

## بروز نادر خانوادگی وردینگ هافمن

**دکتر نسرین خالصی**، استادیار و متخصص بیماری های کودکان، فوق تخصص بیماری های نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران.  
**\*دکتر کامبیز کشاورز**، استادیار و متخصص بیماری های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی یاسوج، یاسوج، ایران (\*مؤلف مسئول).  
**دکتر آتوسا رضاخانی**، پزشک عمومی.

تاریخ دریافت: ۸۹/۵/۲۵

تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱۹

## چکیده

**مقدمه:** بیماری وردینگ هافمن یک بیماری دژنراتیو حرکتی است که از زمان جنینی بیمار را درگیر نموده و در دوران شیرخوارگی و کودکی پیشرفت می نماید. معمولاً مرگ تا سن ۲ سالگی و به علت نارسایی تنفسی رخ می دهد. ساده ترین و قطعی ترین راه تشخیص، تعیین مارکر ژنتیکی (SMA (Spinal Muscular Atrophy در خون است.

**معرفی بیمار:** در این مقاله به توصیف یک مورد نوزاد مبتلا به بیماری وردینگ هافمن پرداخته می شود که با انجام آنالیز DNA، وجود بیماری در والدینش اثبات گردید. نکته مهم آنکه مرگ دو فرزند قبلی با نارسایی تنفسی و ضعف عضلانی در دوره نوزادی و شیرخوارگی و یک مورد سقط در سه ماهه دوم بوده است؛ یعنی یک بیماری اتوزوم مغلوب و درگیری هر ۴ فرزند خانواده.

**نتیجه گیری:** این بیماری اتوزومال مغلوب است و بروز خانوادگی به صورت بسیار معدود گزارش شده است، اما در این گزارش هر ۴ فرزند خانواده با تابلوی مشابه فوت نموده اند.

**کلیدواژه ها:** بیماری وردینگ هافمن، مارکر ژنتیک مولکولی SMA، بروز خانوادگی، وراثت اتوزوم مغلوب

## مقدمه

آتروفی عضلانی نخاعی SMA ( Spinal ) Atrophy- Muscular) یک بیماری شایع در دوران شیرخوارگی است.<sup>(۱)</sup> این بیماری جزو بیماری های دژنراتیو نورو حرکتی بوده که از زمان زندگی جنینی شروع شده و در دوران شیرخوارگی و کودکی پیشرفت می نماید.<sup>(۲)</sup> این بیماری اتوزومال مغلوب بوده و در فرم شدید آن که همان نوع ۱ یا بیماری وردینگ هافمن است، مرگ تا قبل از ۲ سالگی به علت نارسایی تنفسی یا عفونت رخ می دهد.<sup>(۳)</sup> ساده ترین و قطعی ترین روش تشخیص بیماری، تعیین مارکر ژن SMA در خون توسط روش های آنالیز ژنتیک مولکولی می باشد. بروز بیماری ۱۵-۱۰ در صد هزار تولد زنده است و در تمام نژادها رخ می دهد.<sup>(۲)</sup>

هر چند موارد خانوادگی معدودی از این بیماری گزارش شده است، اما در این مقاله به توصیف یک نوزاد مبتلا به هیپوتونی و دیسترس تنفسی پرداخته

می شود که چهارمین فرزند خانواده بوده، ۲ فرزند قبلی با الگوی مشابه از بین رفته و سابقه یک سقط نیز در سه ماهه دوم در مادر خانواده گزارش شده بود، موردی که تاکنون گزارش نشده است. آنالیز مولکولی ژنتیکی همچنین وجود ۲ کپی از ژن SMA-۱ را در والدین و بیمار نشان داد.

