

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 بعلا تحلیل سلولهای شاخ قدامی نخاعی منجر به ضعف و آتروفی عضلانی پیشرونده می شود. در طی ده سال گذشته پیشرفت های عظیمی در زمینه تشخیص این بیماری حاصل شده است. معهدنا هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات بالینی انواع مختلف SMA در منطقه آذربایجان شرقی 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 ۱۳۸۴ 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 و سن مرگ و کسب مهارت های حرکتی و وضعیت سرپایودن بیمار، بیماران به سه گروه SMA، تیپ های I تا III طبقه بندی شدند.

یافته ها: از چهل و دو بیمار، ۲۸ مورد (۶۶٪) مذکر و ۱۴ مورد (۳۳٪) مونث بودند. سی نفر (۷۱٪) از بیماران SMA تیپ I، ۹ نفر (۲۱٪) تیپ II، ۲ نفر (۴٪) تیپ III و یک نفر (۲٪) نوع دیفراگماتیک بودند. در تمام بیماران ضعف قرینه (عمدتاً پروگزیمال) و کاهش بارز یا فقدان رفلکس های وتری وجود داشت. فاسیکولاسیون زبان در ۵۹٪ بیماران مشاهده شد. حذف شدگی ژن SMN در ۷۸٪ بیماران و حذف شدگی ژن NAIP در ۵۴٪ بیماران مشاهده شد. شواهد دنراسیون در ۹۲٪ بیماران در بررسی الکتروفیزیولوژیک وجود داشت. 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

(۳). بعد از گذشت بیش از یکصدسال از اولین گزارش این بیماری در سال ۱۸۹۱ توسط آقای وردنیک و در سال 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 (۴، ۵) و از سال ۱۹۹۵ به بعد ژن های کاندید مختلف، ژن بقای نورون حرکتی و ژن پروتئین مهارکننده مرگ سلول نوروئی و P44 مشخص شده اند (۶، ۷، ۸) طبقه بندی بیماری SMA مورد مناقشه می باشد، بطور مرسوم، براساس معیارهای سن شروع، سن مرگ، سن بدست آوردن

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 نیز شناخته شده است (۲). بعد از بیماری فیروز کیستیک دومین بیماری ارثی شایع منجر به مرگ و میر کودکان در سفیدپوستان می باشد. میزان بروز آن یک در ۶۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ تولد زنده با فرکانس حامل بودن ژن در ۶۰ تا ۸۰ نفر جمعیت می باشد

های وتري عمقی و سیستم حسی معاینه شدند. سن شروع بیماری براساس شرح حال اخذ شده از والدین، 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 و یا پزشک ارجاع دهنده بیمار در نظر گرفته شد. در تمام بیماران سطح سرمی CPK، SGOT و SGPT اندازه گیری شد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک شامل بررسی هدایت عصبی (حسی، حرکتی) و الکترومیوگرافی سوزنی با استفاده از دستگاه الکترومیوگرافی Medelec - Synergy توسط متخصص توانبخشی بعمل آمد. یافته های الکتروفیزیولوژیک در صورتی نوروژنیک تلقی شدند که امواج دراسیون (Positive Sharp Waves, Fibrillation) فیبریلسیون خودبخودی در عضله در حال 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 ۴۰۰ - ۲۰۰ میکرولیتر از اتیلن دی آمین تتراسیتیک 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 کلروفرم باکیت استخراج DNA (DNA Purification - سیناژن) صورت پذیرفت پس از استخراج DNA حذف شدگی آگزون های ۷ و ۸ ژن SMA و آگزون ۵ ژن NAIP با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلی مرز (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 ۱۴ 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 ۴۲ بیمار با معیارهای تشخیصی SMA وارد مطالعه شدند. از نظر توزیع جنسی، ۲۸ مورد (۶۶/۷٪) از بیماران مذکر و ۱۴ مورد (۳۳/۳٪) مونث بودند که نشانگر نسبت ۲ به ۱ مذکر به مونث می باشد. والدین ۲۲ (۵۲/۴٪) بیمار منسوب و ۲۰ (۴۷/۶٪) غیرمنسوب بودند. سابقه سقط در ۱۲ مورد (۲۸٪) وجود داشت. سابقه بیماری مشابه SMA در فامیل ۶ بیمار (۱۴/۵٪) بیماران وجود داشت. از نظر بالینی SMA، ۳۰ بیمار (۷۱/۴٪) تیپ I، ۹ بیمار (۲۱/۴٪) SMA تیپ II، ۱۲ بیمار (۴/۸٪) تیپ III و

شاخص های تکاملی و وضعیت سرپا بودن این بیماری به زیر گروه های مختلف تقسیم می شود. در سال ۱۹۹۲ کونسرسیوم 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 بدو تولد تا ۶ 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
تیپ SMA II: بیمار به تنهایی می تواند بنشیند ولی هرگز نمی تواند بدون کمک راه برود.

