



مروری بر سندروم Brown-Vialetto-Van Laere و تشخیص‌های افتراقی آن

شهریار نفسی^۱، سمیرا یادگاری^{۱*}، هومان سلیمی‌پور^{۲،۳}، رزیتا نائینی^۱

^۱ بخش نوروولوژی بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ بخش نوروولوژی، بیمارستان فاطمه‌ Zahra، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳ مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: سندروم Brown-Vialetto-Van Laere یکی از بیماری‌های تحلیل برنده نوروولوژیک است که جزء اختلالات نوروون حرکتی طبقه‌بندی می‌شود. این سندروم به لحاظ اپیدمیولوژیک نادر بوده اما در مناطق مختلف دنیا گزارش شده است. ظاهر بیماری اغلب به صورت کاهش شنوایی دوطرفه و فلج پیشوونده پونتوبولبر است. در گیری بخش موتور اعصاب کرanial تحتانی نیز دیده می‌شود. تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی و الکتروفیزیولوژی و رد نمودن موارد مشابه است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقالات یافت شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Cochrane library pubmed ovid و scopus مورد استفاده قرار گرفت. کلمات کلیدی جستجو شده عبارتند از: سندروم Brown-Vialetto-Van laere، اختلالات نوروون حرکتی، فلج پونتوبولبر و کری حسی عصبی.

یافته‌ها: از تعداد ۳۵۱ مقاله یافت شده، تعداد ۲۵ مقاله مرتبط با موضوع مورد مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها تحت عنوانی اپیدمیولوژی، پاتولوژی، تظاهرات بالینی، تشخیص و تشخیص افتراقی بیان می‌گردد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه سندروم Brown-Vialetto-Van Laere براساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی با مرور کلیه موارد گزارش شده، شرح داده شده است. همچنین سندرم‌های مشابه پس از بررسی متون با تکیه بر موارد افتراق دهنده بیان شده است.

وازگان کلیدی: اختلالات نوروون حرکتی، سندروم Brown-Vialetto-Van laere، فلح پونتوبولبر، کری حسی عصبی

دریافت مقاله: ۸۹/۸/۳ - پذیرش مقاله: ۸۹/۱۰/۱۶

*تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی

مقدمه

یافته‌ها

تعداد ۳۵۱ مقاله با استفاده از جستجوی کلمات کلیدی ذکر شده یافت شد که از این تعداد، ۲۴ مقاله مرتبط با سندروم Brown-Vialetto-Van Laere و تشخیص‌های افتراقی آن بودند. از کلیه مقالات مرتبط شامل گزارش موردي، گزارش موارد و مروری جهت نوشتمن این مقاله در مورد سندروم Brown-Vialetto-Van Laere و تشخیص‌های افتراقی آن استفاده شد.

اپیدمیولوژی

مواردی که تاکنون از سندروم BVVL گزارش شده است از مناطق مختلف جغرافیایی شامل اروپا، آسیا و آمریکای جنوبی می‌باشد. بیشترین موارد گزارش شده از انگلستان است. بیماری در جنس مؤنث شایع‌تر بوده (۴۱ نفر مؤنث در مقابل ۱۷ نفر مذکور با نسبت تقریبی ۳ به ۱) و سن شروع آن معمولاً در دهه اول یا دوم زندگی می‌باشد (۵). بروز بیماری در دهه سوم نادر بوده و فقط در ۲ مورد گزارش شده است (۶ و ۷). هاوکینز (Hawkins) پیشنهاد کرده است که میزان کشنندگی بیماری در مردان بالاتر است (۸). بسیاری از مردان زودتر می‌میرند و تشخیص داده نشده باقی می‌مانند (۹ و ۱۰).

پاتوژن

علت این سندروم تا مارس ۲۰۱۰ ناشناخته بود و تا آن زمان نیمی از موارد گزارش شده بیماری به صورت تک‌گیر بوده‌اند (۵). در سایر موارد نحوه توارث به صورت اتوزومال مغلوب بوده و موارد نادری از توارث اتوزومال غالب هم گزارش شده است. به علاوه الگوی وابسته به X نیز پیشنهاد شده بود (۱).

