

چاپ دوم

پولتنی داخلی

آزمایشگاه
دنا
DeNA Laboratory

سری اول • شماره شانزدهم • پائیز ۱۳۹۶
شماره سند: AE۱-۱-۳۱

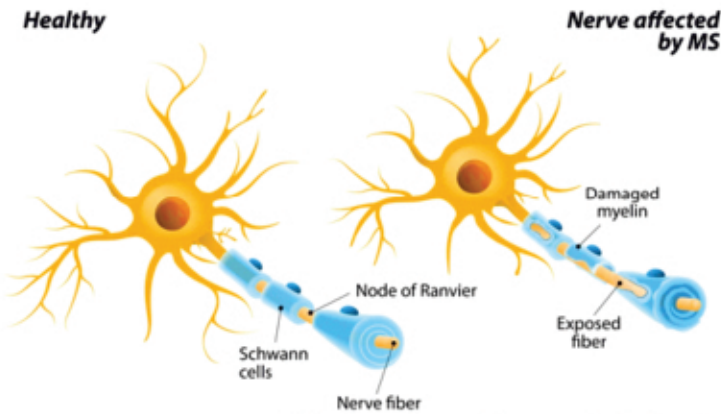


تشخیص‌های آزمایشگاهی
بیماری‌های نورولوژیک
(کلینیکال-ژنتیکی)

w w w . D N A - L a b . i r

تشخیص آزمایشگاهی بیماری های نورولوژیک

بسیاری از اختلالات عصبی ناشی از وقوع جهش در ژن های دخیل در عملکرد طبیعی مغز، نخاع، اعصاب محیطی یا عضلات هستند. علاوه بر این، تعداد زیادی از اختلالات عصبی نیز به اصطلاح "اختلالات پیچیده" نامیده می شوند که ناشی از اثر متقابل بین چندین عامل ژنتیکی و محیطی می باشند. در طول چند سال گذشته، زمینه نورولوژیک به سرعت پیشرفت کرده و علت بسیاری از اختلالات عصبی کشف شده است.



شکل شماره ۱. مقایسه نورون در افراد سالم و مبتلا به بیماری MS

۱- تست های آزمایشگاهی

بیماری های مرتبط با مغز و اعصاب که قابل تشخیص آزمایشگاهی هستند، عبارتند از:

« بیماری MS و بیماری Device:

بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا MS یک بیماری دستگاه عصبی مرکزی بوده که در آن غشاء میلین آسیب دیده و سرعت انتقال امواج عصبی کاهش می یابد. در محلی که میلین آسیب دیده یا از بین رفته ضایعاتی به نام پلاک یا اسکلروزیس دیده می شود (شکل شماره ۱).

این بیماری در زنان شایع تر از مردان بوده و همچنین در مناطقی از دنیا مثل اروپای شمالی، آمریکا و کانادا نیز از شیوع بالاتری برخوردار است. همچنین افرادی که در خانواده خود بیمار مبتلا به MS دارند، ریسک بالاتری برای ابتلا به این بیماری را نسبت به سایر افراد جامعه دارند. در ایران آمار مبتلایان به بیماری در سه دهه اخیر رو به افزایش بوده است. به گفته مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در حالی که در سال ۱۳۵۶ فقط ۲۶ بیمار مبتلا به MS در کشور شناسایی شده بودند، در حال حاضر ۶۰ هزار نفر در کشور مبتلا به MS هستند. در مایع مغزی نخاعی اغلب بیماران MS آنتی بادی IgG افزایش پیدا می کند که نشان دهنده وجود التهاب است. از آنجا که میزان این پروتئین همزمان در خون بالا نمی رود از مقایسه نسبت این پروتئین در سرم و مایع نخاعی، عدد IgG index به دست می آید که در صورت بالا بودن این رقم از یک مقدار مشخص، این یافته به نفع بیماری MS است. با روش الکتروفورز این مایع، ایمونوگلوبولین های تولید شده در داخل مایع مغزی نخاعی نمای غیرطبیعی از کلونی هایی از ایمونوگلوبولین ایجاد می کنند که الیگوکلونال باند یا OCB⁺ نام دارد که به علت فعال شدن سیستم ایمنی و تولید آنتی بادی در سیستم عصبی مرکزی بوده و در ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران دیده می شود. تشخیص OCB در مایع مغزی نخاعی بیماران مشکوک به مولتیپل اسکلروزیس با حساسیت و اختصاصیت بالای ۹۵٪ نشان دهنده پاسخ سیستم ایمنی در سیستم عصبی مرکزی و سنتز Intrathecal IgG می باشد. حساسترین متد تشخیصی جهت بررسی OCB متد الکتروفورز بر اساس PH ایزوالکتریک (IEF^T) می باشد.

