

### مطالعات اندوکراین در بیماری دیستروپی میوتونیک

دکتر حمید حقیقت - دکتر وهاب فطوره چی - دکتر صادق نظام مافی

میباشد .

رابعا " ارزش کند بودن جواب هیپوفیز به آزمون TRH-TSH با مطالعات بعدی باید روشن گردد .

#### مطالعات اندوکراین در بیماری دیستروپی میوتونیک

اختلالات متابولیسم مواد نشاسته ائی در بیماریهای ارثی عضلانی مسئله ایست شناخته شده (۱۲) . لیکن در سندرم دیستروپی میوتونیک علاوه بر اختلال متابولیسم مواد قندی ، هیپوگونا دیسم شدید و اتروفی پیشرونده عضلات ، علائم دیگری نیز دیده میشوند که عبارتند از طاسی سر ، اتروفی و کم کاری بیضه ها ، عقیمی ، کاتاراکت دو طرفه و گاهی اوقات کاهش قوای دماغی و کاردیومیوپانی (۱۲) . در یک مورد از این بیماری که ذیلا " معرفی میگردد مطالعات اندوکراین شامل اندازه گیری هورمونهای مختلف و بررسی محور هیپوتالاموس انجام شده است .

#### معرفی بیمار

مرد مجرد ۵۰ ساله ائی بعلت ضعف عضلانی به بیمارستان داریوش کبیر مراجعه نمود . بیمار قادر به بسالا

#### خلاصه:

در بیماری دیستروپی میوتونیک علاوه بر میوپاتی و ضعف عضلانی و کند شدن انبساط عضلانی اختلالات اندوکراین شایع است .

در یک مورد از این بیماری بررسی های تفضیلی هورمون شناسی انجام گرفت . کاهش تستوسترون خون و افزایش گونادوتروپین وجود داشت .

تست تحمل گلوکز و میزان انسولین سرم طبیعی بودند .

هورمون های تیروئید در حد طبیعی و جواب هیپوفیز قدامی به نسبت TRH-TSH در حد بینابینی بود .

تست L-Dopa نیز افزایش مختصر هورمون رشد را نشان داد .

با وجود افزایش فوق العاده LH تحریک هیپوفیز با LH-RH باعث ترشح بیشتر هورمون LH شد .

نتیجه گیری میشود که :

اولا " در این بیماری اختلال ترشح انسولین الزامی نیست .

ثانیا " محور هیپوتالامو هیپوفیز بطور کلی سالم

میباشد .

ثالثا " هیپوگونا دیسم مربوط به اختلال اولیه بیضه ها

### بررسی های هورمونی

تیروکسین کل سرم با روش ایزوتوپیک (binding competitive protein) اندازه گیری شد. تری یدوترونین و هورمون تیروتروپ و هورمون رشد و گونادوتروپنها و LH, FSH با روش رادیو ایمنوآسی با انتی کر مضاعف اندازه گیری شدند.

تست (Thyrotropin-Releasing Hor-

TRH-TSH, mone) با تزریق ۲۰۰ میکروگرم TRH داخل عضله انجام گردید.

تست تحریک هورمون رشد به این طریق انجام گرفت که ابتدا هورمون رشد بیمار در حالت ناشتا اندازه گیری شد و سپس بعد از تجویز ۷۵۰ میلی گرم L-Dopa به بیمار، ساعت به ساعت تا سه ساعت هورمون رشد وی اندازه گیری شد.

