مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۶ صفحات ۲۵- ۲۱

خصوصیات بالینی، الکتروفیزیولوژیک و ژنتیک بیماری آتروفی عضلانی - نخاعی با شروع در دوران کودکی

دکتر محمد برزگر: دانشیار بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: mm_barzegar@yahoo.com
دکتر احمد جامعی خسرو شاهی: متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مرتضی جبارپور بنیادی: استادیار ژنتیک ملکولی، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز
دکتر وحیده توپچی زاده: استادیار طب فیزیکی و توانبخشی ، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱/۲۰، پذیرش: ۸۵/۷/۲

چکیده

زمینه و اهداف : بیماری آتروفی عضلانی _ نخاعی (Spinal Muscular Atrophy, SMA) یکی از اختلالات شایع اتوزوم مغلوب بوده که بعلت تحلیل سلولهای شاخ قدامی نخاعی منجر به ضعف وآتروفی عضلانی پیشرونده می شود. در طی ده سال گذشته پیشرفت های عظیمی در زمینه تشخیص این بیماری حاصل شده است. معهذا هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات بالینی انواع مختلف SMA در منطقه آذربایجانشرقی و بهبود روشهای تشخیصی آن و فراهم نمودن امکان تشخیص قبل از تولد با بررسی حذف ژنی بود.

روش بررسی: بیماران با تشخیص SMA مراجعه کننده به بیمارستان کودکان از اول دی ماه ۱۳۸۲ لغایت اسفند ماه ۱۳۸٤ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری SMA براساس یافته های بالینی و بررسی الکتروفیزیولوژی و یا مطالعات ژنتیک بود. خصوصیات بالینی و تغییرات الکتروفیزیولوژیک در تمام بیماران ارزیابی شد. حذف ژنهای(survival motor neuron (SMN و(neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP در تمام بیماران به روش PCR بررسی شد. براساس سن شروع وسن مرگ و کسب مهارت های حرکتی و وضعیت سرپابودن بیمار، بیماران به سه گروه SMA ، تیپ های I تا III طبقه بندی شدند.

یافته ها: از چهل ودوبیمار، ۲۸مورد(٦٦/۷٪) مذکر و ١٤ مورد(۳۳/۳٪) مونث بودند. سی نفر (۷۱/٦٪) از بیماران SMA تیپ I ، ۹ نفر(۲۱/٤٪) تیپ II، ۲ نفر(٤/۸٪) تیپ III و یک نفر (۲/٤٪) نوع دیافراگماتیک بودند. در تمام بیماران ضعف قرینه (عمدتاًپروگزیمال) و کاهش بارز یا فقدان رفلکس های وتری وجود داشت. فاسیکولاسیون زبان در ۵۹/۵٪بیماران مشاهده شد. حذف شدگی ژن SMN در ۷۸/۵٪ بیماران و حذف شدگی ژن NAIP در ۵٤/۸٪ بیماران مشاهده شد. شواهد دنراسیون در ۹۲/۸٪ بیماران در بررسی الکتروفیزیولوژیک وجودداشت. حذف شدگی ژن NAIP در بیماران تیپ I، شایع تر و با شدت بیماری ارتباط معنی دار داشت (P=۰/۰۱۱).

نتیجه گیری: تشخیص قطعی SMA می تواند براساس علائم بالینی تی پیک و تغییرات الکتروفیزیولوژیک و حذف ژنی داده شود. تشخیص ژنتیکی SMA می تواند پایه تشخیصی قبل از تولد SMA قرار گیرد.