نورومیلیت اپتیکا (NMO^F) یا بیماری Devic یک بیماری نسبتاً ناشایع نورولوژیک است که اغلب بیماری MS را تقلید می کند. این بیماری معمولاً خود را با حملات راجعه نوریت اپتیکی و میلیت نشان می دهد. برخلاف بیماری MS، گرفتاری سیستم عصبی مرکزی خارج از عصب اپتیکی و نخاع بخصوص در اوایل بیماری وجود ندارد. برعکس بیماری MS که در زنان بیشتر بروز می کند، در مردان و زنان تقریباً به یک اندازه دیده می شود. رفتار بالینی متمایز بیماری، یافته های تصویرنگاری مغز و نخاع و اخیراً یافتن آنتی بادی مختص بیماری از نوع IgG به نام Aquaporin-4 این بیماری را به عنوان یک بیماری مجزا از MS مشخص کرده است. چنانچه آنتی بادی وجود داشته باشد و با اطلاعات بالینی فرد مطابقت داشته باشد می توان فرد را مبتلا به بیماری نورومیلیت اپتیکا یا NMO دانست.

« میاستنی گراویس:

میاستنی گراویس نوعی فلج ماهیچه ای است که علت آن فعالیت ایمنی و تولید آنتی بادی بر ضد پروتئین های گیرنده استیل کولین در سیناپس عصبی-عضلانی است. این بیماری بیشتر زنان را گرفتار می کند. ماکزیمم شیوع آن در دهه های سوم یا چهارم زندگی است، ولی امکان دارد در هر دوره ای از زندگی، از بچگی تا پیری دیده شود. آنتی بادی های مذکور از طریق حذف گیرنده های استیل کولین و عملکرد آنها سبب اشکال در انتقال تحریک عصبی و نتیجتاً ضعف ماهیچه می گردند. به کمک این تست اتو آنتی بادی بر ضد پروتئین های گیرنده استیل کولین در سیناپس عصبی-عضلانی تشخیص داده می شوند.

آنتی بادی بر ضد پروتئین های گیرنده استیل کولین در ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به میاستنی گراویس منفی است، در مقابل Anti-Musk^F در ۴۰ تا ۷۰ درصد از بیمارانی که فاقد Anti-AchR antibody هستند مثبت است. بنابراین با استفاده از دو تست مذکور می توان بیش از ۹۵ درصد موارد میاستنی گراویس را از طریق آزمایش سرولوژیکی تشخیص داد. سه نوع آنتی بادی مختلف AChR جهت آزمایش MG وجود دارد. « آنتی بادی متصل شونده به AChR » معمول ترین آن است.

« تست اندازه گیری آنتی بادی های ضد میلین الیگودندروسیت گلیکوپروتئین^۵

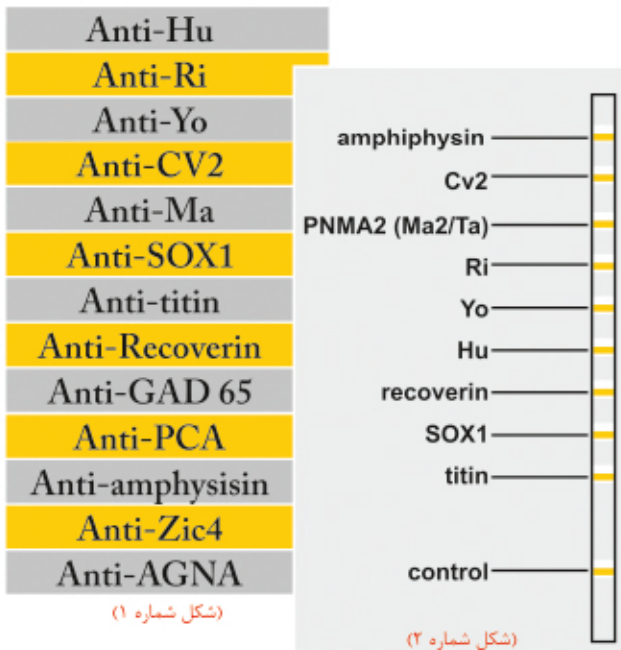
میلین از جنس چربی و پروتئین درست شده است و یکی از پروتئین های مهم تشکیل دهنده آن میلین الیگودندروسیت می باشد. تست Anti MOG antibody میزان آنتی بادی از نوع IgG موجود در بدن بیماران را بر علیه میلین الیگودندروسیت گلیکوپروتئین (MOG) اندازه می گیرد. میزان این آنتی در انواع مختلف بیماری MS و نوع DEVIC متفاوت می باشد و اندازه گیری آنها به پزشک در تشخیص نوع MS کمک فراوانی می نماید.