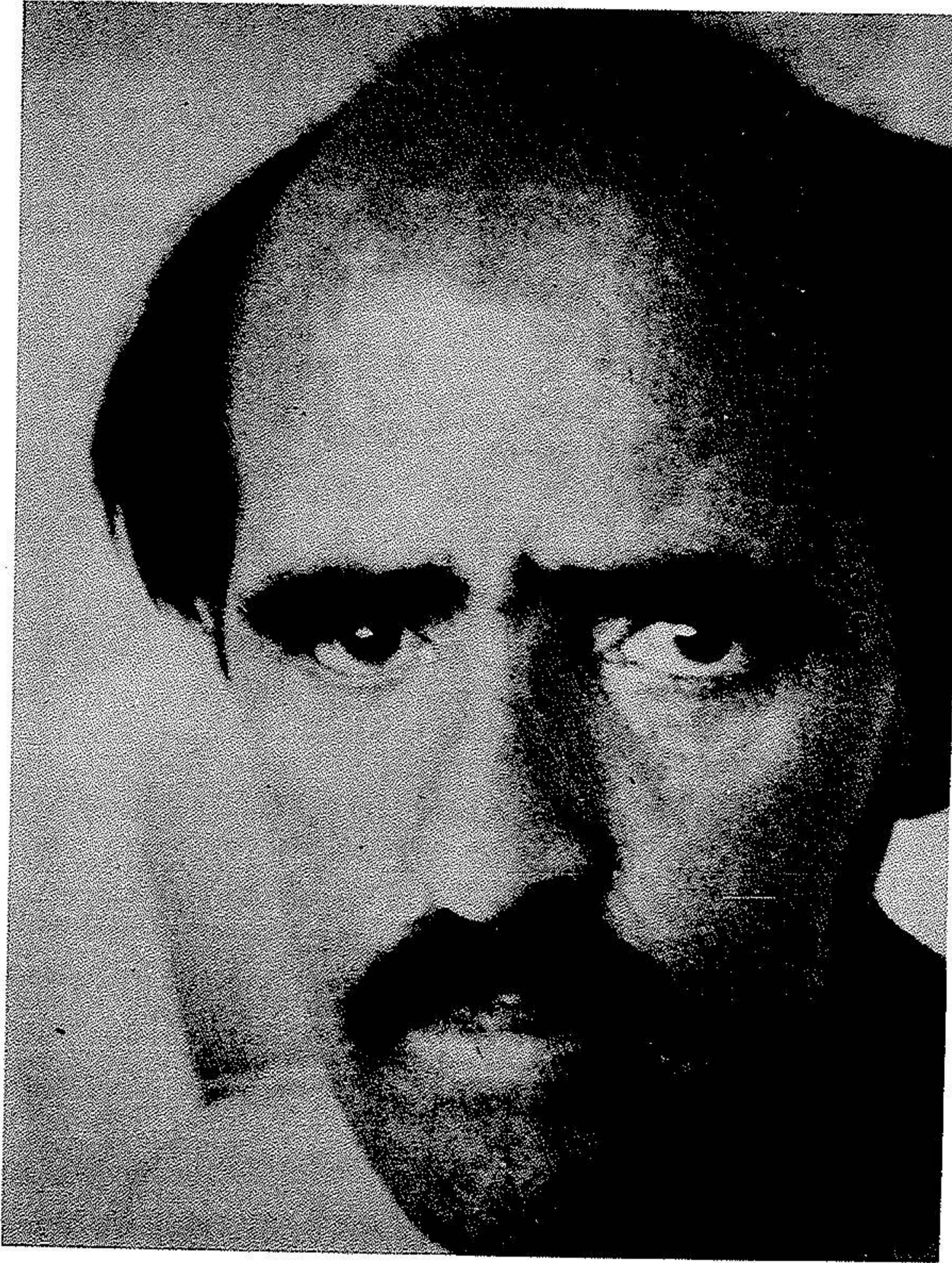
تست تحمل گلوکز با تجویز ۱۰۰ گرم گلوکز و اندازه گیری همزمان انسولین و قند پلازما انجام گرفت.