کلید واژه ها : خصوصیات بالینی، الکتروفیزیولوژی، ژنتیک، آتروفی عضلانی – نخاعی

مقدمه

بیماری آتروفی عضلانی _ نخاعی بعد از دیستروفی عضلانی دوشن شایعترین بیماری عصبی عضلانی در کودکان می باشد، که به علت تحلیل واز بین رفتن نورون حرکتی در شاخ قدامی نخاع و گاهی هسته های ساقه مغز، منجر به ضعف و تحلیل عضلانی می شود (۱). از نظر بالینی و ژنتیکی یک گروه ناهمگن بوده، اغلب موارد بصورت اتوزوم مغلوب منتقل می شود، اگرچه توارث اتوزوم غالب نیزشناخته شده است (۲). بعد از بیماری فیبروز کیستیک دومین بیماری ارثی شایع منجر به مرگ ومیر کودکان در سفیدپوستان می باشد .میزان بروز آن یک در ٦۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ تولد زنده با فرکانس حامل بودن ژن در ٦۰ تا ۸۰ نفر جمعیت می باشد (۳). بعد از گذشت بیش از یکصدسال از اولین گزارش این بیماری در سال ۱۸۹۱ توسط آقای وردنیک و درسال ۱۸۹۳ توسط آقای هوفمن، با درک پایه مولکولی SMA از سال ۱۹۹۰ تحول عظیمی در شناخت این بیماری حاصل گردید و مشخص شده که همه انواع این بیماری به جهش ژنی در یک ناحیه واقع در بازوی بلند کروموزوم ۵ مربوط می باشد (۵، ٤) و از سال ۱۹۹۵ به بعد ژن های کاندید مختلف، ژن بقای نورون حرکتی و ژن پروتیئن مهارکننده مرگ سلول نورونی و P_{44} مشخص شده اند (٦، ۷، ۸)

طبقه بندی بیماری SMA مورد مناقشه می باشد، بطور مرسوم، براساس معیارهای سن شروع، سن مرگ، سن بدست آوردن

شاخص های تکاملی و وضعیت سرپابودن این بیماری به زیر گروه های مختلف تقسیم می شود. در سال ۱۹۹۲ کنسرسیوم بین المللی SMA(۹) براساس سن شروع علائم و سن مرگ ،بیماران SMA رابه سه گروه تقسیم کرد:

تیپ SMA I (فورم شدید): شروع از بدوتولد تا ٦ ماهگی، بیماران هرگز بدون کمک قادر به نشستن نبوده و مرگ معمولاً قبل از ۲ سالگی رخ می دهد.

تیپ SMA II (فرم متوسط) شروع قبل از ۱۸ ماهگی بوده، بیماران بدون کمک قادر به نشستن بوده ولی قادر به ایستادن و راه رفتن نمی باشند و مرگ معمولاً در سنین بالاتر از ۲ سالگی رخ می دهد.

تیپ SMA III (فرم خفیف) شروع بعد از ۱۸ ماهگی، بیماران می توانند بدون کمک راه بروند و مرگ در دوران بلوغ رخ می دهد.

در سال ۱۹۹۸ طبقه بندی SMA مجدداً مورد تجدید نظر قرار گرفت (۱۰)و طبقه بندی به شرح زیر ارائه گردید:

تیپ SMA I: بیمار هرگز نمی تواند به تنهایی بنشیند

تیپSMA II : بیمار به تنهایی می تواند بنشیند ولی هرگز نمی تواند بدون کمک راه برود.

تیپSMA III : بیمار می تواند بدون کمک راه برود . تیپ III_a ، سن شروع زیر ۳ سالگی و تیپ III_b سن شروع ۳۰ – ۳ سالگی

تیپ SMA IV: سن شروع بعد از ۳۰ سالگی

هدف از این مطالعه بررسی الگوی بالینی و آزمایشگاهی تیپ های مختلف SMA و تعیین عوامل خطر برای موارد شدید بیماری و فراهم نمودن امکان تشخیص قبل از تولد و ارائه مشاوره صحیح و دقیق برای خانواد ه دارای فرزند مبتلا بود.