## معرفی بیمار

بیمار نوزاد دختر یک روزه ای با وزن ۳۵۰۰ گرم و ۳۸ هفته و بد حال بود که با آپگار دقیقه اول ۵ و دقیقه پنجم ۶ در زمان زایمان سزارین احیاء شده و به مرکز تخصصی حضرت علی اصغر (NICU) تهران منتقل گردید. در بدو ورود نوزاد دارای آپنه، سیانوز، گریه ضعیف، رفلکس های کاهش یافته و رتراکسیون خفیف در ناحیه زیر دنده ای و فوق جناغ سینه ای بوده و کاملاً شل به نظر می رسید.

دمای بدن ۳۶/۱ درجه سانتی گراد، دقیقه

## بحث

آتروفی‌های عضلانی نخاعی (SMA) جزو بیماری‌های دژنراتیو نورون حرکتی هستند که از دوره جنینی شروع شده و در دوران شیرخوارگی و کودکی پیشرفت می‌نماید.<sup>(۲)</sup> این بیماری اتوزومال مغلوب بوده و پس از فیبروز سیستیک شایع‌ترین بیماری از این نوع می‌باشد.<sup>(۲)</sup>

نوع ۱ بیماری یا وردینگ هافمن شدیدترین فرم بیماری است و پس از دیستروفی عضلانی دوشن، شایع‌ترین بیماری عصبی-عضلانی به شمار می‌رود. بروز بیماری ۱۵-۱۰ در صد هزار تولد زنده بوده و در تمام نژادها یکسان رخ می‌دهد.<sup>(۲)</sup> معمولاً تا ۳ ماهه اول خود را نشان داده<sup>(۴)</sup> و در فرم‌های شدیدتر حتی پیش از تولد نیز به صورت کاهش حرکات جنین به ویژه در سه ماهه سوم تظاهر می‌یابد.<sup>(۵)</sup>

حدود ۹۸٪ بیماران دچار فقدان هموزیگوس یک ناحیه در Exon های ۷ و ۸ تلو مریک کپی ژن ۱-SMN روی کروموزوم ۵ هستند.<sup>(۶,۳)</sup> در واقع ژن مسئول بیماری روی کروموزوم ۱۳/۳-۱۱/۱۲ ۵q واقع است و موجب تسریع در آپوپتوز ژن نرون حرکتی می‌شود.<sup>(۴)</sup>

اشکال در مکیدن، بلع و تنفس و شلی نوزاد از علائم شایع بوده؛ در معاینه آتروفی و فاسیکولاسیون زبان، از دست دادن ماهیچه‌های بازو و تحلیل چربی زیر جلدی به چشم می‌خورد. اختلال حسی وجود ندارد، اما رفلکس کف پای کاهش یافته و رفلکس تاندون عمقی طبیعی یا کاهش یافته است.<sup>(۴)</sup> مرگ قبل از ۲ سالگی و به علت نارسایی تنفسی و یا عفونت رخ می‌دهد.<sup>(۴,۱)</sup>

بدون وجود سابقه واضح خانوادگی، تشخیص ۱-SMA در هفته‌ها و ماه‌های اول مشکل است<sup>(۵)</sup> اما به هر حال همیشه باید مدنظر پزشکان اطفال باشد.<sup>(۸)</sup>

۱۴۷/نبض، دقیقه ۴۰/ = تعداد تنفس و ABG اولیه اسیدوز تنفسی را نشان می‌داد. با تشخیص اولیه سپسیس و آسپیکسی انتوبه گردید و پس از احیاء مقدماتی، آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف شروع شد به ونتیلاتور وصل گردید. در گرافی قفسه سینه، سایه قلب بزرگ مشاهده شد. آزمایش‌های اولیه نوزاد به شرح زیر بود.

در شرح حال به دست آمده مادر نوزاد ۲۴ ساله و G<sub>4</sub>,P<sub>3</sub>,A<sub>1</sub> بود که دو فرزند قبلی وی با تابلوی مشابه دیسترس تنفسی فوت شده و یک سقط نیز در سه ماهه دوم حاملگی داشته است.