### نتایج بررسی های هورمونی

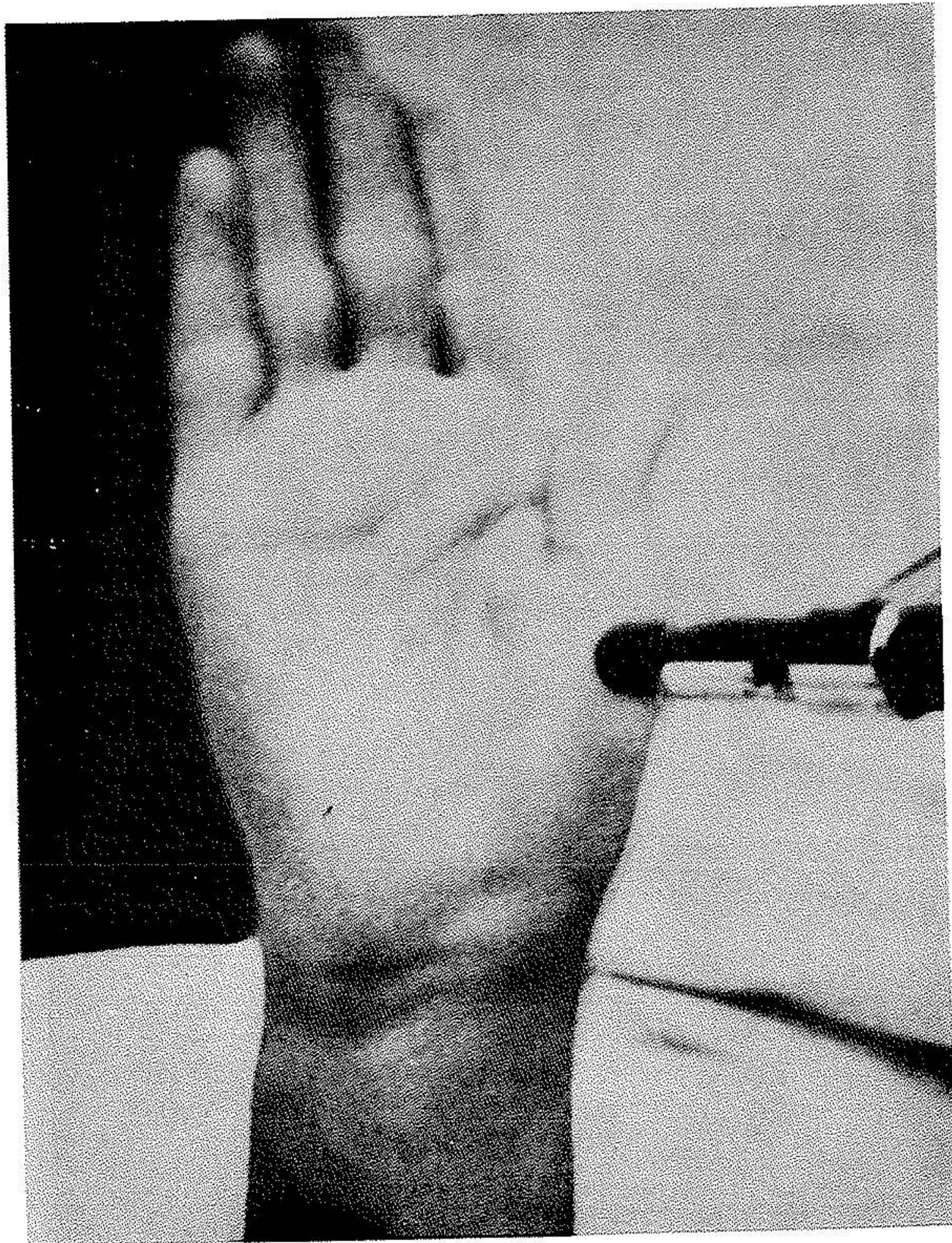
تیروکسین برابر با ۷ میکروگرم درصد (مقدار طبیعی ۱۳/۵-۳/۵ میکروگرم درصد سانتی متر سرم)  $T_3$ RIA برابر با ۲/۲ نانوگرم در سانتی متر مکعب سرم (مقدار طبیعی ۲/۵-۱ نانوگرم)  $T_3$  Resin Sponge Uptake برابر با ۲۵/۲ در (مقدار طبیعی ۳۵-۲۵٪) بودند. مقدار TSH در حالت ناشتا ۲ میکرویونیت در سانتی متر مکعب سرم بود و بعد از تزریق TRH مقدار TSH بعد از ۲۰ دقیقه به ۳ و بعد از ۶۰ دقیقه به ۶ میکرویونیت در سانتی متر مکعب سرم رسید این جواب در حد طبیعی است ولی کند و خفیف میباشد.