مواد و روش ها

این بررسی یک مطالعه توصیفی – تحلیل مقطعی بود. از اول دی ماه ۱۳۸۲ لغایت اسفند ماه ۱۳۸٤ تمام کودکان زیر ۱۲ سال که بعلت شلی و ضعف عضلانی به درمانگاه اعصاب مراجعه ویا در بیمارستان کودکان بستری شده بودند و علت شلی آنها مغزی نبود، وارد مطالعه شدند. کودکان با فلج شل حاد شامل این موارد نمی شدند.تشخیص بیماری SMA بر اساس معیارهای کونسرسیوم بین المللی SMA داده شد(۹).

شرح حال وارزیابی بالینی دقیق شامل سن، جنس، منسوب بودن والدین، سن شروع علائم، وضعیت توانمندی حرکتی بیمار در موقع مراجعه، شکایات همراه (نظیرضعف عضلات تنفسی و فلج بولبار) مشکلات تغذیه ای، جزئیات مربوط به زایمان، سابقه فامیلی بیماری مشابه در خانواده، مراحل کسب مهارت های حرکتی (گردن گرفتن، نشستن، چهاردست و پارفتن و راه رفتن) و شناختی (خندیدن، ارتباط برقرارکردن وحرف زدن) دقیقاً اخذ و ثبت می شد. تمام بیماران توسط متخصص اعصاب کودکان از نظر وضعیت بیمار و حرکات خودبخودی اندامها و الگوی تنفس بیمار، بدشکلی قفسه سینه و مفاصل، و فاسیکولاسیون زبان و اعصاب کرانیال، وضعیت دماغی، تحلیل، قدرت و تون عضلانی، بازتاب های وتری عمقی و سیستم حسی معاینه شدند. سن شروع بیماری براساس شرح حال اخذ شده ازوالدین، سنی که غیر طبیعی بودن آشکار حرکتی را در کودک مشاهده کرده بودند ،یا وقایع ثبت شده(اولین نشانه های ضعف عضلانی و از دست دادن مهارت حرکتی) توسط کارکنان بهداشتی ویا پزشک ارجاع دهنده بیمار در نظر گرفته شد. در تمام بیماران سطح سرمی CPK، SGOTو SGPTاندازه گیری شد . مطالعات الکتروفیزیولوژیک شامل بررسی هدایت عصبی (حسی، حرکتی) والکترومیوگرافی سوزنی با استفاده از دستگاه الکترومیوگرافی Medelec – Synergy توسط متخصص توانبخشی بعمل آمد. یافته های الکتروفیزیولوژیک در صورتی نوروژنیک تلقی شدندکه امواج دنراسیون (Positive Sharp Waves, Fibrillation) فیبریلاسیون خودبخودی در عضله درحال استراحت Decreased interference pattern, Neurogenic motor unit action potentials وجود داشت (۱۱).

از تمام بیماران ۵ میلی لیتر خون اخذ گردید ، به منظور جلوگیری از لخته شدن خون به میزان ٤۰۰ – ۲۰۰ میکرولیتر از اتیلن دی آمین تتراستیک اسید (EDTA) نیم مولار به خون اضافه شد و نمونه ها در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا زمان استخراج DNA نگهداری گردیدند. استخراج DNA از خون محیطی طبق روش فنیل کلروفورم باکیت استخراج DNA (DNA Purification – سیناژن) صورت پذیرفت پس از استخراج DNA حذف شدگی اگزون های ۷ و ۸ ژن SMA و اگزون ۵ ژن NAIP با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلی مراز(PCR) چندگانه تکثیر یافته مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که بدون کمک ۱۰۰ متر می توانستند راه بروند بعنوان سرپا تلقی شدند (۱۲).