پدر و مادر دارای نسبت فامیلی بوده و در سابقه پدر نوزاد، وجود کاردیومیوپاتی بدون علت مشهود است، اما در کودکی بیماری خاصی نداشته است. در مشاوره ژنتیک سال ۱۳۸۳ به ایشان توصیه به عدم بچه دار شدن گردیده که متأسفانه توجه نکرده اند.

با توجه به معاینه و شرح حال گفته شده و با توجه به احتمال وجود یک بیماری عصبی-عضلانی، آزمایش‌های الکترودیآگنوستیک انجام شد که یافته‌های به دست آمده مطابق با بیماری سلول شاخ قدامی نخاعی (Anterior horn cell disease) و به عبارتی SMA شیرخوارگی یا بیماری وردینگ هافمن بود. جهت اثبات تشخیص، آنالیز DNA نوزاد و والدین انجام شد که کپی Exon شماره ۷ در ژن ۱-SMN را نشان داد و مشخص گردید که والدین هر دو دارای ۲ کپی از ژن SMN بوده و ریسک ابتلای یک کودک دیگر از این زوج یک چهارم تعیین شد.

متأسفانه علی‌رغم اقدامات حمایتی انجام شده به دلیل ماهیت پیشرونده بیماری، نوزاد مورد نظر پس از ۲۰ روز با الگوی نارسایی تنفسی فوت گردید.

نتایج آزمایش‌های اولیه نوزاد

ABG :	WBC: ۲۲۲۰۰ /mm <sup>3</sup> (pmn = ۵۰٪ )
pH: ۷/۱۵	Hb: ۱۵/۶ g/dl
PCO <sub>2</sub> : ۷۴ mmHg	Plt : ۳۰۴۰۰۰ / mm <sup>3</sup>
PO <sub>2</sub> : ۵۷ mmHg	BS = ۲۲۳ mg/dl
HCO <sub>3</sub> : ۲۵Meq/ L	Cr = ۰/۵ mg/dl
O <sub>2</sub> Sat : ۸۰٪	Ca = ۱۰ mg/dl

report. Rev Neurol; 2005. 40(2): 90-92.

2. Disorders of neuromuscular transmission and of motor neurons spinal muscular atrophies. In: Kliegman Robert M, Behrman Richard E, Janeson Hal B, Stanton Bonita F. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.2557-59.

3. Daniels G, Pettigrew R, Thornhill A, Abbs S, Lashwood A, Mahony F, et al. Six unaffected live births following preimplantation. Mol Hum Report; 2001. 7(10): 995-1000.

4. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Clinical neurology. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2002.p.152-54.

5. Robert H Brown Jr. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. In: Braunwald F, Kasper H, Longo J. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001.p.2455-57.

6. Gergont A, Kacinski M, Steczkowska- Klucznik M. Diagnostic progress in spinal muscular atrophy. Przegl Lek; 2001. 58(11): 989-91.

7. Fernandez- Torre JL, Teja JL, Castellanos A, Figols J, Obseot, Arteaga R. Spinal muscular atrophy type 1 mimicking critical illness neuropathy in a pediatric intensive care neonate: Electrophysiological features. Brain Dev J; 2008. 30(9): 599-602. Epub 2008 Apr 1

8. Collado-Ortiz MA, Shkurovich-Bialik P, Gonzalez- De Leo S, Arch-Tirado E. Type 1 spinal atrophy Werding – Hoffmann disease. Case report. Cir Cir; 2007. 75(2): 119-22.

9. Heber U, Muller CR. Indirect molecular- genetic family study and prenatal diagnosis of infantile spinal muscular atrophy. Klin Padiatr; 1994. 206(1): 30-35.

EMG به ویژه در تشخیص SMA-۱ مفید و موید دنرواسیون شدید است<sup>(۴)</sup>، در حالی که NCV در این بیماری طبیعی است. اما ساده ترین و قطعی ترین روش تشخیص بیماری، تعیین مارکر ژنتیک مولکولی ژن SMA در خون و آنالیز DNA می باشد.<sup>(۹و۶،۲)</sup> پس از انجام آنالیز ژنتیکی و یافتن فرم های هتروزایگوت در Sibling ها و والدین بیمار مبتلا به نوع ۱، به طور غیرمستقیم نیز می توان تشخیص بیماری را داد.<sup>(۷)</sup> هر چند این بیماری اتوزومال مغلوب است و کشنده، اما تاکنون جز موارد معدودی، توالی و تکرار بیماری در خانواده گزارش نشده است.