هورمون رشد در حالت ناشتا ۱/۳ نانوگرم در یک سانتی متر سرم مکعب بود و بعد از یک ساعت، دو ساعت و سه ساعت به ترتیب به ۲/۳، ۳/۹ نانوگرم در یک سانتی متر مکعب رسید و چنانچه ملاحظه میشود قدرت ترشحی رشد توسط هیپوفیز در حد بینابینی است چون افزایش این هورمون بعد از تجویز L-Dopa از سه برابر تجاوز نکرده است. مقدار ACTH در ساعت هفت صبح برابر با ۶۰ پیکوگرم در هر میلی لیتر و کورتیزون پلازما برابر با ۱۰/۷ میکروگرم درصد

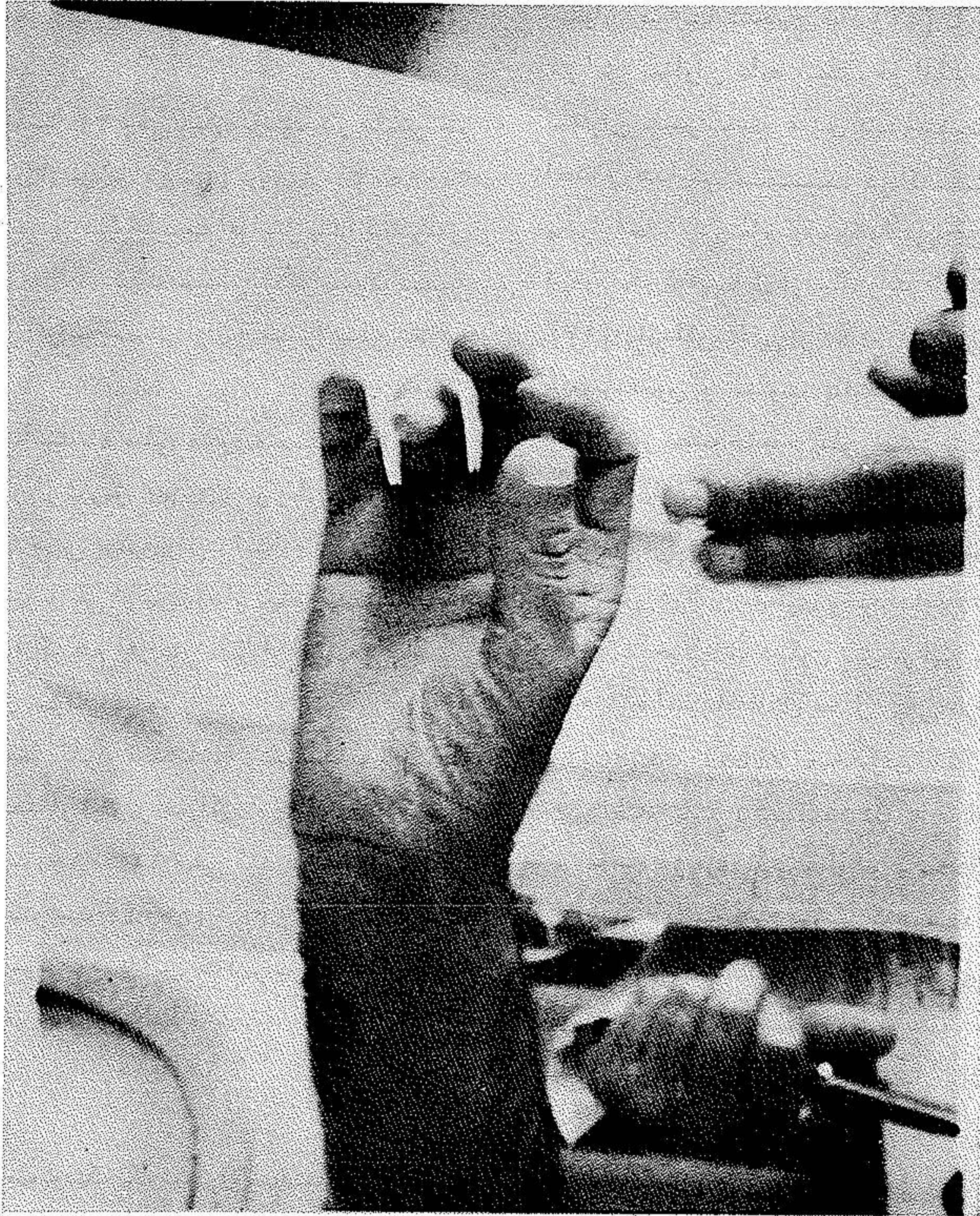
رفتن از پله ها و نشست و برخاست نبود. میل جنسی در وی کاهش یافته عدم توانائی نعوظ و انزال وجود داشت. سابقه بیماری مشابه در فامیل وی وجود نداشت. در معاینه بیماری بود با فشار خون ۱۲۰/۸۰ میلی متر جیوه و نبض ۸۰ و تعداد تنفس ۲۰ در دقیقه. طاسی پیشانی و وسط سر در وی دیده میشد (تصویر ۱). چین های پیشانی از بین رفته و ضعف عضلانی عمومی اتروفی عضلات گردن، ضعف عضلات جناقی چنبری پستانی و ضعف شدید عضلات نزدیک به تنه وجود داشت. بیمار بدون کمک دست قادر به نشست و برخاست نبود. کاتاراکت نداشت تیروئید وی کمی بزرگ و نرم و بوزن ۳۰ گرم بود. بیضه ها اتروفیک و نرم با طول و عرض ۵ میلی متر لمس میشدند. موهای زیر بغل و زهار طبیعی بودند. کاهش رفلکسهای وتری، انقباض اسپاستیک با برگشت بطئی به حالت انبساط در عضلات