یا نا امیدی به‌طور غیر قابل کنترل بخندد. PBA اغلب ممکن است به اشتباه به‌عنوان افسردگی بالینی تشخیص داده شود. اگرچه معمولاً مانند ALS ناتوان‌کننده نیست، PBA می‌تواند تأثیر منفی اجتماعی بر روابط بین فردی بگذارد و منجر به انزوا شود. خوشبختانه علائم PBA به مخلوطی از دکسترومتورفان هیدروبرومید و سولفات کینیدین پاسخ خوبی می‌دهد.

تشخیص

ALS در درجه اول یک تشخیص بالینی است و نتایج الکترودیاگنوستیک، رادیوگرافی و آزمایشگاهی باید با یافته‌های بالینی ترکیب شود تا تشخیص مشخص شود. در نهایت، یک شرح حال بالینی و یک معاینه جامع فیزیکی و نورولوژیک مهم‌ترین ابزار تشخیصی در ارزیابی ALS است. ترکیبی از یافته‌های نورون حرکتی فوقانی و تحتانی در چند اندام همراه با درگیری عضلات بولبار تشخیص افتراقی کمی دارد.

کرایتریاهای تشخیصی اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

مجموعه‌های مختلفی از کرایتریاها برای تشخیص بالینی و تحقیقاتی ALS پیشنهاد شده است. شایع‌ترین کرایتریایی که استفاده شده، کرایتریای اِل-اسکوریال اصلاح شده است (جدول ۴ـ۸۸) که برای تشخیص ALS قطعی نیازمند یافته‌های ترکیبی نورون حرکتی فوقانی و تحتانی در ۳ تا از ۴ ناحیه. آناتومیک کرانیال، سرویکال، توراسیک و لومبوساکرال است. کرایتریای ALS آواجی در سال ۲۰۰۸ شکل گرفت که تمایل به مشمول کردن تعداد بسیاری از بیماران ALS در مراحل زودرس سیر بیماری با تطبیق کرایتریای بالینی و یافته‌های الکترودیاگنوستیک دارد (جدول ۵ـ۸۸) کرایتریای آواجی به‌صورت اولیه برای اهداف تحقیقاتی طراحی شده و بسیاری از بیماران قبل از این‌که این استاندارد را به‌طور کامل برآورده کنند تشخیص و درمان ALS برایشان انجام می‌شود.