سندروم فلچ پونتوبولبر (pontobulbar palsy) که به عنوان سندروم براون- ویالتو- ونلائر، Brown-Vialetto-Van Laere (BVVLS) نیز شناخته می‌شود، یکی از بیماری‌های نادر سیستم عصبی است که در گروه بیماری‌های درگیرکننده سلول شاخ قدامی طبقه‌بندی می‌شود. این سندروم با کاهش شنوایی یا ناشنوایی دوطرفه و درگیری اعصاب جمجمه‌ای به‌ویژه تحتانی مشخص می‌شود. با شیوع کمتر، درگیری بخش حرکتی اعصاب نخاعی و علائم نورون محركه فوقانی (UMN)^۱ نیز محتمل است (۱).

این سندروم نخستین بار توسط براون (Brown) توصیف شد (۲). او کوکی را شرح داد که اولین بار در سن ۱۲ سالگی دچار کری و فلچ اعصاب مغزی (۷ و ۹، ۱۰-۱۲) شده بود. بیماری در پیگیری‌های بعدی در طی ۳ سال ماهیت پیش‌رونده داشت. سپس در سال ۱۹۳۶ ویالتو (Vialetto) و ونلائر (Van Laere) (۴) به توصیف موارد مشابه پرداختند. تا سال ۲۰۰۷ تنها ۵۸ مورد از این سندروم گزارش شده است (۵).

مواد و روش کار

برای بررسی موارد گزارش شده و مقالات مرتبط با این سندروم و تشخیص‌های افتراقی آن، کلمات سندروم Van laere-Vialetto-Brown، اختلالات نورون حرکتی، فلچ پونتوبولبر و کری حسی عصبی مورد جستجو قرار گرفت. منابع اطلاعاتی مورد Cochrane library، Pub Med، Scopus و Ovid بودند.

^۱ Upper Motor Neuron

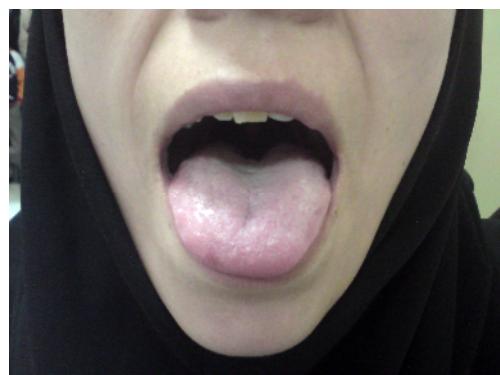
شایع‌تر بوده و رفلکس پوستی کف‌پایی اکستانسور بندرت دیده شده است (۱۳). علایم و نشانه‌های حسی نادر است.

شایع‌ترین تظاهر غیرعصبی بیماری، ضعف تنفسی به علت درگیری عضلات بین دندنه‌ای و دیافراگم است که علت اصلی مرگ در بیماران مبتلا نیز می‌باشد (۱۴). نارسایی تنفسی به عنوان اولین تظاهر بیماری در یک مورد گزارش شده است (۱۵). موارد نادر دیگری از اولین تظاهر این سندروم به صورت اختلال تکلم توسط ساتاسیوام (Sathasivam) (۱۲) و ضعف اندام‌ها (۱۶) نیز شرح داده شده است؛ اما در این بیماران نیز در نهایت افت شنوایی به عنوان علامت شایع به مجموعه عالیم بیمار افزوده شده است. سایر تظاهراتی که ممکن است با این سندروم همراهی داشته باشند رتینیت پیگمتوزا و هیپرپیگماتیسیون ماکولار هستند (۵).

به تازگی، گرین (Green) و همکاران با مطالعه هفت خانواده مبتلا به این سندروم موفق به شناسایی موتاسیون ژن C20orf54 واقع بر کروموزوم 20p13 شدند (۱۱). ۹ مورد گزارش شده توسط وی همگی دارای توارث اتوزوم مغلوب بوده‌اند.

تظاهرات بالینی

شایع‌ترین تظاهر بیماری به صورت کاهش شنوایی دوطرفه با شروع آهسته یا ناگهانی - می‌باشد (۱ و ۱۰). کاهش شنوایی غالباً اولین علامت بروز سندروم نیز است. درگیری سایر اعصاب مغزی بیشتر شامل بخش موتور اعصاب (۷ و ۹، ۱۰-۱۲) می‌باشد (شکل-۱).