تنار دستها و همچنین زبان دیده میشد. (تصویر ۲، ۳) آزمایشات معمولی مانند سرعت سدیمان تاسیون، فرمول شمارش و آزمایش کامل ادرار طبیعی بودند. قند خون ناشتا ۹۵ میلی گرم درصد و BUN ۲۱ میلی گرم درصد گزارش شد. ترانس آمینازها نیز اندازه گیری شدند که CPK برابر ۱۹۰ (مقدار طبیعی ۱۸۸ تا ۳۶ واحد) LDH برابر ۲۵۶ (مقدار طبیعی ۱۹۳-۱۰۹ واحد) SGOT برابر ۳۲ (مقدار طبیعی ۳۰-۱۰ واحد) SGPT برابر ۵۵ (مقدار طبیعی ۳۷-۶ واحد) بودند. رادیوگرافی از ریتین و جمجمه طبیعی بودند. الکتروکاردیوگرافی و الکتروانسفالوگرافی طبیعی بودند. الکترومیوگرافی راکسیون کلاسیک میوتونیک را نشان میداد. آزمایشهای فونکسیون ریه نیز از بیمار بعمل آمد. Vital capacity (ظرفیت حیاتی) برابر با ۱۹۰۰ میلی لیتر بود. (مقدار طبیعی آن برای بیمار ما ۳۶۰۰ میلی لیتر میباشد) F.E.V=Forced expiratory volium/ one second یعنی مقدار هوایی که شخص بعد از یک دم عمیق در یک ثانیه با فشار از ریه خارج میکند برابر با ۱۳۰۰ میلی لیتر بود (مقدار طبیعی آن برای این بیمار ۳۰۰۰ میلی لیتر است) maximum breathing capacity (حداکثر ظرفیت تنفسی در ۶۰ ثانیه) برابر با ۴۹ لیتر محاسبه شد (مقدار طبیعی آن برای این بیمار ۱۷۰-۱۲۵ لیتر در دقیقه میباشد). چشمهای بیمار با Slit Lampl معاینه شد که طبیعی بودند و کاتاراکت وجود نداشت.