• موارد مثبت کاذب:

- سندرم میاستنیک ایتون - لامبرت (Eaton-Lambert): بستگان درجه یک بیماران مبتلا به میاستنی گراویس؛ بیماران مبتلا به اسکروز آمیوتروفیک جانبی (ALS) که با سم مار کبری درمان شده‌اند؛ سیروز صفراوی اولیه؛ سرطان ریه؛ بیماران مسن مبتلا به بیماری‌های خودایمنی؛ پیوند مغز استخوان؛ متعاقب درمان با پنی‌سیلامین (penicillamine-induced myesthesia-like symptoms)
- مبتلایان به بیماری خود ایمن کبدی ممکن است نتایج مثبت داشته باشند.
- استفاده از داروهای شل کننده عضلانی (متاکورین و سوکسینیل کولین یا پنیسیلامین) می تواند موجب نتایج مثبت کاذب گردد.

« سندرم‌های نورولوژیکی پارانتوپلاستیک

سندرم‌های نورولوژیکی پارانتوپلاستیک (PNS^۲) اختلالات سیستم عصبی مرکزی و محیطی هستند که با رشد تومورها مرتبط هستند. سندرم‌های PNS در حدود ۱۵ درصد بدخیمی‌ها به ویژه در نوروبلاستوما، سرطان تخمدان، سینه، رحم و بیضه ایجاد می‌شوند. سلول‌ها توموری با بیان آنتی ژن‌های خاص، باعث القای تولید آنتی بادی‌های اختصاصی می‌شوند. این آنتی بادی‌ها اغلب آنتی ژن‌های داخل سلولی را شناسایی می‌کنند. آنتی بادی‌های کلاسیک علیه آنتی ژن‌های نورونی داخل سلولی در PNS شامل آنتی **Ri, Yo, Hu, amfi** فیزین، **Ma2/Ta, Mal, CV2**، ریکاورین، **Sox1, Zic4, PCA-2** و **DENR (Tr)** می‌باشند (شکل شماره ۱). هنگامی که پس از بررسی آنتی بادی‌های PNS نتایج مثبت به دست آید، احتمال ابتلا به تومور حدود ۹۵٪ می‌باشد. در صورتیکه در این شرایط علائم بالینی مربوطه ظاهر شوند، شناسایی اتوانتی بادی‌های نورونی، برای تشخیص PNS کافی است. نمونه مورد استفاده برای تشخیص اتوانتی بادی‌ها مرتبط با سندرم‌های پارانتوپلاستیک - نورولوژیک، سرم و مایع مغزی- نخاعی می‌باشد. بهترین روش تشخیص اتوانتی بادی‌های مرتبط با PNS، روش ایمونوفلورسنس غیرمستقیم (IIFA) است. سوبسترا یا همان آنتی ژن مورد استفاده برای تشخیص اتوانتی بادی‌ها، برش‌های بسیار نازک سلول‌ها و یا بافت‌های مختلف مغز می‌باشد. تست تاییدی برای تشخیص PNS، وسترن بلات (WB) می‌باشد. (شکل شماره ۲)



(شکل شماره ۱)

(شکل شماره ۲)

شکل شماره ۱. آنتی بادی‌های مرتبط با سندرم پارانتوپلاستیک
شکل شماره ۲. آنتی بادی‌های سندرم پارانتوپلاستیک با روش Euroline

« انسفالیت همراه با آنتی رسپتور^۱ NMDA:

انسفالیت همراه با آنتی رسپتور NMDA، بیماری التهابی اتوایمنی است که با تولید اتوانتی بادی‌های با اختصاصیت بالا علیه رسپتورهای گلوتامات نوع NMDA مشخص می‌شود. این بیماری در سال ۲۰۰۷ شناخته شد. بیماران معمولاً دارای علائم بالینی مانند از دست دادن حافظه، اختلال در جهت یابی، گیجی، توهمات دیداری و شنیداری، دیسکنزیا، کاهش هوشیاری، خستگی مفرط، تشنج و اختلالات اتونومیک هستند. شناسایی اتوانتی بادی‌های آنتی گلوتامات رسپتور (نوع NMDA) نقش کلیدی در تشخیص انسفالیت همراه آنتی NMDA رسپتور دارد. آنالیز حضور این آنتی بادی‌ها در تشخیص افتراقی بیماران مبتلا به انسفالیت با منشا ناشناخته مانند اتیلوژی غیر عفونی و همچنین در زنان مبتلا به صرع با منشا جدید (de novo) نقش دارد.