تقسیم بندی SMA براساس معیارهای پیشنهاد شده توسط کونسرسیوم بین المللی SMA (۱۰) صورت گرفت. با توجه به محدودیت سنی، بیماران SMA تیپ IV وارد مطالعه ما نشدند. تمام بیماران بعد از احراز تشخیص تحت اقدامات توان بخشی قرار گرفتند. در صورت وقوع پنومونی بیماران بستری شده و درمان آنتی بیوتیکی مناسب شروع می شد. بیماران بمدت ۱ تا ۲۷ ماه بطور متوسط ١٤ ماه پیگیری شدند. از آزمون مجذورکای جهت ارتباط بین متغیرها استفاده شد، در صورتی مقدار P معنی دار تلقی شده که کمتر از ۰/۰۵ بود.

یافته ها

در طی مدت مطالعه ٤۲ بیمار با معیارهای تشخیصی SMA وارد مطالعه شدند. از نظر توزیع جنسی، ۲۸ مورد (٦٦/۷٪)از بیماران مذکر و ۱۴ مورد(۳۳/۳٪) مونث بودند که نشانگر نسبت ۲ به ۱ مذکر به مونث می باشد. والدین ۲۲(٥۲/٤٪) بیمار منسوب و ۲۰ (٤۷/٦٪) غیرمنسوب بودند. سابقه سقط در ۱۲ مورد(۲۸٪) وجود داشت. سابقه بیماری مشابه SMA در فامیل ٦بیمار(۱٤/٥٪) بیماران وجود داشت. از نظر بالینی SMA ، ۳۰ بیمار (۷۱/٤٪) تیپ I، ۹ (۲۱/٤٪) بیماران SMA تیپ II، ۱۲ بیمار (٤/۸٪) تیپ III و

یک بیمار (۲/٤٪) SMA دیافراگماتیک بودند. خصوصیات عمومی تیپ های مختلف SMA در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. از نظر سن شروع علائم ، SMA تیپ I از ۱۹ روزگی تا ٦ ماهگی متغیربود. از نظر کسب توانمندی های حرکتی، هیچ مورد از بیماران SMAتیپ I قادر به نشستن بدون کمک نبودند تنها ٤ بیمار (۱۳/۳٪) قادر به نگهداشتن سر بوده و با کمک بمدت کوتاهی می نشستند. تیپ دیافراگماتیک قادر به نگهداشتن سر و نشستن بدون کمک نبود، تمام بیماران SMA تیپ II قادر به نگهداشتن سر و نشستن بدون کمک بودند معهذا متوسط سن نشستن این بیماران ۲/۱ ± ۱۰/۷ ماه بود. هیچ مورد از این بیماران مهارت چهار دست و پا رفتن را کسب نکرده بودند و با کمک نیز قادر به راه رفتن نبودند. بیماران SMA تیپ III بدون کمک راه می رفتند ،معهذا زمان کسب مهارت راه رفتن با تاخیربوده است. علائم بالینی در هر دو بیمار تیپ III ، مشابه دیستروفی عضلانی دوشن (سودهیپرتروفی پا، علامت گاور مثبت) بود و هر دو از نظر دیستروفی عضلانی بررسی آزمایشگاهی شده بودند.

دیسترس تنفسی و فشردگی قفسه سینه در تمام بیماران SMA تیپ I و SMA دیافراگمی وجود داشت . دو مورد ازبیماران SMA تیپ II نیز در سیر بیماری، بعلت ابتلاء به ذات الریه، دیسترسی تنفسی پیدا کردند.

فاسیکولاسیون زبان در ۲۵(۵۹/۵٪) بیماران مشاهده شد، (۷۳/۳٪ بیماران SMA تیپ Iو ۳٪ بیماران SMA تیپ II و بیمار SMA دیافراگمی). در تمام بیماران (۱۰۰٪) SMA تیپ I , II و دیافراگماتیک رفلکس های وتری عمقی ، وجود نداشت. در بیماران SMA تیپ III ، رفلکس های وتری عمقی بطور بارزی کاهش یافته بود. سطح کراتین فسفوکیناز(CPK) در بیماران از محدوده نرمال تا۲/۵ برابر نرمال متغیر بود. از نظر تغیرات ، الکتروفیزیولوژیک در ۲۲مورد (۷۷/۵٪) ازبیماران کاهش دامنه Compound muscle action potentials داشتندکه ۲۸مورد (۹۰/۳٪)از بیماران SMA I و ٤مورد (۲۲/۵٪) SMA II بودند . کاهش دامنه حرکتی در SMA III و SMAدیافراگماتیک مشاهده نشد. کاهش دامنه حرکتی به طور معنی داری با SMAتیپ یک همراه بود(P = ۰/۰۱۳).