تصویر شماره ۱ - طاسی سر، از بین رفتن چین های پیشانی و قیافه خاص بیمار مبتلا " به دیستروفی میوتونیک بخوبی در این تصویر آشکار است .



تصویر شماره ۳- باقی ماندن حالت انقباض عضلات تتر چند ثانیه پس از زدن ضربه به عضلات این ناحیه بصورت بداخل کشیده شدن انگشت شست بیمار بخوبی نشان داده میشود.



تصویر شماره ۲- باقی ماندن حالت انقباض انگشتان دست بیمار چند ثانیه پس از رها کردن دو انگشت شخص امتحان کننده بخوبی واضح است.

ندرت ممکن است مادرزادی باشد. اگر چشمهای این بیماران با Slit Lamp معاینه شود در ۹۰٪ موارد کاتاراکت را میتوان در آنها تشخیص داد (۱۲) ناراحتی های قلبی نیز در این بیماران شایع است. در الکتروکاردیوگرافی ۶۵٪ از بیماران تغییرات غیر عادی دیده میشود که معمولا "از نوع اختلال هدایتی است در اکثر بیماران معمولا اختلال در تمام سیستم هدایتی وجود داشته و بلوک قلبی درجه یک گاهی قبل از تظاهرات کلینیکی مشاهده میگردد. (۱۷) نارسائی قلبی از علائم دیررس بیماری میباشد ولی هیپرتانسیون و سنکوب یافته نادری نیست (۱۲-۶-۲) هیپراستوز سقف جمجمه بطور منتشر و یا موضعی از یافته های شایع در رادیوگرافی جمجمه است (۳) در این بیماران نقصان قوای دماغی دیده میشود. احتمال الکتروانسفالوگراف غیر عادی نیز در این بیماری وجود دارد (۱۲).

اختلالات دیگری نیز در این بیماری شناخته و شرح داده شده است از قبیل مختل شدن ظرفیت حیاتی ریوی (Vital capacity) و بخصوص اختلال در حداکثر ظرفیت دمی maximum Breathing capacity و وجود انقباضات غیر عادی در مری. در بیمار مورد بحث ما فقط ظرفیت حیاتی و حداکثر ظرفیت دمی بررسی گردید که اختلالات فونکسیون ریوی از نوع restrictive را نشان میداد. سیر بیماری بطور پیشرونده ای رو به وخامت است. غالب بیماران ۱۵ تا ۲۰ سال بعد از شروع علائم شدیداً ناتوان شده و قادر به راه رفتن نیستند و غالباً "بطور طبیعی عمر نمیکند. مرگ آنها معمولا "در اثر عفونت تنفسی و یا نارسائی قلبی است. کشفیات جدیدی در مورد ارتباط ژنتیکی نزدیک بین دیستروفی میوتونیک و گروه های خونی Lutheran (۸-۹) بعمل آمده و با آمنیوسنتز امکان تشخیص این بیماری در مرحله قبل از تولد فراهم شده است (۱۹-۱۶-۱).

مطلب مورد بحث در این مقاله، اختلالات هورمونی موجود در این بیماران است در این بیماران بیضه ها معمولا "کوچک بوده است و با وجودیکه کروماتین جنسی آنها مذکر است لیکن از نظر هیستولوژی شبیه به سندرم Klinefelter میباشد (۱۴) از نظر هورمونی مقدار هورمون تستوسترون در این بیماران پائین تر از حد طبیعی بوده است و مقدار LH-FSH بیشتر از حد طبیعی گزارش شده است (۱۸). بالا

سانتیمتر بود که هر دو در حد طبیعی میباشد. مقدار تستوسترون پلازما ۱/۱ نانوگرم در میلی متر مکعب سرم بود (مقدار طبیعی مردها ۳ تا ۷ نانوگرم است) که کاهش فوق العاده را نشان میدهد.

مقدار LH ناشتا ۳۲ میلی میکرویونیت در سانتی متر مکعب سرم بود که پس از تزریق LH-RH در ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه به ۸۰ میلی میکرویونیت افزایش پیدا کرد و چون این افزایش در حداکثر دقت سیستم رادیوایمیونواسی میباشد لذا احتمالاً "افزایش بیشتر از این حد را نشان نداده است.

مقدار FSH ناشتا ۸۰ میلی میکرویونیت در سانتی متر مکعب سرم بود که پس از تزریق LH-RH در زمان های ذکر شده در فوق همان ۸۰ میلی میکرویونیت اندازه گیری شد و چون سیستم رادیوایمیونواسی از این مقدار بیشتر را نمیتوانست اندازه گیری نماید لذا اگر هم افزایش بیش از این حد داشته است قابل اندازه گیری نبوده است.