تیپ SMA 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 خانواده دارای فرزند مبتلا بود.

مواد و روش ها

این بررسی یک مطالعه توصیفی - تحلیل مقطعی بود. از اول دی ماه ۱۳۸۲ لغایت اسفند ماه ۱۳۸۴ تمام کودکان زیر ۱۲ سال که بعلت شلی و ضعف عضلانی به درمانگاه اعصاب مراجعه و یا 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 و ارزیابی بالینی دقیق شامل سن، جنس، منسوب بودن والدین، سن شروع علائم، وضعیت توانمندی حرکتی بیمار در موقع مراجعه، شکایات همراه (نظیر ضعف 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، چهار دست و پا رفتن و راه رفتن) و شناختی (خندیدن، ارتباط برقرار کردن و حرف 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

الکتروفیزیولوژیک در ۲۲ مورد (۵/۷۷٪) از بیماران کاهش دامنه Compound muscle action potentials داشتند که ۲۸ مورد (۳/۹۰٪) از بیماران SMA I و ۴ مورد (۵/۲۲٪) SMA II بودند. کاهش دامنه حرکتی در SMA III و SMA دیافراگماتیک مشاهده نشد. کاهش دامنه حرکتی به طور معنی داری با SMA تیپ یک همراه بود (P = ۰/۰۱۳).

در ۳۹ مورد (۸/۹۲٪) از بیماران امواج دنرواسیون؛ در عضله در حال استراحت وجود داشت که در ۲۹ (۶/۹۷٪) بیماران SMA I، ۷ (۸/۷۷٪) 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 در بیماران تیپ یک (شدید ترین فورم بیماری) به طور معنی داری شایع تر بود (P=۰/۰۱۱).

حذف شدگی هموزیگوت ژن SMN₁ 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 مشاهده نشد. در پیگیری بیماران، بیمار SMA دیافراگماتیک بعلت اوانتراسیون دیافراگم تحت عمل جراحی پلیکاسیون دیافراگم قرار گرفت. متأسفانه در سن ۷ ماهگی بعلت نارسایی تنفسی فوت نمود. از بیماران SMA تیپ I، ۱۷ (۷/۵۶٪) بعلت مشکل تنفسی فوت نمودند. متوسط سن فوت این بیماران ۱/۰۴ ± ۶/۹ 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 SMA تیپ III در طی پیگیری فوت نمودند. میزان بقاء ۶ ماهه SMA تیپ I، ۵/۶۲٪ استخراج گردید.

یک بیمار (۴/۲٪) 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 ۶ ماهگی متغیر بود. از نظر کسب توانمندی های حرکتی، هیچ مورد از بیماران SMA تیپ I قادر به نشستن بدون کمک نبودند تنها ۴ بیمار (۳/۱۳٪) 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 معهدا 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، معهدا زمان کسب مهارت راه رفتن با تاخیر بوده 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 از بیماران SMA تیپ II نیز در سیر بیماری، بعلت ابتلاء به ذات الریه، دیسترسی تنفسی پیدا کردند.

فاسیکولاسیون زبان در ۲۵ (۵/۵۹٪) بیماران مشاهده شد، (۳/۷۳٪) بیماران SMA تیپ I و ۳/۳ بیماران SMA تیپ II و بیمار SMA دیافراگمی). در تمام بیماران (۱۰۰٪) SMA تیپ I، II و دیافراگماتیک رفلکس های وتیری عمقی، وجود نداشت. در بیماران SMA تیپ III، رفلکس های وتیری عمقی بطور بارزی کاهش یافته بود. سطح کراتین فسفوکیناز (CPK) در بیماران از محدوده نرمال تا ۲/۵ برابر نرمال متغیر بود. از نظر تغییرات،