« انسفالیت همراه با آنتی AMPR, GABAB, و LGI1/CASPR2/DPPX

انسفالیت لیمبیک ایجاد شده به وسیله اتوانتی بادی‌های علیه رسپتورهای گلوتامات نوع AMPA، رسپتورهای GABAB، LGI1، CASPR2 یا DPPX نسبت به انسفالیت ایجاد شده به وسیله اتوانتی بادی‌های رسپتورهای آنتی NMDA کمتر شایع است. بیماران مبتلا به زیرمجموعه‌های مختلف بیماری، علائم بالینی مختلف شامل اختلالات حافظه، تشنج، گیجی اختلال در جهت یابی، خشونت، مشکلات رفتاری، توهم، پارانویا هیپوناترمیا، دیس اتونومیا و اختلالات خواب یا هوشیاری نشان می‌دهند. شیوع تومورها بسته به نوع اتوانتی بادی تولیدی در بیماران مثبت از نظر آنتی AMPA (۷۰٪)، بیماران مثبت از نظر آنتی رسپتور GABAB (۶۰٪)، بیماران تولید کننده آنتی LGI1 (<۲۰٪) بیماران مثبت از نظر آنتی CASPR2 (<۲۰٪) متفاوت است. انسفالیت لیمبیک همراه آنتی رسپتور گلوتامات (نوع AMPA) بیشتر در زنان و انواع انسفالیت همراه با آنتی رسپتورهای GABA و آنتی CASPR2/LGI1 بیشتر در مردان تولید می‌شوند. آنتی CASPR2 نیز در نورومیتونیا و سندرم Morvan مشاهده شده است.

« بیماری آلزایمر: تست هایی از قبیل سطح $\beta 40$, $\beta 42$ (آمیلوئید بتا دارای ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه)، میزان کل پروتئین تائو و تائو

هاپیر فسفریله

بیماری آلزایمر به عنوان شایع ترین بیماری تحلیل برنده عصبی وابسته به سن، دو درصد از جمعیت های سالخورده عمومی را تحت تأثیر قرار می دهد. پلاک های آمیلوئیدی و کلاف های رشته های داخل نورونی دو نشانه اصلی بیماری آلزایمر هستند که معمولاً با آنژیوپاتی آمیلوئید در مغز در ارتباط هستند. عدم تعادل بین تولید آمیلوئید بتا^۹ از پروتئین پیش ساز آمیلوئید و حذف آن از مغز عامل اصلی تجمع آمیلوئید بتا و بیماری زایی آن است. با توجه به نقش الیگومرهای آمیلوئید بتا در بیماری زایی آلزایمر، شناسایی و اندازه گیری آنها بسیار بار ارزش است. از آن جایی که الیگومرها در مراحل اولیه بیماری تجمع می یابند، به عنوان شاخص اولیه بیماری آلزایمر مطرح بوده و سنجش آنها در شروع بیماری مفید خواهد بود. همچنین اندازه گیری آنها به عنوان محرک های آسیب سلولی مغز، کارایی درمان های اصلاح کننده بیماری را ردیابی می کند. عمده ترین پروتئین هایی که در مطالعات مایع مغزی- نخاعی بیماران آلزایمر مورد ارزیابی قرار می گیرند عبارتند از: سطح $\beta 42$, $\beta 40$ (آمیلوئید بتا دارای ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه)، میزان کل تائو و تائو هاپیر فسفریله^{۱۰} هستند. بیماران آلزایمری کاهش معنی داری در سطح هر دو نوع آمیلوئید فوق الذکر و افزایش هاپیر فسفریله را نشان می دهند.

« تشخیص نشت مایع مغزی نخاعی: آزمایشاتی نظیر گلوکز مایع خروجی، بتا-۲-ترانسفرین

یکی از روش های تشخیص نشت مایع مغزی نخاعی آزمایش مایع خروجی از بینی است که در صورتی که بیش از ۳۰ میلی گرم گلوکز در آن موجود باشد، مایع خروجی، مایع مغزی نخاعی می باشد. همچنین وجود مقادیر اندک از مایع رینوره و وجود بتا-۲-ترانسفرین تشخیص را مسجل می نماید. بتا-۲-ترانسفرین ایزوفرمی از ترانسفرین است که فاقد کربوهیدرات بوده و در مایع مغزی- نخاعی یافت می شود و در سایر مایعات بدن از قبیل خون، اشک، موکوس و غیره یافت نمی شود، لذا می تواند یک مارکر اختصاصی برای مایع مغزی- نخاعی به خصوص در موارد نشت مایع مغزی- نخاعی به خارج از سیستم عصبی مرکزی باشد.