در تست تحمل گلوکز قند ناشتا و نیمساعت و یک ساعت و دو ساعت بعد از تجویز خوراکی ۱۰۰ گرم گلوکز بترتیب ۱۰۵، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۱۳ میلی گرم درصد سانتی متر مکعب سرم و انسولین بترتیب ۱۲، ۱۵۰، ۱۳۰، ۴۳ میکرویونیت در سانتی متر مکعب سرم بودند این مقادیر برای گلوکز و انسولین در حد طبیعی محسوب میگردند.

### بحث

دیستروفی میوتونیک یک بیماری سیستمیک است که در آن میوتونی و اتروفی عضلانی توام با کاتاراکت، طاسی سر در مردها، اتروفی بیضه ها، بیماری قلبی، کاهش تهویه ریوی، اختلالات غدد مترشحه داخلی، تغییرات استخوانی و اختلالات دماغی وجود دارد. نحوه توارث بصورت اتوزوم غالب میباشد. علائم بیماری پیشرفته عبارتند از احساس ضعف در دستها اشکال در راه رفتن و یا تمایل به سقوط. میوتونی علامت اولیه بیماری در یک سوم بیماران است ضعف بینایی، افتادن پلک ها، کاهش وزن، ناتوانی جنسی و یا کاهش میل جنسی و افزایش تعریق از شکایتهای شایع بیماران است. سن شروع علائم غالباً "بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی میباشد. اما زمان اشکار شدن بیماری احتمالاً "در دهه دوم بوده و به

قابل توجهی افزایش پیدا میکرد.

افزایش نامتناسب انسولین در برابر محرکهای دیگری از قبیل تولبوتامید و گلوکاگن و لوسین نیز گزارش شده است (۷-۱۵) هیپرانسولینسم در ۲۹ بیمار و ۳۲ نفر از وابستگان آنها که مورد بررسی قرار گرفته اند یافته شایعی بود و درجاتی از مقاومت به انسولین نیز توأم با آن مشاهده شده است و علاوه بر این ممکن است با اندازه گیری انسولین پلاسمای تست تحمل گلوکز خوراکی بتوان بطور کلینیکی افراد هتروزایگوت را در این بیماری تشخیص داد (۱۹-۱۱). در بیمار مورد بحث قند خون ناشتا، تست تحمل گلوکز و میزان ترشح انسولین بعد از خوردن گلوکز در حد طبیعی بود.

در خاتمه میتوان نتیجه گیری کرد که در بیمار ما بررسی های هورمونی دلالت بر اختلال اولیه بیضه و کاهش هورمون تستوسترون و افزایش هورمون های گونادوتروپ و طبیعی بودن محور هیپوتالامو هیپوفیز داشت. ولی جواب هیپوفیز به L-Dopa و تست تحریک با TRH در حد بینابینی و بطبع و تخفیف یافته بود در اکثر گزارشات معمولاً "تست تحمل گلوکز غیر طبیعی و اندازه انسولین افزایش رانشان داده است در بیمار مورد بحث ما طبیعی بودن تست تحمل گلوکز قابل توجه است ولی باید در نظر داشت که در مطالعات قبلی نیز عدم تحمل به مواد ئیدرات دو کربن در تمام بیماران وجود نداشته است.

بودن مقدار LH-FSH سرم و پائین بودن مقدار تستوسترون سرم با میزان وسعت ضایعات لوله های سمینفر بیضه نسبت مستقیم دارد (۱۸). در بیمار ما هم مقدار هورمون تستوسترون پائین تر از حد طبیعی و مقدار LH-FSH بیشتر از حد طبیعی بود. در بررسی های هورمونی محور بین هیپوفیز و بیضه نیز طبیعی بنظر میرسید و مقدار LH با تزریق LH-RH افزایش یافت.