در ۳۹ مورد (۹۲/۸٪)از بیماران امواج دنرواسیون؛ در عضله در حال استراحت وجود داشت که در ۲۹ (۹۷/٦٪) بیماران SMA I ، ۷ (۷۷/۸٪) بیماران تیپ II، بیماران SMA دیافراگماتیک و تیپ III وجود داشت. توزیع حذف شدگی ژن های SMN و NAIP در تیپ های مختلف SMA در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. حذف شدگی ژن NAIP دربیماران تیپ یک (شدید ترین فورم بیماری)به طور معنی داری شایع تر بود (P=۰/۰۱۱).

حذف شدگی هموزیگوت ژن SMN_1 و ژن NAIP در اکثر موارد با فنوتیپ بیماری SMA تیپ I همراه بود. در هیچ کدام از بیماران حذف شدگی ژن NAIP بطور ایزوله مشاهد نشد. در پیگیری بیماران، بیمار SMA دیافراگماتیک بعلت اوانتراسیون دیافراگم تحت عمل جراحی پلیکاسیون دیافراگم قرار گرفت. متاسفانه در سن ۷ ماهگی بعلت نارسایی تنفسی فوت نمود. از بیماران SMA تیپ I ، ۱۷(۵٦/۷٪) بعلت مشکل تنفسی فوت نمودند. متوسط سن فوت این بیماران ۱/۰٤ ± ٦/۹ ماهگی بود. دو مورد از بیماران SMA تیپ II در طی پیگیری دو حمله پنومونی پیدا کردند که با بستری و درمانی آنتی بیوتیکی و نگهدارنده بهبود یافتند و هیچ مورد از مرگ در این بیماران رخ نداد. هیچ کدام از بیماران SMAتیپ III در طی پیگیری فوت ننمودند. میزان بقاء ٦ ماهه SMA تیپ I ، ٦۲/۵٪ استخراج گردید.

جدول شماره ۱: خصوصیات عمومی تیپ های مختلف SMA

تیپ SMA	تعداد	جنس		سن شروع به ماه	فوت	بیماران غیر سرپا	سرپا
		مذکر	مونث				
I	۳۰	۲۱	۹	۱/۵۵ ± ۰/٤۵	۱٦	۱٤	۰
II	۹	۵	٤	۸/۷ ± ۲/۲۲	۰	۹	۰
III	۲	۱	۱	۷۲ ±۲۳	۰	۰	۲
دیافراگمی	۱	۱	۰	٤	۱	۰	۰

جدول شماره ۲: توزیع حذف شدگی ژن های SMN و NAIP در تیپ های مختلف SMA

تیپ SMA	تعداد	حذف شدگی ژن SMN_1		حذف شدگی ژن NAIP اگزون ۵	حذف شدگی SMN_1+ NAIP	عدم حذف ژنی
		اگزون ۷ یا ۸	اگزون ۷+۸			
I	۳۰	(٦/٦٪)۲	(۷۳/۳٪)۲۲	(۷۰٪)۲۱	(۷۰٪)۲۱	(۲۰٪)٦
II	۹	(۱۱/۱٪)۱	(٦٦/۷٪)٦	(۲۲/۲٪)۲	(۲۲/۲٪)۲	(۲۲/۲٪)۲
III	۲	۰	(۱۰۰٪)۲	۰	۰	۰
دیافراگماتیک	۱	۰	۰	۰	۰	(۱۰۰٪)۱
جمع	٤۲	(۷/۱٪)۳	(۷۱/٤٪)۳۰	(۵٤/۸٪)۲۳	(۵٤/۸٪)۲۳	(۲۱/٤٪)۹