۲- تست های ژنتیکی

دخالته ژنتیکی در پاتوژنز بیماری های نورولوژیک نه تنها در انواع مختلف اختلالات مندلی مانند نوروپاتی های ارثی، آتاکسی ها و صرع، بلکه در اختلالات پیچیده شایع مانند بسیاری از انواع میگرن، اوتیسم و مولتیپل اسکلروز قابل توجه است.

با توجه به هزینه های بالا و زمان طولانی تست های ژنتیک، معمولاً در فرآیند تشخیص در مراحل آخر انجام می شوند، زمانی که آزمایش های بالینی و دیگر تست ها یک ژن خاص را به عنوان عامل احتمالی، نشان می دهند. تست های ژنتیکی برای اختلالات عصبی به طور عمده بر روی فرم های تک ژنی متمرکز بوده است، اما اختلالات عصبی از لحاظ ژنتیکی بسیار هتروژن هستند. جهش های مختلف در یک ژن یکسان ممکن است فنوتیپ های کاملاً متفاوت را ایجاد نماید و فنوتیپ های مشابه می توانند توسط جهش در ژن های مختلف ایجاد شوند. این واریانس تعجب آور نیست زیرا سیستم عصبی بسیار پیچیده است و این پیچیدگی با وفاداری بالا تنظیم شده است. بررسی ها نشان داده است که بیش از ۸۰ درصد از تمام ژن های شناخته شده در انسان در مغز بیان می شوند. بنابراین اختلال در هر یک از این ژن ها به طور بالقوه می تواند سبب اختلالات عصبی گردد. لذا تعداد ژن های درگیر در اختلالات عصبی بسیار زیاد می باشد و به همین نسبت بررسی ژنتیکی این دسته از بیماری ها نیز مشکل تر خواهد بود. تا چند سال پیش تعیین توالی سنگر^{۱۱}، روش اصلی برای غربالگری جهش ها بود و پزشکان مجبور بودند ژن (های) کاندید را بر اساس اطلاعات بالینی از میان تعداد زیادی ژن (اغلب بیش از ۵۰ ژن) انتخاب کنند، که این کار حتی برای حاذق ترین متخصصین ژنتیک بالینی نیز بسیار مشکل بود. به علاوه آزمایش سنگر هم خیلی گران و هم زمان بر بود.

به همین خاطر موفقیت تشخیص های ژنتیکی در بیماران با اختلالات عصبی به میزان قابل توجهی پایین بود. پیشرفت های تکنولوژی اخیر، به ویژه تکنیک های مبتنی بر (NGS^{۱۲})، منجر به شناسایی سریع ژن های درگیر در اختلالات مندلی بوده و درجه جدیدی برای آزمایش های ژنتیک گشوده است. توسعه روش های targeted capture به همراه massively parallel DNA sequencing امکان بررسی تعداد زیادی ژن را در یک واکنش منفرد فراهم کرده است. لذا یکی از پر کاربردترین دامنه های تشخیص ژنتیکی مبتنی بر NGS، بیماری های اعصاب و روان خواهد بود. سه روش عمده مبتنی بر NGS که برای تشخیص بیماری های ژنتیکی امروزه مورد استفاده قرار می گیرند عبارتند از:

Targeted NGS panels یک گروه انتخاب شده از ژن های مرتبط با بیماری را بررسی می کنند، اغلب از ۵۰ تا ۳۰۰ ژن مورد آزمایش قرار می گیرد.

توالی یابی کامل اگزوم (WES^{۱۳}) تمامی نواحی کد کننده ژن ها را بررسی می کند.

توالی یابی کامل ژنوم (WGS^{۱۴}) جامع ترین تست ژنتیکی تا کنون می باشد و کلیه آرایش ژنتیکی بیمار را که شامل ۳ میلیارد نوکلئوتید در برگیرنده کل ژنوم فرد می باشد را

بررسی می کند.

مزایای استفاده از Targeted NGS panel ها عبارتند از:

- ▶▶▶ هزینه های پایین تر برای انجام توالی DNA، زیرا مجموعه کوچکتری از ژن ها بررسی می گردند. همچنین تجزیه و تحلیل داده های تولید شده توسط این روش ساده تر است.
- ▶▶▶ توالی یابی ژن های بررسی شده در پنل، از عمق و پوشش بهتری برخوردار خواهد بود و لذا تصمیم گیری در مورد رد و یا قبول آن ژن ها به عنوان عامل بیماری در فرد مورد بررسی راحت تر خواهد بود.
- ▶▶▶ تعداد کمتری تغییرات با اهمیت ناشناخته (VUS^{۱۵}) در مقایسه با سایر روش های دیگر مبتنی بر NGS تولید می کند که تفسیر و ارتباط دادن آنها به بیماری مشکل است.