در یک مطالعه در عربستان در خلال سال های ۱۹۹۲-۱۹۸۲ میلادی و در عرض ۱۰ سال بررسی بیماران وردینگ هافمن، در ۶۹٪ خویشاوندان بیمار، ۱۴ مورد درگیری برادرها یا خواهرهای بیمار گزارش گردیده است.<sup>(۱۰)</sup>

Menke LA و همکاران به شرح ۲ فرزند مبتلا در یک خانواده و نیز به توصیف ۲ فرزند از خانواده ای دیگر با وردینگ هافمن و مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی پرداخته اند و معتقدند همراهی SMA-۱/CHD تنها یک فنوتیپ بیماری است نه دو رخداد هم زمان.<sup>(۱۱)</sup> علی رغم اینکه وردینگ هافمن یک بیماری اتوزومال مغلوب به شمار می رود، اما بیماری ناشیعی است. با توجه به هتروزایگوت بودن والدین در آزمایش DNA، شانس درگیری هر فرزند مبتلا ۱/۴ و برای فرزند متوالی<sup>(۱۲)</sup> یا ۱/۲۵۶ است که امری ناشایع به شمار می رود.

اما با توجه به مورد ذکر شده به نظر می رسد در مواردی که ۱ الگوی مرگ با تابلوی ارائه شده در خانواده ای مشاهده شد، بررسی پدر و مادر از نظر بررسی های ژنتیکی ضروری بوده و ضرورت پیشگیری از بارداری علی رغم احتمال کم با توجه به وخیم بودن فرم بیماری توصیه می گردد.

## فهرست منابع

1. Serra- Ortega, Torres A, Sgreo M. Spinal muscular atrophy associated with olivopontocerebellar hypoplasia. A case

10. Salih MA, Mahdi AH, Al-Jarallah AA, Al-Jarallah AS, Al-Saadi M, Haffez MA, et al. Childhood neuromuscular disorders: a decade's experience in Saudi Arabia. *Ann Trop Peditor*; 1996. 16(4): 271-80.

11. Menke LA, Poll- BT, Clur SA, Bilardo CM, Van der Wal AC, Lemmink HH, et al. Congenital heart defects in spinal muscular atrophy type 1: a clinical report of two siblings and a review of the literature. *Am J Med Genet A*; 2008. 146A (6): 740-44.

## Familial Werding-Hoffmann: a rare incidence

**N. Khalesi, MD**, Assistant Professor of Pediatrics, Subspecialty in Neonatology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**\*K. Keshavarz, MD**, Assistant Professor of Pediatrics, Yasooj University of Medical Sciences and Health Services, Yasooj, Iran (\*Corresponding author).

**A. Rezakhani**, General Physician.

### Abstract

**Background:** Werding-Hoffmann disease is a degenerative disease of motor neurons that begins in fetus and continues to be progressive in infancy and childhood. Most of them die by 2 years of age because of respiratory failure. The simplest and most accurate method of diagnosis is detection of serum genetic marker of SMA.

**Case report:** In this article a neonate with Werding-Hoffmann disease is studied; the importance being that the disease was detected in his parents by DNA analysis. The two previous siblings died during infancy because of respiratory failure and muscular weakness. There was also a positive family history of an abortion during the second trimester; in other words an Autosomal Recessive (AR) disease affecting all of the 4 siblings.

**Conclusion:** Werding-hoffmann is an AR disease with a rare familial incidence.

**Keywords:** Werding-Hoffmann disease, Genetic marker of SMA, Familial incidence, Autosomal recessive inheritance