شکل (۱) آتروفی زبان و فاسیکولاسیون در یک بیمار مبتلا به سندروم BVVL

تشخیص

تشخیص سندروم با در نظر گرفتن ویژگی‌های بالینی و خصوصیات الکترفیزیولوژیک است. البته با توجه به تحقیقات اخیر احتمالاً روش تشخیصی قطعی جهت بیماری تست ژنتیک است (۱۱) که در حال حاضر به طور رایج در دسترس نمی‌باشد. تست‌های بیوشیمیایی در بیماران نرمال بوده و یافته‌های تصویربرداری نیز کمک بیشتری به تشخیص نمی‌کنند. تنها در موارد نادری برخی تغییرات غیراختصاصی در MRI مغزی بیماران از قبیل آتروفی ساقه مغز و مخچه (۵) و افزایش سیگنال در ماده سفید و ساقه مغز گزارش شده است (۱۸). بررسی مایع مغزی نخاعی نشان‌دهنده افزایش مختصر پروتئین بوده است (۵). بیوپسی عصب

ممکن است بین بروز افت شنوایی و سایر تظاهرات بیماری سال‌ها فاصله وجود داشته باشد. این فاصله در مردان به طور متوسط ۵/۲ سال و در زنان ۱۰/۸ سال می‌باشد (۱۲). سایر تظاهرات نورولوژیک عبارتند از: اختلال تکلم، آتروفی عصب اپتیک، اختلال عملکرد اتونوم و صرع (۵). نقایص نورون محركه تحتانی مانند ضعف، آتروفی و فاسیکولاسیون به طور شایع گزارش شده است، اما علایم UMN شیوع کمتری دارد. در این میان افزایش رفلکس‌های و تری عمقی و کلونوس

وجود داشته باشد (۱۳). اکثر موارد گزارش شده از MND Madras محدود به جنوب هند است. به علاوه این بیماری در مردان شایع تر بوده و یا توزیع جنسی مشابه داشته است. توارث فامیلی نادر، بروز شایع تر عالیم UMN (بیشتر از ۷۵ درصد بیماران) و سیر خوش خیم تر در Madras MND از جمله تفاوت های دیگر بیماری مذکور با سندروم BVVL می باشد (۲۱-۲۳).

فلج بولبر پیشرونده ارثی progressive bulbar palsy hereditary) فازیولونده (Faziolonde نیز با شروع در سن پایین، گزارش برخی موارد فامیلیال و فلج BVVL پیشرونده اعصاب کرانیال مشابه سندروم می باشد، با این تفاوت که در این بیماری کری وجود ندارد (۱۷). همچنین سندروم ناتالی (Nathalie) که با آتروفی عضلانی نخاعی و کاهش شناوی حسی عصبی مشخص می شود در برگیرنده کاتاراكت، اختلالات هدایت قلبی و BVVL هیپوگنادیسم نیز می باشد که این عالیم در گزارش نشده اند (۱ و ۵). از جمله سایر بیماری هایی که در تشخیص افتراقی BVVL باید در نظر گرفت سندروم بولتشاسر (Boltshauser) است که شباهت نزدیکی به BVVL دارد اما در این سندروم عالیم ساقه مغزی محدود به فلح طناب های صوتی بوده و توارث بیشتر به صورت اتوزومال غالب می باشد (۱ و ۵).

یکی دیگر از بیماری هایی که باید در تظاهرات مشابه BVVL در نظر گرفت سندروم کندی (Kennedy) یا نوروپاتی بولبوسپینال وابسته به X است که در آن کرامپ های عضلانی، پلی نوروپاتی حسی، آتروفی بیضه ها و دیابت قندی نیز مشاهده می شود. به علاوه

سورال در یک مورد نمایان گر تخلیه الیاف عصبی بوده است (۱۷). بیوپسی عضله نیز تغییرات غیراختصاصی مانند آتروفی پراکنده فیبرها و دنرواسیون مزمن را نشان داده است (۱۸). بنابراین با توجه به شباهت بین عالیم بالینی این سندروم و برخی بیماری های مغزی، بایستی موارد تشخیص های افتراقی را مورد توجه قرار داده و رد نمود.

تشخیص افتراقی

از جمله بیماری های ایجاد کننده فلح پیشرونده بولبر عبارتند از ضایعات ساختمانی مغز مانند تومورها، انسفالیت، اختلالات اعصاب کرانیال، بیماری های عضلانی و بیماری های درگیر کننده محل اتصال عصب و عضله (۱۵).^۲ SMA آتروفی عضلانی نخاعی نیز شباهت زیادی با سندروم BVVL دارد، اما درگیری قابل توجه بولبر بندرت در آن دیده می شود (۱۵).