معمولاً "غده هیپوفیز در این بیماران طبیعی گزارش شده است. اختلال فعالیت غده تیروئید نیز در این بیماران ذکر گردیده است (۱۵). در بیمار مورد بحث چنانچه قبلاً ذکر شده قدرت ترشحی هورمون رشد توسط هیپوفیز در حد بینابینی بود لیکن مقدار کورتیزون و ACTH سرم و همچنین فعالیت غده تیروئید وی طبیعی بود. در این بیماران دیابت و اختلال در تحمل کاربوهدراتها نیز گزارش شده است. در بسیاری از موارد نشان داده شده که منحنی تست تحمل گلوکز در این بیماران غیر طبیعی است (۱۳-۵-۴) عده ای دیگر نیز این منحنی را در بعضی بیماران طبیعی گزارش کرده اند. در سال ۱۹۶۷ Huff و همکارانش (۱۵) در شش بیمار مبتلی به این بیماری تست تحمل گلوکز و ترشح انسولین را بررسی کرده و مشاهده نمودند که در هر شش نفر قند خون ناشتا این بیماران بالاتر از افراد کنترل بود و در همگی آنها بعد از تزریق وریدی یا خوردنی گلوکز انسولین پلاسمای نامتناسب و به مقدار

#### Reference

- 1)- Bunday, S. Carter, C.O., and Soothill, J.F., Early recognition of heterozyotes for the gene for dystrophia myotonica. *J. Neurol Neurosurg psychiat.* 33:279, 1970.
- 2)- Cannon, P.J., The heart and lungs in myotonic muscular dystrophy. *Amer, J. Med.* 32: 765, 1962.
- 3)- Caughey, J.E., Radiological changes in the skull in dystrophy myotonica. *J. Bone J.T., Surg.* 346:343, 1952.

- 4)- Collis, W.J., and Engel W.K., Glucose metabolism in five neuromuscular disorders. *Neurology*. 18: 915,1968.
- 5)- Drucker, W.D., Rowland, L.P., Sterling, K. Christy, N.P., On the function of the endocrine glands in myotonic muscular dystrophy. *Amer J. Med.* 31:941, 1961.
- 6)- Fisch, C. The heart in dystrophia myotonica. *Amer Heart J.* 41: 525, 1951.
- 7)- Gorden, P. Greggs, R.C., Nissley, S.P., Roth, J. Engel W.K., Studies of plasma insulin in myotonic dystrophy. *J.Clin Endocrinol.* 29:684, 1969.
- 8)- Harper, P. Bias,W.B., Hutchinson, J.R., M.C., Kusick,V.A., ABH secretor status of the fetus: a genetic marker identifiable by amniocentesis. *J.Med Genet.* 8:438, 191.
- 9)- Harper, P.S., Rivas,M.L., Bias, W.B., Hutchinson, J.R., Dyken, P.R., Mckusick, V.A., Genetic Linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy and the ABH Secertion and the Lutheran blood group loci.*Amer J. Hum. Genet.* 24: 310, 1972.
- 10)-Huff T.A., Horton, E.S., Lebovitz, H.E., Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. *New Eng J Med.* 277:837.1967.
- 11)-J.Barbosa, F.Q., Nuttall, W. Kennedy, F. Goetz: Plasma insulin in patients with myotonic dystrophy and their relatives. *Medicin* 4:53, 1977.
- 12)-Walton, J.N., Third Edition.Disorders of voluntary muscle. Churchill Livingstone. London 1974.
- 13)- Lee, F.I., Hughes, D.T.D., Systemic effects in dystrophia myotonica. *Brain.* 87:521, 1964.
- 14)- Marshall, J. Thomas, P.K., The nuclear sex-chromatin pattern in dystrophia myotonica. *Lanet* II:1209, 1958.
- 15)- Marshall, J. Observations on endocrine function in dystrophia myotonica.*Brain* 82:221, 1959.

- 16)- Polgar, J.G., Bradley, W.G., Upton, A.R.M., Anderson, J.Hovatt, J.M.L.,Petito, F. Roberts, D.F., Scopa, J. early detection of dystrophia myotonica. Brain 95:761,1972.
- 17)- Robert, C. Greggs. Robert, J. Dareid, C.Anderson, Jams Tdove: cardiac conduction in myotonic dystrophy. The Amer J.Med. 37:591, 1975.
- 18)- Tareda, R. Ueda,M: Pituitary gonadal function in male patients with myotonic dystrophy. Serum Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis. Acta endocrinologica 2:84, 1977.
- 19)- Walsh,T.C., Turtte, J.R., Miller, S. MCleod, J.G., Abnormailties of insulin secretion in dystrophia myotonica. Brain 93:731,1970.