در عوض استفاده از روش های گسترده تر مانند WGS، WES فرصتی را برای کشف انواع جدید واریانت ها یا جهش های ژنتیکی فراهم می کند که می تواند مسئول ایجاد بیماری باشند. هنگام انتخاب این روش ها در کنار مزایای زیادی که دارند باید به نکات زیر نیز توجه نمود:

- ▶▶▶ هزینه های بالاتر برای آزمایش و تجزیه و تحلیل داده ها
- ▶▶▶ مدت زمان بیشتر برای دریافت نتایج
- ▶▶▶ احتمال بیشتر یافتن تغییرات ژنتیکی با اهمیت ناشناخته (VUS) که تفسیر نتایج را مشکل می نماید.
- ▶▶▶ احتمال بیشتر شناسایی استعداد به بیماری های ژنتیکی غیر منتظره علاوه بر اختلال عصبی

نکته حائز اهمیت و تعیین کننده در موفقیت هر کدام از این تست ها ارتباط تنگاتنگ پزشک و متخصص بالینی با تفسیر کننده تست (متخصص ژنتیک) می باشد. هر اندازه علایم و خصوصیات بالینی بیمار دقیق بررسی و توصیف گردد به همان اندازه تفسیر و نتایج به دست آمده از این تست ها نیز درست خواهد و احتمال مشخص نمودن صحیح عامل ژنتیکی افزایش پیدا خواهد کرد. برخی از بیماری های ژنتیکی شایع به دلیل نقص در سیستم عصبی عبارتند از:

سندرم داون: سندرم داون شایع ترین نوع عقب ماندگی ذهنی سندرومیک می باشد که در اثر اضافه بودن یک کپی کروموزوم ۲۱ (تریزومی ۲۱) ایجاد می گردد. تست تشخیصی سندرم داون آنالیز کروموزومی یا کاربوتایپ می باشد. هر چند که در صورت نیاز به روش های سریعتر خصوصا در مورد تشخیص قبل از تولد می توان از روش های سریعتر مانند QF-PCR، MLPA و یا FISH نیز استفاده کرد.

Fragile X: دومین سندرم شایع عامل عقب ماندگی ذهنی سندرم فرازایل ایکس یا ایکس شکننده می باشد. این بیماری شایع ترین دلیل عقب ماندگی ذهنی در جنس مذکر می باشد. ژن عامل این بیماری FMR1 نامیده می شود. تقریبا تمامی بیماران مبتلا به ایکس شکننده در اثر جهشی که سبب افزایش تعداد تکرارهای CGG در ژن FMR1 می گردد ایجاد می گردد. تشخیص سندرم ایکس شکننده هم با تست کاربوتایپ و هم با روش های مولکولی امکان پذیر می باشد. هر چند به منظور تعیین دقیق تعداد تکرارها تست های مولکولی ارجح تر می باشند.

عقب ماندگی ذهنی: عقب ماندگی ذهنی حدود ۲-۳ درصد از هر جمعیتی را درگیر می کند. بر طبق تعریف انجمن علمی عقب ماندگی ذهنی آمریکا به فردی عقب مانده ذهنی گفته می شود که دارای IQ پایین تر از ۷۰ باشد و در یک یا چندین مهارت دچار محدودیت باشد و این مشکلات زیر ۱۸ سالگی در وی بروز باید. مطالعات نشان داده است که تقریبا ۷۰ درصد عقب ماندگی های ذهنی به دلیل مشکلات ژنتیکی می باشند که شامل تاهنجاری های کروموزومی و تک ژنی می باشد. عقب ماندگی ذهنی به دو صورت سندرومیک و غیر سندرومیک دیده می شود. در شکل سندرومیک علاوه بر مشکلات ذهنی فرد مبتلا مشکلات و تاهنجاری های دیگری (اسکلتی، ظاهری و ...) هم دارد اما شکل غیر سندرومیک مشکل فرد مبتلا فقط مشکل ذهنی می باشد. هر چند که این دسته بندی در بسیاری از موارد سخت است و در برخی از موارد که در ابتدا در دسته غیر سندرومیک قرار گرفته اند بعدها با مطالعات بالینی دقیق تر و جزئی تر توانسته اند علایم مشترکی را علاوه بر عقب ماندگی ذهنی در آنها بیابند. عقب ماندگی ذهنی به دو شکل وابسته به جنس و اتوزومی دیده می شود که هر یک هم به صورت غالب و هم مغلوب می توانند باشند.