یکی از بیماری های درگیر کننده نورون حرکتی (MND) که بیشترین شباهت را به سندروم دارد فرم Madras آن می باشد. این بیماری که اولین بار در سال ۱۹۷۰، در منطقه Madras واقع در جنوب هند از ۱۱ بیمار شرح داده شد (۲۰)، همانند BVVL در افراد جوان و با تظاهرات آتروفی و ضعف اندام ها، درگیری اعصاب مغزی ۷ و ۸ و عالیم بولبر و پیرامیدال بروز می نماید (۲۱). درباره اینکه سندروم BVVL و Madras بیماری جداگانه بوده یا تظاهر مشابه یک سندروم واحد باشند، اختلاف نظر وجود دارد. با توجه به برخی یافته ها در موارد گزارش شده از هر دو بیماری، به نظر می رسد که تفاوت هایی بین این دو

² spinal muscular atrophy

بررسی می‌کند و همواره بایستی علل علامتی (symptomatic) یا ثانویه را نیز در نظر داشت.

یکی از متغیرترین ویژگی‌های سندرم BVVL سیر بالینی آن است که در هر یک از بیماران متفاوت است؛ به طوریکه ممکن است سریعاً کشنده یا طول کشیده (سال‌ها بعد از شروع علایم) باشد (۲۴). سه پترن برای این سندرم در نظر گرفته شده است: ۱) اپی زودیک با شروع ناگهانی یا بدتر شدن ناگهانی ۲) پیشرونده به صورت بدتر شدن تدریجی ۳) توقف یافته به معنی فقدان پیشرفت آشکار در مدت یک سال یا بیشتر در پیگیری بیمار (۱۷)، به نظر می‌رسد الگوی شایع‌تر سیر بیماری، نوع پیشرونده آن باشد.

نکته قابل توجه آن است که در بیماران گزارش شده توسط گالایی (Gallai) دو مورد بهبودی در اختلال بلع و عملکرد حرکتی وجود داشته است. بهبودی در نارسایی تنفسی توسط پیکولو (Piccolo) و همکاران (۷) و گراندیس (Grandis) (۲۴) نیز گزارش شده است. مورد آخر همراه با بهبودی الکتروفیزیولوژیک نیز بوده است که این ویژگی غالباً در سایر اختلالات موتور نورون دیده نمی‌شود.

همانند سایر اختلالات موتور نورون درمان اختصاصی جهت این سندرم وجود ندارد. استروپیدها و ایمنوگلوبولین وریدی در برخی از بیماران منجر به تشییت علایم بیماری شده است که تاثیر آن گذرا بوده است (۵). بنابراین اساس درمان اقدامات حمایتی و درمان علامتی است.

در نهایت شایان ذکر است که یافته با ارزش اخیر در مورد ژن احتمالی مسبب بیماری، تحقیقات در رابطه با این سندرم را وارد مرحله تازه‌ای کرده است و با استفاده از بررسی ژنی امکان تشخیص موارد بیشتری از سندرم فراهم شده است.

تکرار CAG در ژن گیرنده آندروزن از مشخصات دیگر این سندرم است (۱۲).

در نهایت ALS^۳ جوانی نیز به علت عدم درگیری زود هنگام هسته‌های بولبر و فقدان بروز کری از سندرم BVVL قابل افتراء می‌باشد.

بحث

سندرم BVVL یکی از بیماری‌های درگیرکننده نورون حرکتی بوده که موارد محدودی از آن در سراسر جهان گزارش شده است. شایع‌ترین تظاهر بیماری افت شناوی حسی عصبی دو طرفه است که ممکن است سال‌ها قبل از بروز سایر علایم ناتوانکننده ایجاد شود. در بیماران محدودی که اولین تظاهر بیماری با سایر علایم بوده است، در نهایت افت شناوی به عنوان علامت شایع به مجموعه علایم بیمار افزوده شده است (۱۲). بنابراین توجه به مشکلات شناوی در مواجه با بیماری‌های حرکتی ضروری است. همچنین در بیماران دارای نقص شناوی دوطرفه نیز بایستی اختلالات حرکتی در هنگام مراجعة و در پیگیری‌های بعدی در نظر گرفته شود.

در عین حال سن بروز متفاوت و تظاهرات متغیری که در این بیماری دیده می‌شود حتی ممکن است در بین اعضای یک خانواده هم وجود داشته باشد. گالایی (Gallai) و همکاران دو برادر مبتلا به سندرم BVVL را توصیف کرده‌اند که یکی در دهه دوم زندگی دچار فلج اعصاب کرaniyal شده و دیگری در سن ۲۰ ماهگی فوت کرده است (۱۷).