بحث

مشابه نتایج سایر مطالعات بیماری SMA در جنس مذکر شایع تر است (۱۲، ۱۳، ۱٤، ۱۵)، شایعترین فورم SMA در بیماران مورد مطالعه تیپ I و کم شیوع ترین آن، تیپ IIIبود. بررسی شیوع دقیق انواع SMA، بعلت ناهمگنی این بیماری (متغیر از نظر سن شروع و شدت تظاهرات بالینی آن) مشکل می باشد. معهذا بنظر می رسد که تیپ I بیماری بعلت شروع و سیرپروسرو صدا و پیشرونده آن بیشتر به درمانگاهها مراجعه و تشخیص داده می شوند و تیپ های III و IV بعلت شروع در سنین بالاتر و سیر آهسته تر، آن بیشتر به متخصصین اعصاب بالغین مراجعه می نمایند. شروع علایم بالینی دردو مورد از بیماران SMA I در دوران نوزادی (۱۹ روزگی و ۲۷ روزگی) و فوت آنها در ۳۱ و ٤۲ روزگی، می تواند بیانگر فورم بسیار شدیدتر این بیماری باشد، که در بعضی از تقسیم بندی ها به آن SMA شدید مادرزادی یا تیپ صفر نیز می گویند (۱٦).

با وجود تجدیدنظر درمعیارهای طبقه بندی SMA، مواردی از بیماری SMA یافت می شود که در هیچ کدام از تیپ I تا IV بیماری نمی توان آنرا طبقه بندی کرد، که تحت عنوان گروه SMA Puls Types طبقه بندی می شوند(۱۰) که یکی از این موارد، SMA دیافراگماتیک می باشد، که کاملاً مشخص شده است، ژن مربوطه روی کروموزوم ۵ قرار نگرفته است(۱۷) بنظر می رسد ناهمگنی فنوتیپ بیماری SMA بیانگر ناهمگنی و پیچیدگی ژن های دخیلی در اتیولوژی آن باشد (۳).

منسوب بودن والدین عامل خطر برای بروز این بیماری نبود که با نتایج مطالعات دیگر نیز هم خوانی دارد(۱۲، ۱۳، ۱٤). خصوصیات بالینی و کسب مهارت های حرکتی در انواع SMA مطالعه ما، مشابه مطالعات دیگر می باشد(۱۵، ۱۲).

کاهش دامنه حرکتی CMAP در بیماران با SMA تیپ I شدیدتر بود . این اختلاف معنی دار بود (P=۰/۰۱۳) که می تواند به علت تخریب آکسونال در این بیماری باشد و این متغیر می تواند بعنوان یک فاکتور پیش گویی کننده در سیربیماری مد نظر باشد. در یک مطالعه در ۱٤ کودک با SMA ارتباط معنی داری بین کاهش دامنه CMAP با شدت بیماری وجود داشت(۱۸). به این معنی که هر قدر این کاهش دامنه بیشتر بود ضعف حرکتی نیز شدید تر بود.

