

## بروز نادر خانوادگی وردينج هافمن

دکتر نسرین خالصی، استادیار و متخصص 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 (\*مولف مسئول).

دکتر آتوسا رضاخانی، پژوهش عمومی.

تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱۶

تاریخ دریافت: ۸۹/۵/۲۵

### چکیده

**مقدمه:** بیماری وردينج 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 وردينج 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 سیار محدود گزارش شده است، اما در این گزارش هر ۴ فرزند خانواده با تابلوی مشابه فوت نموده اند.

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

### مقدمه

آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) (Muscular Atrophy- Spinal Atrophy) یک بیماری شایع در دوران شیرخوارگی است.<sup>(۱)</sup> این بیماری جزو بیماری های دژنراتیو نورون 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 وردينج 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 ۱۰-۱۵ درصد هزار تولد زنده است و در تمام نژادها رخ می دهد.<sup>(۴)</sup>

هر چند موارد خانوادگی محدودی 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، مورده که تاکنون گزارش نشده است. آنالیز مولکولی ژنتیکی همچنین وجود ۲ کپی از ژن ۱-۱ SMA 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 سازارین 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 رتراسیون 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

آتروفی های عضلانی نخاعی (SMA) جزو بیماری های دژنراتیو نورون حرکتی هستند که از دوره جنینی شروع شده و در دوران شیرخوارگی و کودکی پیشرفت می نماید.<sup>(۲)</sup> این بیماری اتوژومال مغلوب بوده و پس از فیبروز سیستیک شایع ترین بیماری از این نوع می باشد.<sup>(۲)</sup>

نوع ۱ بیماری یا وردینگ هافمن شدیدترین فرم بیماری است و پس از دیستروفی عضلانی دوشن، شایع ترین بیماری عصبی-عضلانی به شمار می رود. بروز بیماری ۱۰-۱۵ درصد هزار تولد زنده بوده و در تمام نزادها یکسان رخ می دهد.<sup>(۲)</sup>

معمولًا تا ۳ ماهه اول خود را نشان داده<sup>(۳)</sup> و در فرم های شدیدتر حتی پیش از تولد نیز به صورت کاهش حرکات جنین به ویژه در سه ماهه سوم تظاهر می یابد.<sup>(۵)</sup>

حدود ۹۸٪ بیماران دچار فقدان هموزیگوس یک ناحیه در Exon های ۷ و ۸ تلومریک کپسی ژن ۱- SMN روی کروموزوم ۵ هستند.<sup>(۶)</sup> در واقع ژن مسئول بیماری روی کروموزوم ۱۳/۳- ۱۱/۱۲ واقع است و موجب تسریع در آپوپتوز ژن نرون حرکتی می شود.<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 ماهیچه های بازو و تحلیل چربی زیر جلدی به چشم می خورد. اختلال حسی وجود ندارد، اما رفلکس کف پایی 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 می دهد.<sup>(۶)</sup>

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

۱۴۷=نبض، دقیقه ۴۰ / ABG اولیه اسیدوز تنفسی را نشان می داد. با تشخیص اولیه سپسیس و آسفیکسی انتویه گردید و پس از احیاء مقدماتی، آنتی بیوتیک وسیع الطیف شروع شد به ونتیلاتور وصل گردید. در گرافی قفسه سینه، سایه قلب بزرگ مشاهده شد. آزمایش های 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 متسافانه توجه نکرده اند.

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

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

نتایج آزمایش های 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 : ۳۰۴۰۰ / mm <sup>3</sup>
PO <sub>2</sub> : ۵۷ mmHg	BS = ۲۲۳ mg/dl
HCO <sub>3</sub> : ۲۵ Meq/ 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 ۱- SMA 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>(۵)</sup> پس از انجام آنالیز ژنتیکی و یافتن فرم‌های هتروزیگوت در Sibling ها و والدین بیمار مبتلا به نوع ۱، به طور غیرمستقیم نیز می توان تشخیص بیماری را داد.<sup>(۶)</sup> هر چند این بیماری اتوزومال مغلوب است و کشنده، اما تاکنون جز موارد معددی، 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٪ خوشاوندان بیمار، ۱۴ مورد درگیری برادرها یا خواهرهای بیمار گزارش گردیده است.<sup>(۷)</sup>

Menke LA و همکاران به شرح ۲ فرزند مبتلا در یک خانواده ونیز به توصیف ۲ فرزند از خانواده‌ای دیگر با وردینگ هافمن و مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی پرداخته‌اند و معتقدند همراهی ۱/CHD- SMA تنها یک فنوتیپ بیماری است نه دو رخداد هم زمان.<sup>(۸)</sup>

علی رغم اینکه وردینگ هافمن یک بیماری اتوزومال مغلوب به شمار می رود، اما بیماری ناشایع است. با توجه به هتروزیگوت بودن والدین در آزمایش DNA، شانس درگیری هر فرزند مبتلا  $\frac{1}{4}$  و برای فرزند متوالی  $\frac{1}{4}$  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, Sgredos M. Spinal muscular atrophy associated with olivopontocerebellar hypoplasia. A case

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

11. Menke LA, Poll- BT, Clur SA, Billardo 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