در مواجه با بیمار مبتلا به کاهش شناوی و اختلالات حرکتی، توجه به تشخیص‌های افتراقی این سندرم لازم است. به منظور سهولت، الگوریتمی در این زمینه پیشنهاد شده است (۵) اما این مدل تنها علل اولیه را

^۳ Amyotrophic Lateral Sclerosis

References:

- 1.Mégarbané A, Desguerres I, Rizkallah E, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a large inbred Lebanese family: confirmation of autosomal recessive inheritance?. *Am J Med Genet* 2000; 92: 117-21.
- 2.Brown CH. Infantile amyotrophic lateral sclerosis of the family type. *J Nerv Ment Dis* 1894; 21: 707-16.
- 3.Vialetto E. Contibuto alla forma ereditaria della paralisi bulbare progressiva. *Riv Sper Freniat* 1936; 40: 1-24.
- 4.Van Laere J. Paralysie bulbo-pontine chronique progressive familiale avec surdité. Un cas de syndrome de Klippel-Trenaunay dans la même fratrie – problèmes diagnostiques et génétiques. *Rev Neurol* 1966; 115: 289-95.
- 5.Sathasivam S. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 9.
- 6.Van Laere J. Un nouveau cas de paralysie bulbo-pontine chronique progressive avec surdité. *Rev Neurol* 1977; 133: 119-24.
- 7.Piccolo G, Marchionni E, Maurelli M, et al. Recovery from respiratory muscle failure in a sporadic case of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome with unusually late onset. *J Neurol* 1992; 239: 355-6.
- 8.Hawkins SA, Nevin NC, Harding AE. Pontobulbar palsy and neurosensory deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome) with possible autosomal dominant inheritance. *J Med Genet* 1990; 27: 176-9.
- 9.Lombaert A, Dom R, Carton H, Brucher JM. Progressive ponto-bulbar palsy with deafness A clinico-pathological study. *Acta Neurol Belg* 1976; 76: 309-314.
- 10.Dipti S, Childs A-M, Livingston JH, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: variability in age at onset and disease progression highlighting the phenotypic overlap with Fazio-Londe disease. *Brain Dev* 2005; 27: 443-6.
- 11.Green P, Wiseman M, Crow Y.J, et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in C20orf54. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 485-9.
- 12.Sathasivam S, O'Sullivan S, Nicolson A, Tilley PJ, Shaw PJ. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: case report and literature review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor* *Neuron Disord* 2000; 1: 277-81.
- 13.Abarbanel JM, Ashby P, Marquez-Julio A, et al. Bulbo-pontine paralysis with deafness: the Vialetto-Van Laere syndrome. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 349-51.
- 14.Descatha A, Goddet S, Aboab J, et al. Cardiac arrest in a patient with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7: 187-8.
- 15.Voudris KA, Skardoutsou A, Vagiakou A. Infantile progressive bulbar palsy with deafness. *Brain Dev* 2002; 24: 732-5.
- 16.Aydin ÖF, Özcelikel D, Senbil N, et al. Brown-Vialetto-van Laere syndrome: the first turkish case. *Acta Neurol Belg* 2004; 104: 111-3.
- 17.Gallai V, Hockaday JM, Hughes JT, et al. Ponto-bulbar palsy with deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome). *J Neurol Sci* 1981; 50: 259-75.
- 18.Koul R, Jain R, Chacko A, et al. Pontobulbar palsy and neurosensory deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome) with hyperintense brainstem nuclei on magnetic resonance imaging: new finding in three siblings. *J Child Neurol* 2006; 21: 523-5.
- 19.Alberca R, Montero C, Ibanez A, et al. Progressive bulbar paralysis associated with neural deafness. A nosological entity. *Arch Neurol* 1980; 37: 214-6.
- 20.Meenakshisundaram E, Jagannathan K, Ramamurthy B. Clinical pattern of motor neuron disease seen in younger age group in Madras. *Neurol India* 1970; 18: 109-12.
- 21.Gourie-Devi M, Nalini A. Madras motor neuron disease variant, clinical features of seven patients. *J Neurol Sci* 2003; 209: 13-7.
- 22.Summers BA, Swash M, Schwartz MS, et al. Juvenile-onset bulbospinal muscular atrophy with deafness: Vialetto-Van Laere syndrome or Madras-type motor neuron disease?. *J Neurol* 1987; 234: 440-2.
- 23.Massa R, Scalise A, Iani C, et al. Delayed focal involvement of upper motor neurons in the Madras pattern of motor neuron disease. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998; 109: 523-6.
- 24.De Grandis D, Passadore P, Chinaglia M, et al. Clinical features and neurophysiological follow-up in a case of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 565-8.