بیشترین حذف شدگی (۷۸/۵٪) در اگزون های ۷، ۸ ژن SMN_1 مشاهده شده که در مقایسه با مطالعه Lefebvre و همکاران که ۹۵٪ گزارش شده است (۱۹)، کمتر می باشد. بطور کلی میزان حذف شدگی ژن SMN_1 در گروه های جمعیتی و بررسی های مختلف، متغیر بوده است. دریک بررسی در هندوستان حذف شدگی ژن SMN_1 در حدود ۵۰٪ بیماران مشاهده شد(۱٤) در بررسی عربستان این میزان ۸۳٪ بوده است(۲۰) در بررسی ترکیه ۸۵٪(۲۱) دربررسی برزیل در ۷۵٪ بیماران (۲۲) و در بررسی آفریقای جنوبی ٦۵/۵٪ بوده است(۲۳). دلایل متعددی برای این تفاوت در میزان حذف شدگی ژن SMN_1 می توان مطرح کرد، ازجمله اثر بنیان گذاری و وجود تفاوت در زمینه ژنتیکی جمعیت مورد بررسی، وجودجهش های نقطه ای بیشتر در جمعیت بررسی ما و یا وجود سایر محل های ژنی باشد. بعنوان مثال مشخص شده است که ژن مسئول SMA دیافراگماتیک در روی کروموزوم ۵ نمی باشد (۱۷) هم چنین می تواند بعلت جهش در ژن یا ژن های دیگر باشد که از نظر بالینی فنوتیپی مشابه بیماری SMA ایجاد می کنند. حذف شدگی ژن NAIP در جمعیت موردبررسی ما ۵٤/۸٪ بوده که از نظر توزیع در تیپ های مختلف SMA، در تیپ I ، شایعتر (۷۰٪) ودر تیپ III حذف نشده بود. میزان حذف شدگی ژن NAIP در بررسی مختلف از ۱۵٪ تا٦۷/۵٪ متغیر بوده است (۲۱، ۲۰، ۱۹).

نتایج این بررسی نشان داد که ارتباط معنی داری بین حذف شدگی ژن NAIP و شدت بیماری SMA وجود دارد(P=۰/۰۱۱) که با نتایج چندین مطالعه دیگر نیز هم خوانی دارد (۲٤) که بیانگر نقش این ژن در شدت بیماری می باشد . بطورکلی در بررسی ما، در هیچ کدام از بیماران، ژن NAIP بطور ایزوله حذف نشده بود. در یک مطالعه نشان داده شده است که حذف شدگی توام ژن های SMN_1 و NAIP اعمال ایجاد فنوتیپ SMA تیپ I را۵ برابر بیشتر می کند (۳). می توان نتیجه گرفت که ژنوتیپ حذف شدگی توام ژن های SMN و NAIP به احتمال زیادتری منجر به فنوتیپ SMA تیپ I می شود، که از این یافته می توان در مشاوره ژنتیکی، در تشخیص قبل از تولد، در پیشگیری از تولد بیماران با SMA شدید استفاده کرد. باتوجه اینکه در ۶ مورد از بیماران سابقه بیماری مشابه در خانواده وجود داشت درصورت مشاوره و تشخیص قبل از تولد امکان پیشگیری از تولد نوزاد مبتلا وجود داشت، که متاسفانه بعلت عدم مشاوره صحیح و به موقع این خانواده هاصاحب فرزند مبتلا شده بودند.

نتیجه گیری

خصوصیات بالینی تیپ های مختلف SMA در منطقه ما، مشابه سایر مناطق می باشد. معهذا تفاوت هایی در میزان حذف شدگی ژن های SMN و NAIP با مطالعات دیگر مشاهده می شود که نیاز به بررسی بیشتر دارد. بررسی حذف ژن SMN می تواند پایه تشخیصی قبل از تولد SMA قرار گیرد.