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 ± ۰/۴۵ | ۱۶ | ۱۴ | ۰ |
| II | ۹ | ۵ | ۴ | ۸/۷ ± ۲/۲۲ | ۰ | ۹ | ۰ |
| III | ۲ | ۱ | ۱ | ۷/۲ ± ۲/۳ | ۰ | ۰ | ۲ |
| دیافراگمی | ۱ | ۱ | ۰ | ۴ | 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 | حذف شدگی ژن NAIP + SMN ₁ | عدم حذف ژنی |
|--------------|-------|------------------------------|------------|------------------|-------------------------------------|-------------|
| | | اگزون ۷ یا ۸ | اگزون ۷+۸ | | | |
| I | ۳۰ | ۲ (۶/۶٪) | ۲۲ (۷۳/۳٪) | ۲۱ (۷۰٪) | ۲۱ (۷۰٪) | ۶ (۲۰٪) |
| II | ۹ | ۱ (۱۱/۱٪) | ۶ (۶۶/۷٪) | ۲ (۲۲/۲٪) | ۲ (۲۲/۲٪) | ۲ (۲۲/۲٪) |
| III | ۲ | ۰ | ۲ (۱۰۰٪) | ۰ | ۰ | ۰ |
| دیافراگماتیک | ۱ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۱ (۱۰۰٪) |
| جمع | ۴۲ | ۳ (۷/۱٪) | ۳۰ (۷۱/۴٪) | ۲۳ (۵۴/۸٪) | ۲۳ (۵۴/۸٪) | ۹ (۲۱/۴٪) |

بحث

میزان حذف شدگی ژن SMN₁ می توان مطرح کرد، از جمله اثر بنیان گذاری و وجود تفاوت در زمینه ژنتیکی جمعیت مورد بررسی، وجود جهش 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 مورد بررسی ما ۵۴/۸٪ بوده که از نظر توزیع در تیپ های مختلف SMA، در تیپ I، شایعتر (۷۰٪) و در تیپ III حذف نشده بود. میزان حذف شدگی ژن NAIP در بررسی مختلف از ۱۵٪ تا ۷۵/۵٪ 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 (۲۴) که بیانگر نقش این ژن در شدت بیماری می باشد. بطور کلی 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 SMN₁ و NAIP اعمال ایجاد فنوتیپ SMA تیپ I را 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 در صورت مشاوره و تشخیص قبل از تولد امکان پیشگیری از تولد نوزاد مبتلا وجود داشت، که متأسفانه بعلت عدم مشاوره صحیح و به موقع این خانواده هاساحب فرزند مبتلا شده بودند.

نتیجه گیری

خصوصیات بالینی تیپ های مختلف SMA در منطقه ما، مشابه سایر مناطق می باشد. معهداً 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.

مشابه نتایج سایر مطالعات بیماری SMA در جنس مذکر شایع تر است (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵)، شایعترین فورم SMA در بیماران مورد مطالعه تیپ I و کم شیوع ترین آن، تیپ III بود. بررسی شیوع دقیق انواع SMA، بعلت ناهمگنی این بیماری (متغیر از نظر سن شروع و شدت تظاهرات بالینی آن) مشکل می باشد. معهداً بنظر می رسد که تیپ I بیماری بعلت شروع و سیرپروسرو صدا و پیشرونده آن بیشتر به در مانگاهها 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 علائم بالینی در دو مورد از بیماران SMA I در دوران نوزادی (۱۹ روزگی و ۲۷ روزگی) و فوت آنها در ۳۱ و ۴۲ 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 (۱۶).

با وجود تجدیدنظر در معیارهای 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، ۱۴). 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 گوئی کننده در سیربیماری مد نظر باشد. در یک مطالعه در ۱۴ 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 آگزون های ۷، ۸ ژن SMN₁ 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 SMN₁ در گروه های جمعیتی و بررسی های مختلف، متغیر بوده است. در یک بررسی در هندوستان حذف شدگی ژن SMN₁ در حدود ۵۰٪ بیماران مشاهده شد (۱۴) در بررسی عربستان این میزان ۸۳٪ بوده است (۲۰) در بررسی ترکیه ۸۵٪ (۲۱) در بررسی برزیل در ۷۵٪ بیماران (۲۲) و در بررسی آفریقای جنوبی ۶۵/۵٪ بوده است (۲۳). دلایل متعددی برای این تفاوت در

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 P₄₄, 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) *Neuromuscul 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, Iammens 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 Saudi spinal muscular atrophy patients, *Neurological sciences* 1998. **158**: 43 – 46
21. Savas S, Gokgoz N, Kayserili H, Ozkinay F, Yuksel Apak M, et al. Screening of deletions in SMN, NAIP and BTF₂ P₄₄ 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