میکروسفالی: یکی دیگر از انواع شایع عقب ماندگی ذهنی سندرومیک میکروسفالی است. میکروسفالی به معنی کاهش در اندازه دور سر می باشد که این کاهش بر اثر کاهش در حجم مغز ایجاد می شود. افراد میکروسفال دارای اندازه دور سر کمتر از ۳ واحد انحراف معیار زیر میانگین سن و جنس هستند و اکثریت آنها عقب ماندگی ذهنی دارند. برخی از انواع مبتلایان به میکروسفالی فقط مشکل عقب ماندگی ذهنی و میکروسفالی دارند که تا کنون حدود ۱۰ ژن شناخته شده است که مسئول این فرم از میکروسفالی می باشند. اما خیلی از انواع میکروسفالی هستند که دارای علایم و مشکلات بالینی دیگری علاوه بر میکروسفالی می باشند. یا خیلی از انواع سندرم ها هستند که یکی از علایم بالینی آنها میکروسفالی می باشد. تعداد زیادی ژن مسئول این اشکال میکروسفالی تا کنون شناخته شده است.

بهترین تست تشخیصی میکروسفالی روش های مبتنی بر NGS می باشند مانند پنل های Targeted خاصی که تمامی ژن هایی که تا به حال برای این انواع میکروسفالی یا همراه با میکروسفالی شناخته شده است را با هم بررسی می کنند. از آنجا که خیلی از ژن هایی که جهش در آنها می تواند باعث میکروسفالی گردد هنوز شناخته نشده است در صورت منفی بودن تست های پنلی انجام آنالیز کامل اگزوم (WES) و یا توالی یابی کامل ژنوم (WGS) می تواند در تشخیص عامل ژنتیکی این بیماری ها مفید باشد. مشکلات عصبی عضلانی (نوروماسکولار)، دسته عمده دیگری از بیماری های عصبی آنها می هستند که علاوه بر عصب، عضله را نیز درگیر می نمایند. بیماری های عصبی عضلانی یک گروه هتروژنی از بیماری های وراثتی هستند. بیش از ۱۵۰ نوع از این گروه از بیماری ها تاکنون شناسایی شده است و تخمین زده می شود که از هر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ نوزادی که متولد می شوند یک نفر دچار یکی از بیماری های عصبی-عضلانی باشند. ویژگی مبتلایان این است که معمولا دستگاه عصبی مرکزی و توان ذهنی طبیعی می باشد اما بخش حرکتی بدن درگیر می باشد. نشانه های عمده در این بیماران ضعف عضلات در دستها و پاها و گاهی تنه و عضلات خارجی چشم، مشکل در برخاستن، ایستادن، راه رفتن و بالا رفتن از پله ها، خستگی زود رس، ضعف و نارسایی عضلات قلب و تنفس در مراحل پیشرفته می باشد. تقریبا می توان گفت که اکثر بیماری های عصبی-عضلانی ارثی-ژنتیکی هستند. الگوی وراثت این بیماری های می تواند اتوزومی یا وابسته به جنس غالب و یا مغلوب و همچنین میتوکندریایی باشد. بیماری های بافت عضلانی به هر علت باشند را میبایستی می نامند که دارای انواع گوناگونی می باشد.

بیماری‌های عصبی عضلانی به چهار دسته طبقه بندی می‌شوند:

- 1- بیماری‌های دیستروفی عضلانی مانند دیستروفی عضلانی دوشن و بکر و دیستروفی میوتونیک
- 2- نوروپاتی‌ها مانند بیماری شارکوت ماری توت
- 3- بیماری‌های محل اتصال عصب و عضله مانند سندرم میاستنی مادرزادی
- 4- بیماری‌های نورون حرکتی مانند آتروفی عضلانی نخاعی

به دلیل پیچیدگی غلایم و تشابه نشانه‌ها در انواع متفاوت این بیماری‌ها، تشخیص قطعی از لحاظ بالینی آسان نیست. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل سنجش آنزیم‌های عضلانی، اندازه‌گیری سرعت هدایت امواج عصبی در اعصاب محیطی، ثبت امواج پتانسیل حرکتی در عضلات، اندازه‌گیری توده عضلات طبیعی و غیر طبیعی یا سونوگرافی با سی تی اسکن، و در نهایت بیوپسی از عضلات می‌باشد. اما در نهایت تشخیص قطعی را با تست ژنتیکی باید انجام داد. ژن عامل اکثر انواع این بیماری‌ها شناخته شده است. با توجه به تنوع انواع بیماری و تعداد زیاد ژن‌ها و تشخیص‌های افتراقی زیاد بهترین تست در اکثر موارد استفاده از روش‌های مبتنی بر NGS و یا WES و WGS می‌باشد. اما باید توجه داشت برخی از انواع این بیماری‌ها به دلیل افزایش تعداد تکرارهای سه تایی می‌باشد که در این موارد تست NGS روش مناسبی نمی‌باشد. در این گونه موارد باید از روش‌های مولکولی دیگر مانند ساترن پلاتینگ و یا TP-PCR استفاده نمود. یا در برخی از انواع این بیماری‌ها جهش‌های حذفی بزرگ ممکن است سبب موارد عمده‌ای از بیماران باشد که در این صورت نیز بهتر است از روش‌های دیگری مانند MLPA به عنوان تست اولیه و یا تست تکمیلی استفاده گردد. در این گونه موارد بهتر است با آزمایشگاه هماهنگ گردد.