References

1. Emery AEH. The nosology of the spinal muscular atrophies. *J Med Genet* 1971; **8**: 481 – 95
2. Sarnat HB, Spinal Muscular Atrophies. In: Behrman RE,Kliegman RM,Jenoson HB *Nelson Text book of pediatrics* 17th ed. Philadelphia. Saunders 2004 PP:2075-6
3. Biros I, Forrest S Spinal muscular atrophy: Untangling the knot *J Med Genet* 1999: **36**; 1- 8
4. Gilliam TC. Brzustowicz LM, Castilla LH. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature* 1990, **345**: 823 – 5
5. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to Chromosome 5q 11.2 – 13.3 *Nature* 1990: **344**: 540 – 1
6. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S. Identification and characterization of spinal muscular atrophy-determining gene *Cell* 1995, **80**: 155 – 65
7. Roy N. Mclean MD, Besner-Johnston Refined physical map of the spinal muscular atrophy region at 5q 13 based on YAC and cosmid contiguous arrays. *Genomics* 1995, **26**: 451 – 6
8. Carter TA, Bonnemann CG, Wang CH. Multicopy transcription-repair gene, BTF2 P_{44}, maps to the SMA region and demonstrates SMA associated deletions. *Hum Mol genet*, 1997, **6**: 229 – 36
9. Munsat TL. Davies KS International spinal muscular atrophy consortium meeting (26 – 28 June 92, *Bonn Germany) Neurosmuscul disord* 1992, **2**: 423 – 428
10. Workshop report 59 th ENMC international workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands Neuromuscul. Disord. 1999, **9**: 272 – 278
11. Nelson MR, Electro diagnostic medicine evaluation of children. In Dumitro D, Amato AA, Z warts M ed *Electrodiagnostic medicine*, 2th ed. Hanley and Belfus, Philadelphia 2002 – 1439 - 1440
12. Chung BHY, Wong V.C.N Patric IP: Spinal muscular atrophy: Survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004. **114**(5): 548 – 553
13. Parano E, Fiumara A, Falsaperla R,Pavone L A clinical study of childhood spinal muscular atrophy in Sicily: a review of 75 cases. *Brain Dev*. 1994; **16**(2): 104-7
14. Dua T. Das M. Kabra M. Bhatia M. Sarkar C. Arora S. Sharma M.C and Karlra V. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian pediatrics* 2001. **38**, 1236- 43
15. Zerres K, Rudnik- Schoneborn. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestion for modification of existing classifications, *Arch Neurol* 1995. **52**(5): 510 – 523
16. Devriendt K, lammens M, Schollen E. Clinical and molecular genetic features congenital spinal muscular atrophy. *Ann neurol* 1996; **40**: 731 – 738
17. Novelli G, Capon F, Tamisari L, Grandi E. Neonatal spinal muscular atrophy with diaphragmatic paralysis is unlinked to 5q 11.2 q 13. *Neuromuscul disord* 1995; **2**: 423 – 428
18. Barisic N, Sertic J, Billi C, Baric I. Sarnavka V, Babic T, Hrabac P, et al Molecular analysis and electromyoneurographic abnormalities in Croatian with proximal spinal muscular atrophy. *Clin Chem. Lab Med* 1998. **36**(8): 667 – 9
19. Lefebvre S, Burglen L, Frezal J, Munnich A, Mel Kj. The role of the Survival Motor Neuron gene in proximal spinal muscular atrophy, *Hum Mol. Gen* 1998: **7**(10): 1531 – 36
20. Al Rajeh S, Majumdar R, Awada A, Adeyokunnu A, Al Jumah M, Al Bunyan M, *Snellen* A. Molecular analysis of Survival Motor Neuron and Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein genes in Suadi spinal muscular atrophy patients, *Neurological sciences* 1998. **158**: 43 – 46
21. Savas S, Gokgoz N, Kayserili H, Ozkinay F, Yuksel Apak M, et al. Screaning of deletions in SMN, NAIP and BTF_2 P_{44} genes in Turkish Spinal muscular atrophy patients, *Hum Hered* 2000; 50: 162-5.
22. Kim CA, Passos-Bueno MK, Marie SK, Cerqueria A, Conti U, Marques-Dias My et al. Clinical and molecular analysis of SMA in Brazilian Patients. Gen & *Mol biology* 1999; **22**(4), 487 – 492
23. Stewart H, Wallace A, McGaughran J, Mountford R, Kingston H. Molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 1998: **78**: 531 - 535
24. Akutsu T, Nishio H, Sumino K, Takeshima Y, Tsuneishi S, Wada N et al Molecular Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Contribution of NAIP gene to Clinical Severity kobe, *J Med, Sci* 2002; **48**, 25 – 31