پانویس:

1. Multiple sclerosis
2. Oligoclonal bands
3. Isoelectric focusing
4. Neuromyelitis optica
5. Anti Myelin Oligodendrocyte antibody
6. Anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase Ab
7. Paraneoplastic neurologic syndrome
8. Anti-NMDA receptor encephalitis
9. Amyloid beta
10. Tau and hyperphosphorylated tau
11. Sanger Sequencing
12. Next Generation Sequencing
13. Whole Exome Sequencing
14. Whole Genome Sequencing
15. Variants with unknown significance

References:

1. Gloudina M, Hon, Mogamat S, Hassan, Susan J, van Rensburg, Rajiv T, Erasmu, Tandi Matsha. The Haematological Profile of Patients with Multiple Sclerosis. Open Journal of Modern Neurosurgery, 2012, 2, 36-44.
2. C. A. Vedeler, J. C. Antoine, B. Giometto, F. Graus, W. Grisold, and et al. Paraneoplastic neurological syndromes. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. 2011 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-18533-2
3. Amr A Matoq, Adam S Rappoport, Yiting Yang, Jessica O'Babatunde, Rubina Bakerywala, Raj D Sheth. Anti-NMDA-Receptor Antibody Encephalitis in Infants. JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE. ISSN 2171-6625. Vol. 6 No. 2:14:2015.
4. <https://www.mayoclinic.org>
5. <https://www.erythron-lab.com>
6. Toft M. Advances in genetic diagnosis of neurological disorders. Acta Neurol Scand: 2014; 129 (Suppl. 198): 20-25.

بولتن داخلی

مدیر مسئول: دکتر محمد رضا حکمت

به کوشش گروه علمی آزمایشگاه دنا

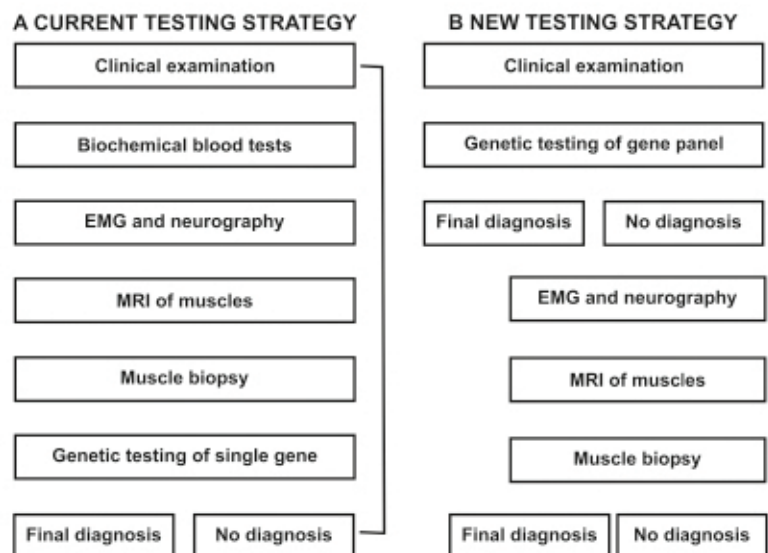
دکتر مسعود گرشاسبی، دکتر میترا رفیع زاده، دکتر نوشین ندایی، دکتر رضا میرزایی
دکتر پانته آروحانی، دکتر جبار لطفی، دکتر راضیه خالصی، دکتر محمد رضا حکمت

آزمایشگاه دنا

1- تهران، آزمایشگاه دنا (نیلوفر سابق)، خیابان ولیعصر، بین بیمارستان دی و پل همت، خیابان نیلو، نبش بن بست دوم
تلفن: ۴۳۹۳۶

www.DNA-Lab.ir

استراتژی قبلی در تشخیص ژنتیکی تشخیص میوپاتی‌ها به این صورت بود که آزمایش تک موتاسیون یا تک ژنی در آخرین مرحله صورت می‌گرفت ولی استراتژی جدید این است که پانل و یا WES برای تشخیص فنوتایپ‌های هتروژن را می‌توان در مرحله اول روند تشخیص به کار برد. (شکل شماره ۳)



شکل شماره ۳. Current and new strategies for genetic testing in myopathies